

К. П. БАЛИЦКИЙ, В. И. СТРУК

АКТИВАЦИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

Характер и направленность злокачественного процесса, как и любого другого патологического процесса, в значительной степени зависят от реактивности организма и всей совокупности его защитно-компенсаторных механизмов. Поскольку прогрессирующий опухолевый рост и введение цитостатических препаратов в эффективных дозах сопровождаются, как правило, снижением защитных функций организма и другими побочными явлениями, различными исследователями использовались АЦС, дибазол, витамин В₁₂, жень-шень, элеутерококк, разнообразные полисахариды с целью стимуляции защитно-приспособительных реакций и уменьшения токсического действия химиотерапии.

Настоящее сообщение содержит результаты изучения некоторых защитных реакций организма у животных с перевивными опухолями при воздействии дибазолом, зимозаном и продигиозаном, направленных на стимуляцию этих реакций. Цель работы заключалась в том, чтобы путем стимуляции защитных реакций организма изменить характер опухолевого роста, а также ослабить токсичность и усилить противоопухолевый эффект некоторых антибластических средств.

Опыты проводились на кроликах с карциномой Брауна-Пирс, привитой внутримышечно, подкожно и внутрикожно, и на крысах с карциномой Герена, привитой подкожно. У животных в динамике определялось содержание пропердина, комплементарная активность крови. Показателями функционального состояния системы соединительной ткани служили канцеролитическая активность сыворотки крови, фагоцитарная активность лейкоцитов, лейколитическая способность сыворотки крови, конгорот-индекс. В качестве местных реакций системы соединительной ткани изучались лимфоидно-гистiocитарная инфильтрация опухолевого трансплантата, неклеточные структуры (кислые мукополисахариды, мукопротеиды).

Для стимуляции изучаемых реакций в наших исследованиях был применен дибазол [7, 8 и др.]. Литературные данные свидетельствуют о том, что с помощью дибазола в организме удается создать состояние неспецифически повышенной сопротивляемости, действие которого распространяется на различные патологические процессы, в том числе и на злокачественный рост.

В наших исследованиях [1, 5] было обнаружено, что при введении дибазола (1 мг/кг) с 10-го дня после подкожной прививки карциномы (модель самопроизвольно рассасывающейся опухоли) и дальнейшем ежедневном введении препарата до конца опыта активность защитных реакций системы соединительной ткани у подопытных животных значительно превышала таковую у контрольных животных (рис. 1). Несмотря на одновременное появление опухолей у животных подопытной и контрольной групп, рассасывание новообразований наступало раньше у кроликов, получавших дибазол.

Дибазол в указанной дозе оказывал действие на мембраны капилляров (снижение аргирофилии и уменьшение количества мукопротеидов в капиллярно-сосудистой системе), что улучшало, по-видимому, трофику тканей и создавало возможность развития более активных пролиферативных процессов со стороны клеточных элементов системы соединительной ткани [2].

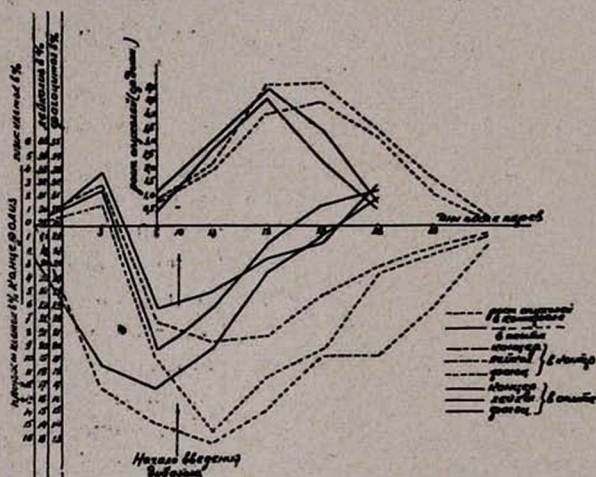


Рис. 1. Изменение активности реакций канцеролиза, лейколиза и фагоцитоза в процессе развития и рассасывания опухолей у кроликов, получавших дибазол с 10-го дня после прививки.

Введение дибазола (1 мг/кг) за 5 ч. до общего облучения (650 Р) интактных крыс и крыс с карциномой Герена с продолжением введения препарата до конца опыта приводило к уменьшению тяжести лучевой болезни, а также к увеличению продолжительности жизни подопытных животных по сравнению с контрольными. Тот же эффект наблюдался при локальном облучении крыс с трансплантированными новообразованиями [6].

В последние годы внимание исследователей привлекают различные полисахариды, обладающие высокой биологической активностью. Зимозан — нерастворимый полисахарид дрожжевых оболочек — являет-

ся доступным и легко получаемым веществом, способным повышать резистентность организма [3, 10, 11 и др.].

В настоящих исследованиях использовался триптический зимозан, который вводился кроликам внутривенно в дозе 20 мг/кг дважды после внутрикожной прививки опухолей (на 6-й и 12-й день, т. е. в период максимального роста опухолей), а в опытах с химиотерапией однократно и в той же дозе (на 4—6-й день после инокуляции опухолей).

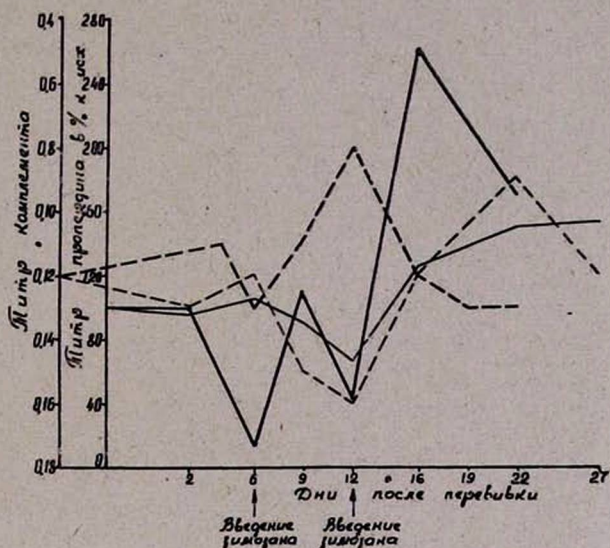


Рис. 2. Содержание пропердина и комплемента у кроликов с внутрикожно привитыми опухолями при введении зимозана.

Введение зимозана ускорило сроки рассасывания внутрикожно привитых опухолей. Так, рассасывание опухолей в подопытной группе наступало на 6 дней раньше, чем в контрольной [9]. Зимозан вызывал двуфазные изменения активности пропердиновой системы организма у подопытных животных (рис. 2). Сразу же после введения зимозана наблюдалось резкое падение содержания пропердина, которое через 3—4 дня сменялось значительным увеличением его содержания (в два раза по сравнению с контролем). Введение зимозана сопровождалось увеличением комплементарной активности крови и стимуляцией защитных реакций системы соединительной ткани (рис. 3). В этих исследованиях была отмечена корреляция между стимуляцией пропердиновой системы организма и фагоцитоза и сроком рассасывания внутрикожно привитой карциномы Брауна-Пирс. В условиях введения кроликам с внутрикожно привитой карциномой зимозана, способствовавшего более быстрому по сравнению с контролем рассасыванию внутрикожных трансплантатов карциномы Брауна-Пирс, наблюдалась ярко выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация прилегающих к опухолевому узлу тканей и самого трансплантата [9].

На современном этапе развития исследований по химиотерапии опухолей важное значение приобретает изучение роли активности самого организма в реализации противоопухолевого эффекта. Вопрос о применении зимозана в качестве средства, усиливающего защитные реакции организма и влияющего на противоопухолевый эффект антибластических препаратов, выяснен недостаточно. Поэтому в нашей лаборатории [4] было изучено влияние зимозана на токсичность и активность некоторых противоопухолевых препаратов.

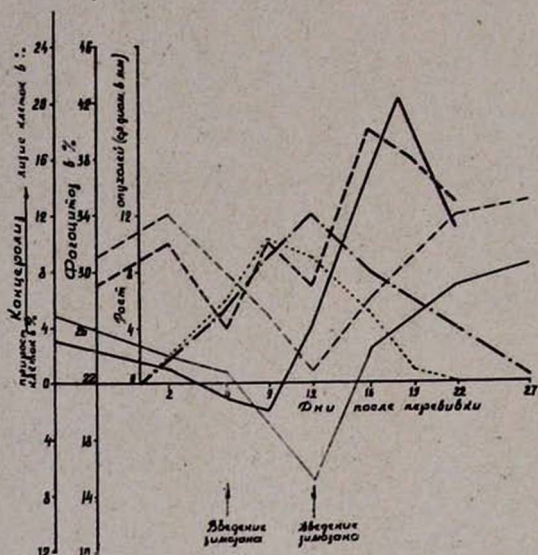


Рис. 3. Показатели активности реакций канцеролитической и фагоцитарной у кроликов с внутривенно привитыми опухолями при введении зимозана.

Под влиянием введения зимозана у подопытных животных имела место резкая стимуляция функции соединительной ткани, о чем свидетельствовало повышение канцеролитической активности сыворотки крови и усиление поглотительной способности ретикулоэндотелия (судя по конгорот-индексу), а также повышение содержания лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и общего белка сыворотки крови.

Введение зимозана, стимулирующего активность реакции системы соединительной ткани, вызывало торможение роста карциномы Брауна-Пирса у кроликов (табл. 1) и карциномы Герена у крыс. Зимозан способствовал повышению антибластического эффекта бензотэфа и тиотэфа и уменьшению токсического действия ударных доз этих препаратов. В опытах на крысах с карциномой Герена под влиянием тиотэфа, которому предшествовало введение зимозана, было отмечено полное рассасывание опухолей у всех подопытных животных и отсутствие рецидивов роста опухолей.

Выделенный из *Bact. prodigiosum* полисахарид — продигиозан (в дозе 0,025 мг внутривенно на 4—5-й день после перевивки

опухоли) вызывал торможение роста карциномы Герена на 57,3% и саркомы М—1 на 54,4% [4]. Предварительное введение животным продигозана также во всех случаях усиливало противоопухолевое действие тиотэфа и сарколизина, примененных как в курсовых, так и в высоких разовых дозах.

Таблица 1

Влияние зимозана на противоопухолевую активность и токсичность бензотэфа в опытах на кроликах с карциномой Брауна-Пирс

Группа	Доза мг/кг	Кол-во погибших животных (по от- нош. к кол-ву в опыте)	Средний вес опухоли (г) $M \pm m$	Процент тормо- жения роста опухоли	Уровень значи- мости (P) по отнош. к контролю	Общее кол-во лей- коцитов в конце опыта (в % к исх.)
Контроль роста опухоли	—	0/6	$87,7 \pm 6,5$	—	—	140,2
Зимозан	—	0/5	$37,0 \pm 2,3$	57,8	$<0,01$	123,0
Бензотэф	$20,0 \times 1$	3/8	$57,0 \pm 3,2$	35,0	$<0,05$	62,9
Зимозан + бензотэф	$20,0 \times 1$	0/6	$20,0 \pm 1,4$	65,8	$<0,01$	84,5
Бензотэф	$16,0 \times 2$	4/8	$44,5 \pm 3,1$	49,2	$<0,05$	51,6
Зимозан + бензотэф	$16,0 \times 2$	1/6	$16,5 \pm 1,5$	81,2	$<0,01$	70,0

Обращает на себя внимание тот факт, что зимозан в наших опытах в большей степени тормозит рост перевивных опухолей и усиливает противоопухолевую активность препаратов, чем продигозан.

В то же время на основании данных веса тела и выживаемости животных создается впечатление, что продигозан в ряде случаев в большей степени снижает токсичное действие противоопухолевых препаратов. Этот вопрос в настоящее время изучается более углубленно.

Таким образом, как видно из приведенных выше данных, при стимуляции защитных реакций организма с помощью дибазола, зимозана и продигозана можно изменить характер роста и сроки рассасывания экспериментальных опухолей, а также уменьшить токсичность и усилить основное действие противоопухолевых препаратов.

Կ. Պ. ԲԱԼԻՑԿԻ, Վ. Ի. ՍՏՐՈՒԿ

ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ՊԱՇՏՊԱՆԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ԱԿՏԻՎԱՑՈՒՄԸ
ԶԱՐՈՐԱԿ ԱՃԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքը ընդգրկում է հյուսվածածև ուռուցքներ ունեցող կենդանիների օրգանիզմի մի քանի պաշտպանական ռեակցիաների ուսումնասիրման արդյունքները՝ դիբազոլի, զիմոզանի, պրոդիգիոզանի ներգործության դեպքում, որոնք խթանում են այդ ռեակցիաները: Աշխատանքի նպատակն է հղել օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիայի խթանման միջոցով փոխել ուռուցքային աճի բնույթը, ինչպես նաև նվազեցնել թունավորումը և ուժեղացնել մի քանի անտիբիոստիկ միջոցների էֆեկտիվությունը:

Սահմանված է, որ դիբազոլի, զիմոզանի և պրոդիգիոզանի օգնությամբ օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիայի խթանման դեպքում կարելի է փոխել փորձնական ուռուցքների աճի բնույթը և ներծծման ժամկետները, ինչպես նաև նվազեցնել թունավորումը և ուժեղացնել հակաուռուցքային պրեպարատների հիմնական ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балицкий К. П. Физиологический журнал АН УССР, 1963, 4, стр. 497.
2. Балицкий К. П., Мельниченко А. В., Смелкова М. И. Материалы II национальной конференции по нормальной и патологической морфологии. Бухарест, 1966, стр. 282.
3. Басс-Шадхан Х. Ф. В сб.: Биохимические факторы и реактивность организма. Рига, 1965, стр. 7.
4. Векслер И. Г. Вопросы онкологии, 1966, 8, стр. 80.
5. Воронцова А. Л. Автореферат. Киев, 1965.
6. Зегаровский В. Э. Тезисы докладов IV областной онкологической конференции. Ялта, 1966, стр. 66.
7. Иванушкин И. М. Патология, физиология и экспериментальная терапия, 1960, 2, стр. 41.
8. Лазарев Н. В., Вишняков С. М. Вестник хирургии, 1957, II, стр. 19.
9. Струк В. И. Врачебное дело, 1966, 2, стр. 73.
10. Blattberg B. Proc. Soc. Exp. Biol., Med., 1957, 96, 1, 81.
11. Pillemer L. Alterations in serum properdin levels following injection of zimozan. Science, 1955, 121, 3151, 732.