

որը նախորդում է շարորակ աճին, հանդիսանում է ընդհանուր քիմիական գաստրոբլաստոմագենեզի ընթացքի համար: Դա հնարավորություն է տալիս մշակելու միջոցառումներ այդ մեխանիզմների վերականգնման և ուռուցքային պրոցեսի արգելակման համար:

A. V. SYROMIATNIKOV, M. I. SMELKOVA, A. V. ALISTRATOV  
STATE OF PERIPHERAL NERVOUS MECHANISMS OF RAT'S  
STOMACH IN THE GASTRIC CARCINOGENESIS CAUSED  
BY 3-METHYLGHOLANTREN

In experiments it has been shown that damages of the peripheral mechanisms of the nervous regulation in rat's stomach precede and follow the malignant process in this organ induced by 3-methylcholantrene. These disturbances involve the depression of the gastric electrical activity and synaptic transmission of the excitatory parasympathetic and sympathetic influences.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балицкий К. П. Экспер. онкология, 1979, 1, стр. 19.
2. Балицкий К. П., Сыромятников А. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1979, 87, стр. 447.
3. Васильев Ю. М., Гельштейн В. И., Преснов М. А. Модели и методы экспериментальной онкологии. М., 1960, стр. 54.
4. Кавецкий Р. Е., Балицкий К. П., Корневский Л. И., Левчук Г. А., Ручковский Б. С., Созенко С. П., Туркевич Н. М. Опухолевый процесс и нервная система. М., 1958.
5. Сыромятников А. В. Экспер. онкология, 1980, 2, стр. 38.
6. Шабад Л. М. Эволюция концепций бластомогенеза. М., 1979.
7. Burnstock G., Hökfelt T., Gershon M. D., Iversen L., Kosterlitz H. W., Szurszewski J. H. Neurosci. Res. Progr. Bull., 1979, 17, 383.
8. Hare W. V., Stewart H. L., Bennet T. G., Lorenz E. J. Nat. Cancer Inst., 1952, 12, 1019.

УДК 616.006:611.69:615.771.7

К. Р. МАНВЕЛЯН, Д. А. ГАЛСТЯН, Б. А. ЕЗДАНЯН,  
И. Г. ДЕМИРЧОГЛЯН

О НОВОЙ МОДЕЛИ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И ЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К НЕКОТОРЫМ  
ЦИТОСТАТИКАМ

Новая экспериментальная модель опухоли молочной железы прошла 64 пассажа на мышах линии СЗНА. На этой модели изучалась противоопухолевая активность некоторых новосинтезированных цитостатиков—производных фосфорной кислоты (препарат 46), аминокетонов (препарат 1724) и хлорэтиламинов (препарат Л-6).

В наших предыдущих работах [3—5] сообщалось о получении новой экспериментальной модели перевиваемого рака молочной железы мышей линии СЗНА. Высокая степень достоверности получаемых результатов в опытах с линейными мышами является основным достоинством таких моделей. Это наиболее важно при изучении злокачественных новообразований, характеризующихся, как известно, большим разнообразием и различной чувствительностью к воздействиям, оказываемым на них.

Экспериментальное изучение сложных вопросов химиотерапии опухолей требует максимального приближения создаваемых моделей к опухолям человека. Этому в большей мере отвечают спонтанные новообразования у животных и получаемые от них перевиваемые штаммы.

Ко времени проведения экспериментов полученная нами опухоль молочной железы мышей линии СЗНА прошла 64 пассажа и привилась в 90—100% случаев как на линейных, так и беспородных белых мышах. Ранее нами отмечалось, что в процессе становления параллельно с повышением процента прививаемости наблюдаются заметные изменения в морфологии опухоли, указывающие на усиление анапластических процессов в ней и темпа ее роста (анизоцитоз, гиперхроматоз, изменение митотического индекса). Однако, по-видимому, указанные свойства опухоли нельзя считать постоянными, они подвержены значительным колебаниям в зависимости от состояния организма опухоленосителя и условий внешней среды.

Наиболее консервативным признаком опухоли следует считать ее гистогенетический характер. Это свойство дает возможность более конкретно подходить к оценке эффективности действия разных химиотерапевтических препаратов на ту или иную разновидность опухоли данной локализации.

Нами также сообщалось [2], что поддерживаемый в нашей лаборатории опухолевый штамм обнаруживает высокую чувствительность к некоторым известным и изучаемым в настоящее время в нашем институте новосинтезированным цитостатикам. В частности, процент торможения роста опухоли под воздействием оригинального препарата под индексом Л-2, доходил до 90—100.

В настоящем сообщении приводятся результаты новой серии опытов, поставленных с целью изучения цитостатического действия других оригинальных препаратов. Последние были получены из Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна и Армянского филиала ВНИИ "ИРЕА" и представляли собой производные фосфорной кислоты (препарат 46), аминокетонов (препарат 1724) и хлорэтиламинов (препарат Л-6).

### Материал и методика

Опухолевая смесь готовилась по общепринятой методике и вводилась мышам линии СЗНА обоего пола в подлопаточную область. Инъекции препаратов начинали спустя 48 часов после инокуляции трансплантата и вводили пятикратно в общей суммарной терапевтической дозе с последующим наблюдением за состоянием животных в течение 5—6 дней. Препарат 46 вводился в дозе 2,5 мг/кг подкожно, препарат 1724—в дозе 50 мг/кг перорально, соединение Л-6—в дозе 17 мг/кг внутривенно ежедневно.

Позитивным контролем служили животные, получавшие метотрекат с интервалом в 96 часов. Контрольным животным вводился физиологический раствор NaCl.

Навески препаратов растворялись *ex tempore* в стерильном физиологическом растворе. Исключение составил препарат 1724: ввиду нерастворимости

в физиологическом растворе соединение растворялось в подсолнечном масле и вводилось *per os*.

В опытах было использовано 110 мышей. Из каждой группы животных, получавших тот или иной препарат, брались для морфологических исследований по три мыши. Отбирались те животные, у которых наблюдалось выраженное развитие опухолевых узелков. Мыши забивались на 12-й день после прививки опухоли. Взятые у вскрытых животных кусочки опухоли, печени и селезенки фиксировались в жидкости Карнуа и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и метилгрюн-пиронином по Браше.

### Результаты и обсуждение

Исходные опухоли, использованные при постановке опытов, микроскопически представляли собой аденокарциномы альвеолярно-солидного характера. Большая часть площади срезов была занята широкими солидными тяжами опухолевой ткани, окруженными нежными стромальными прослойками, в которых залежали тонкостенные сосуды.

Исходя из гистологических критериев злокачественности, исходные опухоли не являлись высокозлокачественными. Клеточные массы характеризовались довольно умеренным анизоцитозом и гиперхроматозом. При средних увеличениях микроскопа в поле зрения насчитывалось всего несколько фигур митоза. О невысоком темпе роста указанных опухолей говорило также состояние ядрышкового аппарата клеток. В опухолевых пластах при окраске метилгрюн-пиронином были четко видны одно или несколько больших пиронинофильных ядрышек в ядре большинства клеток. При ускоренной пролиферации клеток указанная картина бывает резко затуманена. В исходных опухолях в широких солидизированных тяжах обнаруживались характерные зоны деструкции клеток, умеренный фиброз стромы и лейкоцитарная инфильтрация ее.

В опухолевых узлах, развившихся у части подопытных животных, наблюдались определенные сдвиги, говорящие о воздействии примененных цитостатиков на прогрессию опухоли, возникшей на месте прививки. Под влиянием метотрексата, примененного в наших опытах в качестве позитивного контроля, отмечалось некоторое усиление деструктивных процессов в опухоли и фиброза в ее строме. Однако эти два процесса развивались не всегда одновременно. Встречались случаи, когда в опухоли было выражено только одно из указанных явлений.

Наиболее активным по своему действию как на паренхиму, так и на строму опухоли оказался препарат Л-6: наряду с усилением деструктивных процессов в центре опухолевых тяжей наблюдалось сильное разрастание фиброзной ткани стромы (рис. 1 а). Препараты 46 и 1724 оказывали более заметное воздействие на паренхиму опухоли, нежели на строму.

Изучение материалов опытов показало, что несмотря на некоторые изменения в морфологической картине метотрексат не проявил активности в отношении этой новой модели рака молочной железы. Препараты 46 и 1724 оказались умеренно активными, вызвав соответственно 44

и 32% торможения роста опухоли. Наибольший терапевтический эффект был получен при воздействии производным хлорэтиламина—препаратом Л-6, который подавлял рост опухоли на 76%.

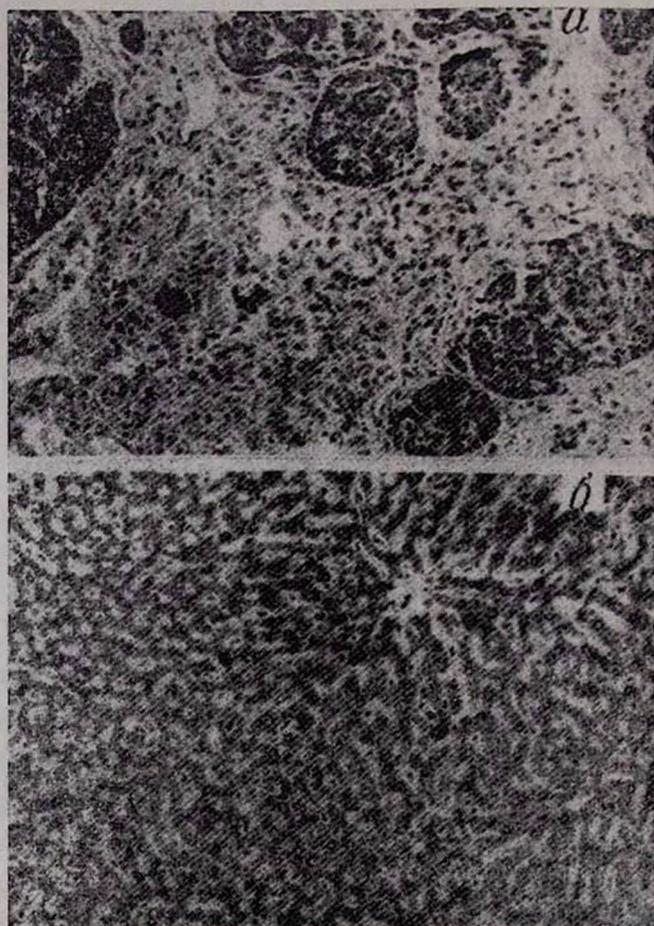


Рис. 1. а. Склероз стромы опухоли. б. Нарушение балочной (пластинчатой) архитектоники долек печени. Ув.  $10\times 20$ .

Об общей реакции организма подопытных животных на введение противоопухолевых цитостатиков можно получить некоторое представление по состоянию печени и селезенки. Известно, что для проявления противоопухолевой активности химиопрепаратов имеет значение не только чувствительность опухолей к применяемым лекарственным веществам, но и функциональное состояние ряда внутренних органов [1, 6, 7].

На срезах печени животных, получивших метотрексат, ясно видны признаки активации ретикуло-эндотелиальных клеток синусоидных капилляров и лимфойдной системы организма. В печеночных дольках синусоидные капилляры были выстланы гиперплазированными звездчатыми клетками, в них обнаруживались скопления лимфоцитов. Такая же картина, но менее выраженная, наблюдалась у отдельных животных,

получавших новосинтезированные цитостатики. Однако у большинства этих животных наблюдались неглубокие, но довольно выраженные процессы в паренхиматозных клетках печени и изменения балочной архитектоники ее долек, в особенности при воздействии препаратами Л-6 и 46 (рис. 16).

О реактивных изменениях, происходящих в организме подопытных животных, можно получить более определенные данные из макро-микроскопической картины селезенки. Прежде всего следует отметить, что только у животных, получавших метотрексат, отмечалось некоторое увеличение веса селезенки (320 против 300 мг в норме). У остальных подопытных животных селезенка значительно теряла в весе, составляя у мышей, получавших препарат 46,—200, препарат 1724—170 и препарат Л-6—150 мг.



Рис. 2. а. Участок миелоидного кроветворения в селезенке. Ув.  $10\times 40$ .  
б. Оголение красной пульпы вокруг фолликула селезенки. Ув.  $10\times 15$ .

При увеличении селезенки микроскопически отмечалось заметное разрастание красной пульпы в результате расширения зон миелоидного кроветворения в ней (рис. 2 а). Как известно, в отличие от селезенки

человека у некоторых млекопитающих, в частности у грызунов, миелопоэз в селезенке продолжается в течение всей жизни. Гиперплазия красной пульпы сопровождалась также увеличением числа гигантских клеток селезенки.

При уменьшении веса селезенки (в наших опытах у животных, получавших препарат Л-6, вес органа был вдвое меньше по сравнению с контролем) микроскопически отмечались гипопластические изменения красной пульпы. Во многих местах, в особенности в центральных частях, ретикулярная строма органа выглядела оголенной, в ней содержались единичные гистиоциты, клеточные элементы миелоидного ряда, гигантские спленоциты. На этом фоне четко контурировались лимфоидные фолликулы селезенки, однако без выраженных изменений в их центрах размножения (рис. 26).

Таким образом, из новосинтезированных противоопухолевых препаратов соединение Л-6 обладает наиболее выраженным цитотоксическим действием на опухолевые клетки мышинной молочной железы. Все испытанные нами новосинтезированные цитостатики не вызывали заметной интоксикации животных.

Институт рентгенологии и онкологии им. В. А. Фанарджяна Поступила 16/ХII 1982 г.

Ը. Ռ. ՍԱՆՎԵԼԻԱՆ, Գ. Ա. ԳԱԼՍՏԻԱՆ, Բ. Ա. ԵՅԴԱՆԻԱՆ, Ի. Գ. ԴԵՄԻՐՉՈՂԻԱՆ

ԿԱՔՆԱԳԵՂՁԻ ՈՒՌՈՒՑՔԻ ՆՈՐ ՄՈՂԵԼԻ ԵՎ ՈՐՈՇ ՑԻՏՈՍՏԱՏԻԿՆԵՐԻ  
ՀԱՆԴԵՊ ՆՐԱ ԶԳԱՑՆՈՒԹՅԱՆ ՄՍՍԻՆ

*Կաթնագեղձի ուռուցքի նոր փորձարարական մոդելը անցել է 64 փոխապատվաստում C3HA գծային մկների վրա: Այդ մոդելը օգտագործվել է որոշ նոր սինթեզված ցիտոստատիկ դեղամիջոցների հակաուռուցքային ակտիվության բացահայտման նպատակով (պրեպարատներ՝ 46, 1724 և Л-2):*

K. R. MANVELIAN, D. A. GALSTIAN, B. A. YEZDANIAN,  
I. G. DEMIRCHOGLIAN

#### ABOUT THE NEW MODEL OF TUMOR OF THE MAMMARY GLAND AND ITS SENSITIVITY TO SOME CYTOSTATICS

The new experimental model of the tumor of the mammary gland passed 64 passages on mice of C3HA line. The antitumoral activity of some newly synthesized cytostatics was studied on this model.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Булкина З. П., Мосиенко В. С. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы II Всесоюзного совещания. Свердловск, 1982, стр. 65.
2. Галстян Д. А., Манвелян К. Р., Езданян Б. А., Демирчоглян И. Г. Ж. экспер. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1982, т. XXII, 2, стр. 114.
3. Езданян Б. А., Манвелян К. Р., Даллакян Д. М. Материалы VIII Закавказской конференции онкологов. Тбилиси, 1979, стр. 94.

4. *Езданян Б. А., Манвелян К. Р.* В сб.: Вопросы рентгенологии и онкологии, т. XI. Ереван, 1981, стр. 147.
5. *Манвелян К. Р., Езданян Б. А., Хачатурова Т. С.* Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1979, т. XIX, 5, стр. 66.
6. *Петруша Н. А., Чернецкий В. П., Алексеева И. В.* В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы II Всесоюзного совещания. Свердловск, 1982, стр. 115.
7. *Франкфурт О. С.* Клеточные механизмы химиотерапии опухолей. М., 1976.

УДК 612.018:591.485:594.382

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Р. М. ХАНАМИРЯН

## О МЕХАНИЗМЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ В УЛИТКЕ ВНУТРЕННЕГО УХА

Изучен механизм влияния простагландина ПГФ<sub>2α</sub> (энзапрост) на функцию рецепторов улитки. Выявлена существенная роль хлорида кальция в обеспечении эффекта энзапроста на электрическую активность улитки.

Медикаментозный ототоксикоз является сложной и далеко не разрешенной проблемой в отиатрии [5, 9, 13, 14]. Решение этой проблемы затруднено из-за того, что многие детали развития патологического состояния различных структур слухового анализатора пока неизвестны [4, 9, 10]. Данные литературы свидетельствуют о наличии сосудистых мембранных и медиаторных нарушений в слуховом органе при медикаментозном ототоксикозе [4, 6, 9].

В этой связи в патогенезе ототоксикоза значительный интерес представляет выяснение роли простагландинов—веществ, играющих большую роль в механизме регуляции жизненных процессов, в том числе мембранных, сосудистых и метаболических [11, 12].

С целью выяснения характера функциональных изменений рецепторного аппарата улитки и слухового нерва под влиянием простагландина Ф<sub>2α</sub> (ПГФ<sub>2α</sub>—энзапрост фирмы *Chinoin*), а также уточнения некоторых особенностей действия энзапроста и путей реализации его эффектов были применены индометацин (фирмы *Pharmachim*), атропин, хлорид кальция и коринфар (нифедипин).

### Методика исследования

Острые опыты проведены на 35 кошках массой 2—3 кг, наркотизированных нембуталом (40 мг/кг внутрибрюшинно). Опыты проводились в звукозаглушенной экранированной камере. Поддерживалась постоянная температура тела животных в пределах 36—37°C. Доступ к улитке и отведение биопотенциалов осуществлялись по общепринятой методике [8]. С экрана осциллографа СВ-11 велась фоторегистрация микрофонных биопотенциалов улитки в ответ на тоны: 250, 1000, 4000 Гц и на короткие звуковые сигналы—щелчки длительностью 0,25 мс. Динамик звукового генератора располагался на расстоянии 10 см от исследуемого уха животного.