

5. Дытнерский Ю. И. Мембранные процессы разделения жидких смесей. 54, М., 1975.
6. Жуков И. И. (под ред.). Электронные свойства капиллярных систем. 352—354, М.—Л., 1956.
7. Маркарян Э. А., Айрапетян Г. К., Цатинян А. С., Авакян О. М., Восканян Е. В. Арм. хим. ж., 29, 5, 440, 1976.
8. Маркарян Э. А., Айрапетян Г. К., Авакян О. М., Цатинян А. С. Хим.-фарм. журн., 11, 59, 1978.
9. Маркарян Э. А., Балаян Р. С., Авакян О. М., Калтрикян А. А. Авт. свид. № 696009, (СССР).
10. Мнджоян А. Л., Маркарян Э. А. Авт. свид., № 203694, (СССР). [Бюлл. изобр. № 21, 1967].
11. Стрельцов С. А., Куханова М. Н., Гурский Г. В. Мол. биол., 9, 910, 1975.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXV, № 2, 1982

УДК 616.15—006

## РАЗВИТИЕ СПОНТАННОГО ЛЕЙКОЗА У МЫШЕЙ ЛИНИИ АКР ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. И. НОЗДРИН, М. З. БАХШИНЯН, А. В. АЗНАУРЯН, В. М. ПАДАЛКО

При введении метилового эфира ретиновой кислоты мышам высоколейкозной линии АКР усиливается пролиферация лимфоидных клеток в органах системы крови; в крови увеличивается количество лейкоцитов и падает содержание эритроцитов и гемоглобина. В связи с возникновением на месте введения препарата перитонита происходит перераспределение макрофагов различных органов.

*Ключевые слова:* лейкоз, ретиновая кислота.

Способность витамина А и его синтетических аналогов (ретиноидов) тормозить химический канцерогенез и вызывать обратное развитие опухолей эпителиальной природы доказана [5]. Что касается развития опухолей соединительнотканной, нервной и мышечной природы в условиях избыточного введения витамина А, то этот вопрос не разработан, хотя имеются единичные сведения о способности витамина А стимулировать развитие и рост лейкоза, фибро- и лимфосарком [1—3].

В настоящем сообщении приводятся данные о влиянии одного из наиболее активных ретиноидов—метилового эфира ретиновой кислоты (МЭРК) на развитие спонтанного лейкоза у мышей.

*Материал и методика.* Опыты были поставлены на 10-недельных мышах—самцах линии АКР, которые содержались на стандартной диете. 37 животных оставались интактными, 20 мышей в течение 12 недель получали внутривнутрино, по 0,15 мл, 1 раз в неделю косточковое масло. 40 животным опытной группы внутривнутрино в те же сроки и в той же дозе вводили 0,07%-ный масляной раствор МЭРК\*. Указанная до-

\* Препарат приготовлен Л. Н. Поляченко и Л. П. Давыдовой, сотрудниками лаборатории химии полиеновых соединений (зав.—проф. Г. И. Самохвалов) научно-производственного объединения «Витамины» ММП СССР.

за была близка к естественной и составляла 1/25 ЛД/50 в остром опыте. Эксперимент был закончен на 87-й день, когда гибель интактных животных от лейкоза превысила 50%. У доживших до конца опыта животных макрофаги метили внутрибрюшинным введенным за 12 ч до забоя 0,5 мл 60%-ного коллоидного угля. Животных забивали под эфирным наркозом. Селезенку, мезентериальный лимфатический узел, тимус, печень, легкое и почку фиксировали в смеси формалина, 96-градусного спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 9:3:1. Мазки крови из хвостовой вены и красного костного мозга из бедренной кости фиксировали в метиловом спирте. Подсчет эритроцитов, лейкоцитов и определение гемоглобина производили по общепринятым методам. Гистологические срезы окрашивали пикрофуксином, мазки—азурином-2 и эозином. В срезах селезенки, лимфатических узлов, печени и легких в 60—70-ти полях зрения в препаратах от каждого животного при увеличении 900 подсчитывали количество мононуклеарных фагоцитов. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

*Результаты и обсуждение.* У животных, получавших МЭРК, выживаемость была близка к таковой животных контрольных групп. В миелограмме обнаружено возрастание пролиферативной активности и повышение содержания плазматических, лимфоидных и бластных форм клеток. При этом имело место относительное уменьшение содержания клеток миелоидного и эритроидного кровяных рядов (табл. 1). В

Таблица 1

Влияние метилового эфира ретиноевой кислоты (МЭРК) на миелограмму мышей на линии AKR на 87-й день эксперимента

Вид клеток	Воздействие и количество животных		
	интактные — 4	масло — 4	МЭРК — 4
Бластные формы	0,1±0,03	0,4±0,02	3,5±0,3
Промиелоциты	6,1±0,8	1,8±0,03	2,3±0,1
Миелоциты	12,0±1,1	3,5±0,3	4,3±0,4
Метамиелоциты	9,1±0,9	10,5±1,1	7,0±0,8
Палочкоядерные нейтрофилы	11,6±1,0	13,3±1,4	9,8±0,6
Сегментоядерные нейтрофилы	28,9±3,1	14,5±2,1	7,3±0,4
Базофилы	0,1±0,02	1,3±0,02	0,5±0,01
Эозинофилы	1,75±0,02	1,5±0,04	1,0±0,02
Моноциты	0,9±0,01	3,3±0,3	1,4±0,03
Плазматические клетки	1,0±0,02	0,8±0,02	1,3±0,02
Лимфоциты	15,0±2,0	30,8±2,3	59,8±3,1
Базофильные эритробласты	9,7±0,7	10,0±0,2	3,5±0,1
Полихроматофильные эритробласты	17,4±1,0	10,5±1,1	8,8±0,9
Мегакариоциты	0,9±0,04	0,5±0,02	0,9±0,03
Миелоидный митотический индекс, %	1,3	5,0	7,0
Эритроидный митотический индекс, %	2,5	5,0	6,0

крови—эритропения, нейтральный лейкоцитоз, моноцитоз, относительная лимфопения, абсолютный лимфоцитоз, повышение содержания дифференцируемых клеток (табл. 2). В селезенке—истощение лимфоидных фолликулов, обнажение их стромы. В красной пульпе, кроме эритроцитов,—лимфобласты и лимфоциты. Содержание макрофагов в белой и красной пульпе значительно снижено. Лимфатические узлы по своему строению напоминают лимфатические узлы животных, получавших масло, но содержание макрофагов в синусах более высокое. В печени—вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, экстравазальные лейкоцитар-

Влияние метилового эфира ретиноевой кислоты (МЭРК) на гемограмму мышей линии АКР на 87-й день эксперимента

Вид клеток	Воздействие и количество животных		
	интактные — 4	масло — 4	МЭРК — 4
Эритроциты	6550000±1004	6125000±1508	5067200±1061
Гемоглобин	12,9±0,14	12,3±0,3	10,5±0,3
Лейкоциты	7875±350	10000±120	21962±610
Эозинофилы	2,2±0,9%	1,4±0,2%	1,2±0,3%
Базофилы	0,4±0,06%	0,5±0,14%	2,0±0,45%
Нейтрофилы палочкоядерные	3,2±0,3%	5,1±0,4%	6,6±0,3%
Нейтрофилы сегментоядерные	42,8±0,6%	35,3±1,5%	55,3±3,3%
Лимфоциты	44,0±1,3%	53,0±1,3%	22,6±1,3%
Моноциты	5,9±0,9%	3,8±0,5%	9,8±0,5%
Недифференцируемые клетки	0,2±0,01%	0,3±0,01%	0,5±0,02%

ные инфильтраты и значительное уменьшение содержания макрофагов (табл. 3). Гистологическая картина тимуса, легких и почек близка к таковой в контроле.

Таблица 3

Влияние метилового эфира ретиноевой кислоты (МЭРК) на содержание мононуклеарных фагоцитов у мышей линии АКР на 87-й день эксперимента × 900

Органы	Воздействие и количество животных		
	интактные — 8	масло — 8	МЭРК — 8
Селезенка	6,0±0,17	8,2±0,12	2,7±0,19
Мезентериальный лимфатический узел	2,3±0,22	2,4±0,22	3,7±0,19
Печень	6,9±0,21	6,8±0,1	4,1±0,1
Легкое	2,3±0,24	1,8±0,04	2,1±0,14

Анализ полученных данных позволяет предполагать, что МЭРК, несмотря на неизменяющуюся выживаемость животных, в целом усугубляет течение лимфолейкоза. МЭРК, обладающий детергентными свойствами [6], мог стать причиной перитонита, и гемограмма, видимо, отразила этот процесс. Можно допустить, что у мышей, получавших ретиноид, макрофаги мигрировали из печени, селезенки, а возможно, и из других органов в очаг воспаления, где ограничивали его повреждающее действие. В пользу этой точки зрения говорят такие данные, как способность макрофагов накапливать ретиноиды [7, 9], поглощать, хранить и метаболизировать липиды. Запустение белой пульпы селезенки с обнажением стромы может быть обусловлено тем, что поступающие из костного мозга лимфоидные клетки являются функционально неполноценными, неспособными к кооперации с макрофагами и последующему клонированию. Напряжение эритроидного кроветворения в красном костном мозге коррелирует с уменьшением содержания эритроцитов и

гемоглобина в крови и может быть следствием проявления детергентных свойств ретиноида [6].

Таким образом, при введении МЭРК в органах системы крови мышцей высоколейкозной линии АКР усиливается пролиферация лимфоидных клеток; в месте введения препарата развивается асептическое воспаление, в крови увеличивается количество лейкоцитов и падает содержание эритроцитов и гемоглобина; перераспределяются макрофаги.

Ереванский медицинский институт

Поступило 16.1 1981 г.

ԻՆՔՆԱՍԻՆ ԼԵՅԿԱԶԻ ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ ԱԿՌ ԳՄԻ ՄԿՆԵՐԻՆ ՄՈՏ՝  
ԹԵՏԻՆՈԱԹԹՎԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ

Վ. Ի. ՆՈՋՐԻՆ, Մ. Զ. ԲԱԽՇԻՆԻԱՆ, Ա. Վ. ԱՋՆԱՈՒՐԻՅԱՆ, Վ. Մ. ՊԱԴԱԿՈ

Հետազոտությունների հետևանքով պարզվել է, որ ԱԿՌ մկներին վիրտամին Ա ներարկման հետևանքով արյունաստեղծ սիստեմի օրգաններում տեղի է ունենում լիմֆոիդ բջիջների պրոլիֆերացիա: Արյան մեջ ավելանում է լեյկոցիտների և պակասում էրիտրոցիտների ու հեմոգլոբինի քանակը:

Տեղի է ունենում մակրոֆագ-բջիջների տեղաբաշխումը տարբեր օրգաններում:

THE DEVELOPMENT OF SPONTANEOUS LEUCOSIS IN MICE  
OF AKR LINE UNDER THE INJECTION OF METHYL ETHER  
OF RETINOID ACID

V. I. NOSDRIN, M. Z. BAKHSHINIAN, A. V. ASNAURIAN, V. M. PADALCO

The investigations have shown that the injection of methyl ether of retinoid acid into mice of high leucosis line AKR intensifies the proliferation of lymphoid cells in the organs of blood; the content of leucocytes increases in blood and the content of erythrocytes and hemoglobin decreases. In relation to the appearance of peritonitis in the injection site of the preparation a redistribution of macrophages of different organs takes place.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Афанасьев Ю. И., Давыдов Л. П., Ноздрин В. И., Поляченко Л. Н., Самохвалов Г. И. В кн.: Актуальные проблемы витаминологии. 1, 118—119. М., 1978.
2. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И. В кн.: Морфология процессов адаптации клеток и тканей. Мат-лы конф. 1, 202—205. М., 1971.
3. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И. Вопросы онкологии, 1, 53—58, 1977.
4. Карр Я. Макрофаги: обзор ультраструктуры и функции. М., 1978.
5. Плещинский К. Д. Вопросы онкологии, 10, 85—92, 1978.
6. Bollag W. Intern. J. vit. Res., 40, 299—314, 1970.
7. Bollag W. Europ. J. Cancer, 8, 689—693, 1972.
8. Kay N. E., Douglas S. D. New York state J. Medicine, 77, 3, 327—338, 1977.