

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альберт А. Избирательная токсичность. М., 1971.
2. Коляков Ф. Н. Проницаемость кожи. М., 1973.
3. Кундичо Ю. И. Всасывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений. Киев, 1975.
4. Дилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М., 1969.
5. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обесцвечивание ПДУ загрязненной кожи. Методические указания. М., 1980.
6. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М., 1954.
7. Улиноев Н. П., Сидоров К. К., Далино А. И. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ 10, 18—25. М., 1968.
8. Bartsch H. et al. Arch. Toxicol., 41, 4, 249—277, 1979.
9. Braun-Falco O. In: De structura et functione stratorum epidermidis S. D. beetle-тае, 49, Врно, 1965.
10. Epstein S. et al. Dermatologica, 136, 457, 1968.
11. JARC. Lyon, 11, 1975.
12. Stewart R. D. et al. Arch. Environ. Health, 25, 5, 342—348, 1972.
13. Van-Duuren B. L. et al. Can. J. Carcin., 1977, 11, 1.

«Биолог. ж. Армения», т. XXVII, № 6, 1987

УДК 615.37—006

ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОК СИСТЕМЫ МОНОПУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

М. З. БАХШИЯН

В основе неспецифической иммунотерапии в условиях канцерогенеза происходит активация кооперативного взаимодействия макрофагов и лимфоидных клеток. Ведущая роль большинством исследователей при этом отводится макрофагам. В ряде случаев отмечается положительное влияние витамина А и его синтетических аналогов на указанный процесс.

Ключевые слова: иммунотерапия, канцерогенез, ретиноиды, макрофаги

В экспериментальных и клинических условиях установлено наличие ряда признаков иммунодепрессивного влияния злокачественных новообразований, регистрируемых зачастую задолго до формирования опухоли.

Нарушение системы иммунного надзора, слишком малая антигенная сила мутировавшей клетки, первичная локализация этой мутировавшей клетки в труднодоступном для иммунокомпетентных органов места, или, наконец, любые причины, препятствующие контакту иммунной системы и малигнизированной клетки позволяют последней беспрепятственно пролиферировать до такой стадии, когда иммунное воздействие уже недостаточно для предотвращения развития опухолевого процесса [3]. В связи с этим становится целесообразным применение иммунотерапии неопластических заболеваний, которая получила в послед-

ные годы широкое применение и может привести к полной и окончательной регрессии злокачественного роста.

В основе неспецифической иммуноотерапии лежит повышение функциональной противоопухолевой активности клеток иммунокомпетентной системы, нарушающее тем самым равновесие между опухолью и организмом в пользу последнего [12]. Среди неспецифических стимуляторов широкое распространение получила вакцина БЦЖ, в активации иммунных реакций которой ведущая роль, большинством исследователей отводится макрофагам. Отмечается, что активированные *in vitro* БЦЖ макрофаги могут ингибировать рост опухолевых клеток при прямом контакте с ними [24, 27, 30]. Согласно последним данным, БЦЖ активирует моноциты и альвеолярные макрофаги, повышая их цитотоксическую активность и способность узнавать и лизировать клетки-мишени [26].

Активация макрофагального звена опасна при применении и других иммуностимуляторов, причем отмечается, что предварительная инкубация некоторых адьювантов с макрофагами, но не лимфоцитами, усиливает иммунный ответ [18]. Замечено увеличение числа макрофагов и их предшественников, усиление цитотоксических свойств мононуклеаров к опухолевым клеткам под влиянием *Corynebacterium parvum* [4, 25 и др.], возрастание фагоцитарной и цитотоксической активности макрофагов под влиянием интерферона, *Leishmania braziliensis*, *Propion bacterium granulosum* [5, 11, 33].

Активированные макрофаги и надосадочная жидкость, полученная при их культивировании, обладают двухфазным действием на клетки-мишени: при малой концентрации макрофагов наблюдается стимуляция пролиферации мишеней, при высокой — угнетение [22].

В последние годы появились сведения о механизме поведения неспецифически активированных макрофагов: макрофаги в супернатанте их культуры индуцируют генерацию естественных киллеров, обладающих высокой цитотоксической активностью, направленной против клеток-мишеней [36 и др.]. Отмечено также, что применение стимуляторов вызывает повышение активности лизосомальных ферментов макрофагов, чему способствует не контакт стимуляторов с клеточной мембраной этих клеток, а эндоцитоз ими стимулятора, что зависит от функции микрофиламентов, микротрубочек и синтеза белка указанными клетками [31]. Согласно другим данным, действие активирующих агентов на макрофаги опосредуется через сигналы с их мембраны — адьюванты реагируют с Fc или C₃-рецепторами [33].

Считается доказанным, что *Cog. parvum* при внутривенном введении может подавить Т-клеточные иммунные реакции, через которые опосредуется противоопухолевый иммунитет, что объясняется не прямым действием адьюванта на Т-клетки, а вторичным эффектом их взаимодействия с макрофагами [4].

Отмечается, что чрезмерная активация макрофагов иммуностимуляторами может способствовать выделению ими значительного количества простагландина E₂, что может вызвать иммуносупрессию, так как при остром воспалении этот простагландин угнетает функции лим-

фонитов путем увеличения уровня ИАМФ, и при взаимодействии макрофага с лимфоцитом, необходимым для развития иммунного ответа, макрофаги являются продуцентами простагландина E₂, а лимфоциты — клетками, отвечающими на него.

Установлено также, что стимулированные макрофаги выделяют фактор, замещающий действие хелперных Т-клеток на дифференцировку В-клеток, при этом в процессе включаются ранние предшественники В-клеток, и выработка медиатора антителопродукции макрофагами не зависит от Т-клеток [19 и др.].

Влияние витамина А на иммунокомпетентные клетки в условиях канцерогенеза Сравнительно малоизученным представляется на сегодняшний день неспецифическое влияние витамина А на иммунную систему в условиях бластного роста. Витамин А относится к той небольшой группе витаминов, с изучения которой начинается история витаминологии. Он участвует в синтезе нуклеиновых кислот, протендов, в процессах клеточного деления и дифференциации эпителиальных клеток [17]. Такое многообразие действия витамина А связано, по-видимому, с тем, что в организме его молекула подвергается превращениям, и возникающие при этом производные занимают специфическое участие в регуляции отдельных физиологических и обменных процессов [8].

Известны природные соединения, относящиеся к группе витамина А: витамин А (ретинол) и его эфиры, витамин А₂, витамин А—альдегид, ангидровитамин А. Кроме того, получен ряд синтетических соединений, не обнаруженных в природе, но обладающих в той или иной мере биологическими свойствами витамина А: витамин А—кислота, некоторые эфиры и др. производные [7, 8].

Витамин А обнаруживается преимущественно в форме эфира во всех органах и тканях, за исключением крови, где он в основном находится в спиртовой форме. Так, 80—90% витамина А в печени и 69—87% в легких представлены ретинил эфирами [17]. Печень, вероятно, является не только основным депо витамина А, но главным местом синтеза ретинолсвязывающего белка, открытие которого является одним из наиболее значительных достижений последних лет [9]. Так как витамин А связывается с ретинолсвязывающим белком и секретируется из печени в спиртовой форме, можно полагать, что определенную роль в регуляции этих процессов играют ретинолэфиргидролазы, осуществляющие гидролиз ретинил эфиров с образованием свободного ретинола. Несмотря на то, что механизмы подобной регуляции еще не исследованы, известно, однако, что во многих органах обнаруживается ретинолэфиргидролазная активность, которая, очевидно, обеспечивает высвобождение свободного ретинола из его эфирных форм и делает возможной его дальнейшую мобилизацию.

Определенная часть ретинолэфиргидролаз печени локализуется в клетках Купфера [17]. По-видимому, после синтеза на рибосомах клеток печени ретинолсвязывающий белок переносится в мембраны эндоплазматического ретикулума и пластинчатого комплекса, где соединяется с ретинолом, освобождаемым печеночной эстеразой из его эфиров. Затем комплекс ретинола с ретинолсвязывающим белком секретируется в кровотоки через пластинчатый комплекс, а витамин А доставляется

этим транспортным белком в различные органы и ткани, на клеточной мембране которых имеются специфические рецепторы, осуществляющие при взаимодействии с ретинолсвязывающим белком перенос ретинола от белка в клетки [35]. В настоящее время в цитохимии всех тканевых образцов биосинтетического материала, полученного при резекциях легкого, обнаружен белок, связывающий ретиноловую кислоту [20].

Имеются отдельные данные об антиканцерогенном влиянии витамина А и его производных [1, 28, 34], предлагается использование ретиноидов в качестве эффективного противоопухолетвенного агента [23].

Точных данных о механизме антиканцерогенного влияния витамина А пока не существует. Согласно отдельным наблюдениям, в процессе ингибирования ретиноидами пролиферации некоторых злокачественных клеток лежит изменение ими мембран благодаря взаимодействию с интрацитоплазматическими рецепторами, угнетению активности аденилатциклоксилазы. Не исключено при этом изменение вынужденных реакций организма [28]. Отмечается повышение в условиях канцерогенеза под влиянием витамина А фагоцитарной и цитотоксической активности макрофагов, усиление цитотоксических свойств Т-клеток [21], повышение реакции БТТ лимфоцитов [29].

В последние годы появились данные об участии витамина А и иммунологических реакциях организма. Установлено повышение неспецифической резистентности организма под влиянием витамина А, в основе которой лежит активация метаболизма макрофагов, имеющая своим следствием стимуляцию антителопродуцирующих клеток и кооперативное взаимодействие Г- и В-лимфоцитов [32].

В обзоре Плещитого [9] отмечается, что недостаток витамина А способствует уменьшению размеров и массы тимуса, селезенки, гипоплазии лимфоидной ткани, уменьшению числа лимфоцитов в бурсе Фабрициуса, снижению уровня антителообразования, выраженному угнетению включения метки в ДНК лимфоцитов тимуса и селезенки.

Применение витамина А вызывает увеличение лимфоузлов в размерах, образование в их корковом веществе отдельных зародышевых вентров, возрастание фагоцитарной активности макрофагов, увеличение числа бластных клеток.

Имеются некоторые данные противоложного характера. Так, отмечается угнетающее влияние ретинола на пролиферацию лимфоцитов под влиянием ФГА [39], на клетки, ответственные за связывание Fc-рецепторов и последующий фагоцитоз или окислительных частиц [37].

Анализ приведенных выше работ, касающихся стимулирующего влияния адьювантов на иммунокомпетентную систему, продемонстрировал решающую роль мононуклеарных фагоцитов [16]. К настоящему времени накопились факты, подтверждающие это влияние. Основанием для такого предположения послужили наблюдения, указывающие на то, что некоторые адьюванты вызывают в месте введения воспалительную реакцию или образование инфильтратов, содержащих большое количество клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы [15].

В настоящее время накопилось достаточно сведений о том, что стимуляция иммуногенеза адьювантами происходит в результате вмеша-

тельства в самые начальные этапы антителиобразования, предшествующие образованию специфической молекулы антитела. Продуктивную фазу иммуногенеза адьюванты практически не стимулируют [13]. В большинстве обнаруживаемых патофизиологических сдвигов, сопровождающих начальные этапы антителиобразования, существенную роль играют макрофаги, так как многие адьюванты оказывают стимулирующее действие путем активации фагоцитарных механизмов [14, 15].

Макрофаги поглощают адьювантные вещества, как и любой чужеродный агент, попавший в организм парентеральным путем. Это дало основание для предположения о возможности транспортировки макрофагами адьювантных веществ к иммунокомпетентным клеткам и непосредственной стимуляции последних [40]. Окончательную ясность в вопросе о механизме влияния адьювантов на функцию макрофагов внесло открытие лизосомного аппарата клетки. В связи с этим появились сообщения о связи между адьювантным действием ряда веществ и их способностью повышать проницаемость лизосомных мембран, что, вероятно, способствует повышению активности или содержания ферментов в макрофагах. В этом плане особое место занимает изучение влияния витамина А на иммунную систему. В последние годы появились ряд данных о способности жирорастворимых витаминов оказывать значительное влияние на состояние клеточных мембран. В обзоре Покровского, Гутельяна [10] отмечается, что высокие концентрации ретинола *in vivo* и значительные дозы этого витамина *in vitro* могут нарушать стабильность лизосомальных мембран. Значительное повышение концентрации в крови ретинола, не связанного с ретинолсвязывающим белком, и его доставка к тканям в свободном виде, способном к проявлению detergentных форм, лежат, очевидно, в основе токсического действия избытка витамина А, в частности, его мембранотоксических эффектов [8]. Установлено таким образом, что производные витамина А прочно связываются с клеточными мембранами, изменяя поверхностный заряд мембран, а также конформацию поверхностносвязанных ферментов, в свою очередь влияющих на транспорт метаболитов, ионов и воды через цитомембраны [10, 15]. Учитель [15] на основании проведенных экспериментов пришла к заключению, что адьюванты, несмотря на различное происхождение и физико-химическую природу, способствуют аккумуляции антигенов в фаголизосомной фракции макрофагов.

Можно предположить, что применение витамина А приводит к изменению катаболизма антигена в лизосомальных структурах макрофагов, способствуя усилению иммуногенности антигенного материала в доставке его к иммуноштам [9].

В наших исследованиях [2] с использованием ретиноида C_{15} циклолы в условиях роста перевивной опухоли—карциномы Люеса —не замечено заметного увеличения содержания макрофагов в печени, селезенке, легком и коже, что, возможно, иллюстрирует способность этих клеток депонировать ретиноиды в брюшной полости, в месте их наибольшего скопления (ретиноид вводился интрабрюшинно) и транспортировать их к лимфоидным клеткам с непосредственной стимуляцией последних (табл. 1, 2).

Таблица 1
Влияние ретиноида C_{15} -диоксида в условиях роста карциномы Люека на содержание макрофагов в селезенке, печени, легком и коже (ув. 900)

Воздействие	Содержание макрофагов ($M \pm m$)			
	в селезенке	в печени	в легком	в коже
Карцинома Люека	248 \pm 8,4	416. \pm 6,8	104 \pm 7,45	64,6 \pm 3,5
Карцинома Люека и диоксида C_{15}	247 \pm 7,07	453 \pm 10	72,5 \pm 0,3	47,6 \pm 2,9

Таблица 2
Влияние ретиноида C_{15} -диоксида в условиях роста карциномы Люека на содержание иммунокомпетентных клеток в селезенке (увеличение 900)

Воздействие	Содержание иммунокомпетентных клеток ($M \pm m$)		
	макрофагов	лимфоцитов	плазматических клеток
Карцинома Люека	248 \pm 8,4	1221 \pm 8,24	1428 \pm 14
Карцинома Люека и диоксида C_{15}	247 \pm 7,07	1215 \pm 7,2	1498 \pm 11,7

Таким образом, проведенный выше анализ данных о действии сенсибилизаторов на систему иммунитета проиллюстрировал важную роль в этом процессе клеток макрофагической системы.

Ереванский медицинский институт,
кафедра гистологии

Поступило 1.VI 1983 г.

ՄՈՆՈՆՈՒԿԼԱՐ ՖԱԿՈՑԻՏՆԵՐԻ ՈՒՍՏՆՍԻ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՐԱՆՆԱԿՈՒՊԵՏԻՎՆԵՏ ՈՒՍՏՆՍԻՐ ՍՏԻՄՈՒՋԱՑՈՒՄՅՈՒ ԴԵՊՈՐՏ ԿԱՆՑԵՐՈԳԵՆԵԶԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Մ. Չ. ԲԱԿԻՏԻՆԻԱՆ

Կանցերոգենեզի պայմաններում ոչ սպեցիֆիկ իմունոֆերոսայիսի հիմքում ընկած է մակրոֆագ և լիմֆոսիտ բջիջների փոխհարաբերությունների ակտիվացումը:

Չլիսափոր նշանակությունը արվում է մակրոֆագ բջիջներին:

Որոշ դեպքերում նշվում է Ա վիսամինի գրական ազդեցությունը վերոհիշյալ պրոցեսներում:

THE MEANING OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTES SYSTEM CELLS DURING IMMUNOCOMPETENT SYSTEM STIMULATION UNDER CONDITIONS OF CANCEROGENESIS

M. Z. BAKISHINIAN

On the basis of the non-specific immunotherapy under conditions of cancerogenesis an activation of the interaction of macrophages and lympho-

hoid cells takes place. In this process the leading role belongs to macrophages. In a number of cases a positive influence of vitamin A and its analogues is marked in the above-mentioned processes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Перилов А. А. Вопросы онкологии, 25, 12, 84—86, 1979.
2. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Бахтиязян М. Э., Симохьянов Г. И., Вакулова Л. А., Яхьяева Н. М. Бюлл. экпер. биологии и медицины, 4, 76—78, 1982.
3. Березов В. М., Кисляк Н. С., Еремеев Б. С. Иммунология и иммунотерапия лейкозов, М., 1978.
4. Джирт У., Фалк Р. Е. В кн. Иммунологическая инженерия. Пер. с англ. 365—410, М., 1982.
5. Кашикина М. А., Фрейдлих И. С. Бюлл. экпер. биологии и медицины, 4, 89, 439—441, 1980.
6. Натансон А. О. Вопросы питания, 30, 1, 3—14, 1971.
7. Натансон А. О. В кн. Витамины, М., 1974.
8. Натансон А. О., Комь Н. Я. Вопросы питания, 3, 3—12, 1979.
9. Плещинский К. Д. Вопросы питания, 2, 39—46, 1982.
10. Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы, М., 1976.
11. Сорокина И. Б., Холман Э. Л., Горькова Н. П., Учитель И. Я. Бюлл. экпер. биологии и медицины, 4, 89, 449—452, 1980.
12. Уланский Ю. А. Вопросы онкологии, 21, 9, 106—115, 1975.
13. Учитель И. Я., Хасман Э. Л. Вест. АМН СССР, 3, 23—36, 1964.
14. Учитель И. Я., Харитонова А. М., Песина Х. М. Журн. микробиологии, 2, 29, 1976.
15. Учитель И. Я. Макрофаги в иммунитете, М., 1978.
16. Фрейдлих И. С., Артемько Н. К. Мат.-лы Всесоюз. конф. по общей и прикладной иммунологии, 67, М., 1974.
17. Шарманов Г. И. Витамины А и белковое голодание, М., 1979.
18. Allison A. C. Res.-I. Reticuloendothel. Soc., 26, Suppl. 619—631, Discuss. 681—686, 1979.
19. Butler R. Ch., Nowotny A., Friedman H. Ann. N.-Y. Acad. Sci., 332, 564—575, 1979.
20. Clamon G. H., Nugent K. M., Rossat N. P. J. Nat. Cancer Inst., 67, 1, 61—63, 1981.
21. Dezzert G., Crowley C., Combs J., Lotan R. J. Nat. Cancer Inst., 65, 1, 89—94, 1979.
22. Goldman R., Bon-Shavit R. J. Nat. Cancer Inst., 63, 4, 1009—1016, 1979.
23. Yarita T., Nefstheim P. Haigen Lung. Cancer, 21, 1, 67—74, 1981.
24. Fidler I. J., Poste R., Springer—Semin. Immunopathol., 5, 2, 161—174, 1982.
25. Lee—Ch, Berry D. J. Immunol., 118, 5, 1530—1540, 1977.
26. Lo Buglio A. T., Garagiola D. M., Solvag M., Huard Th. K. Fundam. Mech. Human Cancer Proc I Int. Conf. Galveston Tex., Oct., 27—29, 1980, New—York, 1981.
27. Muzina P. A., Adams D. O. Cell Immunol., 54, 1, 25—35, 1980.
28. Moyskens F. L. Life Sci., 28, 21, 2323—2327, 1981.
29. Miksche M., Coont G., Kokron G., Fitch R., Wraga H. Oncology, 31, 5, 231—239, 1977.
30. Mitchell M. S. Biomedicine, 24, 4, 209—213, 1976.
31. Mirland B. Res.-I. Reticuloendothel. Soc., 26, 11, 749—762, 1979.
32. Munder P. G., Madolell M. Fischer Non-Specific Fact. Influencing Host-Resistance, Basel, 259—266, 1973.
33. Ogmundsdottir H. M. Clin. and Exp. Immunol., 74, 2, 223—231, 1980.
34. Olsgem Th. R., Parsyeh S. M. J. Nat. Cancer Inst., 67, 1, 93—106, 1981.
35. Peterson P. A., Nilson S. F., Oberg L. Vitamins, Humans, 35, New—York, 181—214, 1974.

36. Paetti P., Jantoni A., Ricciardi C., Holden H. T., Herbermann R. B. *Int. J. Cancer*, 24, 6, 819—825, 1979.
37. Phodes J., Oliver S. *Immunology*, 40, 3, 467—472, 1980.
38. Schulz R. M., Paetldis N. A., Stybos W. A., Chirligos M. A. *Cancer Treat.*, 62, 11, 1889—1892, 1978.
39. Skinnider L. F., Giesbrecht K. *Cancer Res.*, 39, 9, 3332—3334, 1979.
40. Uvanue E. *Adv. in Immunology*, 15, 95, New-York, 1972.

«Биолог. ж. Армении», т. XXVII, № 6, 1984

УДК 615.3:466+577.161.3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НУКЛЕИНАТА НАТРИЯ, ТОКОФЕРОЛА И КВАТЕРОНА

Т. Д. ВИРАБЯН, А. А. ЕНГИБАРЯН, А. Е. СААКЯН, Г. Г. ВИРАБЯН

Установлено, что нуклеинат натрия и, особенно кватерон, существенно усиливают противовоспалительный эффект токоферола. Наиболее результативна комбинация токоферола с нуклеинатом натрия и кватероном.

Ключевые слова: язва желудка, токоферол, нуклеинат натрия, кватерон.

В настоящее время известно, что при эмоционально-болевым стрессе в организме усиливается перекисное окисление липидов с накоплением в тканях гидроперекиси, большое количество которой способствует угнетению процесса митотического деления клеток, повреждению клеточных мембран и возникновению язв и язвечек в слизистой желудка [5, 8, 13, 14]. Показано, что предотвратить язвенное повреждение слизистой оболочки желудка можно путем применения анти-жестантов [15]. Кроме того, установлено, что напряжение процессов пролиферации в ходе репаративной регенерации сопровождается относительным дефицитом нуклеиновых кислот [4, 14].

В связи с этим нами была поставлена цель выявить сравнительное ulceroprotective действие токоферола, нуклеината натрия и кватерона с одновременным установлением их оптимальных сочетаний при фармакотерапии экспериментальной язвы желудка.

Материал и методика. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах массой тела 150—200 г. Нейрорефлекторную язву у животных вызывали воздействием механического раздражителя на пилородуоденальную область в течение 10 мин [11]. Через 24 ч после воздействия стрессором животных умерщвляли декапитацией, вскрывали желудки и после промывки в физиологическом растворе с помощью лупы подсчитывали количество морфологических дефектов в слизистой оболочке органа. Препараты вводились внутривентриально. Полученный материал подвергнут статистической обработке с оценкой достоверности по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показывают, что через 24 ч после нанесения механической травмы на пилородуоденальную область наблюдалась организация морфологических дефектов в