

THE LIPID PEROXIDATION IN THE ERYTHROCYTE MEMBRANES AND BLOOD AT THE STRESS

It was established, that at the immobilization stress conditions the lipid peroxidation initial level was decreased while the intensity of both ascorbate and NADPH-dependent lipid peroxidation processes was increased. The level of vitamin E in the blood and erythrocyte membranes was decreased because of its great using.

In the same conditions the superoxididismutase activity was markedly inhibited when the blood plasma glucose-6-phosphate dehydrogenase and peroxidase activities were increased.

Na^+ , K^+ -ATP-ase activity was increased in the erythrocyte membranes, and Mg^{2+} -ATP-ase activity was decreased.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антонов В. Ф. Липиды и ионная проницаемость. М., 1982.
2. Бурлакова Е. Б., Джалайлова Т. и др. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982.
3. Захарьин Ю. Л. Лаб. дело, 1976, 6, стр. 327.
4. Мхитарян В. Г., Бадалян Г. Е. Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1978, XVIII, 6, стр. 7.
5. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969, стр. 349.
6. Цильмер М. К., Тарве У. С. Укр. биохим. ж., 1975, 47, 4, стр. 458.
7. Чернышева Г. В., Собиева З. И. и др. Бюлл. exper. биол. и мед., 1982, 1, стр. 36.
8. Швец В. И., Щеглова М. В. и др. В кн.: Липиды биологических мембран. Тезисы докладов Всесоюз. симпозиума. Ташкент, 1980, стр. 145.
9. Burlacova E. B. et al. Biophys. and Biochem. Inform. Trans. in Recog. Plenum Press New-York and London, 1979.
10. Duggan D. E. Arch. Biochem. Biophys., 1959, 84, 116.
11. Fiske C. H., Subbarow J. Biol. Chem., 1925, 66, 375.
12. Jensen S., Ottolenghi P. Biochem. J., 1976, 159, 185.
13. Joshioka, Kawada K., Shimada T., Mori M. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 3, 372.
14. Langer G. A. J. molec. Coll. Cardiol., 1980, 12, 231.
15. Limber G. K., Davis R. F., Bakerman Blood, 1970, 36, 111.
16. Lowry O. H., Rosenbrengh A., Beer K., Raymond F. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.

УДК 615.277.3

В. Н. ЗИЛЬФЯН, В. А. КУМКУМАДЖЯН, Б. С. ФИЧИДЖЯН,
А. К. НЕРСЕСЯН

ВЛИЯНИЕ ТУЛЯРЕМИЙНОЙ ЖИВОЙ
ВАКЦИНЫ НА ИНДУКЦИЮ ОПУХОЛЕЙ

Впервые изучено влияние туляремийной живой вакцины на индукцию опухолей у белых крыс при применении 7,12-диметилбенз(а) антрацена и 3,4-бенз(а) пирена.

Установлено, что однократная кожная иммунизация белых крыс способствует уменьшению выхода индуцируемых канцерогенами опухолей, удлинению латентного периода и отставанию среднего веса новообразований в 2 раза.

В последние годы многими исследователями большое внимание обращается на выяснение противоопухолевого действия различных биологических факторов. С целью усиления иммунного состояния организма против развития неопластических процессов в эксперименте с разным успехом применялись некоторые микробы и живые вакцины. Было изучено действие коринебактерий [17], стрептококков [14, 15], туберкулезной [4, 5, 18] и бруцеллезной [2, 11, 16] вакцин и пр.

Учитывая, что туляремийная живая вакцина, по сравнению с указанными вакцинами, вызывает более напряженный иммунитет, который у людей длится в среднем 5 лет, мы поставили перед собой задачу впервые изучить влияние противотуляремийного иммунитета на индукцию опухолей у белых крыс при применении полициклических ароматических углеводов. Туляремийная живая вакцина, предложенная Б. Я. Эльбертом и Н. А. Гайским [9], в настоящее время широко применяется в Советском Союзе для профилактики туляремийной инфекции.

Методы исследований

Эксперименты поставлены на белых беспородных крысах-самцах с массой 100 г. Для индукции опухолей использовали 7,12-диметилбенз(а) антрацен (ДМБА) и 3,4-бенз(а) пирен (БП) швейцарского производства. Для иммунизации животных применяли туляремийную живую сухую вакцину одесского производства, представляющую собой взвесь микробов туляремийного вакцинного штамма.

После предварительной обработки эпилированного участка кожи крыс в межлопаточной области спиртом и эфиром в двух местах на расстоянии 3 см друг от друга наносили по капле разведенной согласно инструкции дистиллированной водой вакцины и затем оспопрививательным пером через каждую каплю делали две параллельные насечки, каждая длиной около 1 см. Вакцину равномерно втирали в насечки плоской стороной скарификатора. В двух каплях вакцины содержалось около $2 \cdot 10^8$ микробных клеток. Животные были разделены на пять групп, по 50 крыс в каждой.

Крысам первой группы вводили подкожно по 1 мг ДМБА, разведенного в подсолнечном масле. Животные второй группы иммунизировались туляремийной вакциной, и на пятые сутки после иммунизации им подкожно вводили по 1 мг ДМБА. В третьей группе каждому животному вводили подкожно по 4 мг БП. Крысы четвертой группы на пятые сутки после иммунизации получили подкожно по 4 мг БП. Крысам пятой, контрольной, группы вводили подкожно только подсолнечное масло. При введении канцерогенов вакцинированным животным мы исходили из учета того обстоятельства, что первичная реакция организма на туляремийную вакцину наблюдается с пятого дня. Подопытные животные содержались в одинаковых условиях и проверялись путем ощупывания для определения наличия новообразований.

Крысы первой и второй групп были забиты с помощью эфира на 75-е сутки после введения ДМБА, а третьей и четвертой групп—на 125-е сутки после введения БП.

Статистическую обработку полученных данных проводили по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В опытах, где для индукции опухолей был применен ДМБА, получены следующие результаты. У животных, которым был введен только ДМБА, в месте введения первые опухоли (саркомы) стали прощупываться на 33-и сутки. К этому времени выжило 34 крысы. Из павших после этого срока, а также забитых на 75-е сутки после введения канцерогена животных опухоли обнаружены у 18 ($53,0 \pm 8,5\%$). У вакцинированных крыс первые опухоли появились на 40-е сутки после введения канцерогена. Ко времени появления первой опухоли выжило 36 крыс. Опухоли обнаружены у 9 крыс ($25,0 \pm 7,2\%$). Разница в выходе опухолей между вакцинированной и невакцинированной группами достоверна ($P < 0,02$). Средний вес опухолей у вакцинированных животных по сравнению с невакцинированными был в 3,4 раза меньше ($P < 0,01$).

Что касается других групп животных, получивших БП, то в тех случаях, когда был использован только канцероген, первые опухоли отмечались на 35-е сутки. Из выживших 35 животных опухоли наблюдались у 20 ($57,1 \pm 8,4\%$). Из иммунизированных животных к моменту появления опухолей на 46-е сутки в живых осталось 43: После забивки животных этой группы опухоли обнаружены у 15 ($35,0 \pm 7,3\%$). Разница между этими двумя группами также достоверна ($P < 0,05$). Средний вес опухолей у иммунизированных и получивших БП крыс, по сравнению с животными, получившими только БП, был вдвое меньше ($P < 0,05$). Контрольные животные, получившие только подсолнечное масло, не имели опухолей.

Таким образом, результаты опытов показали, что иммунизация крыс туляремийной живой сухой вакциной способствует замедлению процессов канцерогенеза, выражающемуся удлинением латентного периода опухолеобразования, отставанием веса индуцируемых канцерогенами опухолей и особенно уменьшением выхода сарком.

Полученный противоопухолевый эффект мы объясняем иммунной перестройкой организма крыс. На наш взгляд, происходит активация иммунокомпетентных систем под действием туляремийной живой вакцины. Вакцинные штаммы туляремийного микроба обладают остаточной вирулентностью для белых мышей. Однако для белых крыс и человека они не вирулентны. При накожном введении животным вакцины на месте внедрения происходит размножение микробов и их проникновение по лимфатическим путям в регионарные лимфоузлы, где они продолжают размножаться и оттуда попадают во внутренние органы, вызывая воспалительный гранулематозный процесс. Даже при введении больших доз вакцины воспалительные изменения у крыс имеют доброкачественный характер и вскоре подвергаются обратному метаморфозу, что является признаком формирования иммунитета [16]. Им-

мунитет, вызванный вакциной, в начальном периоде имеет инфекционный (нестерильный) характер, который в дальнейшем переходит в постинфекционную, более длительную, стерильную фазу. По сравнению с другими лабораторными животными, организм белых крыс по отношению к туляремийной инфекции стоит гораздо ближе к организму человека, что является обоснованием для проведения на них экспериментов по изучению сравнительной патологии и иммунологии. Учитывая это обстоятельство и то, что белые крысы широко используются в экспериментальной онкологии, мы в наших опытах использовали именно этих грызунов.

Установлено, что различные микроорганизмы стимулируют клеточный иммунитет, усиливая при этом противоопухолевую защиту организма. Полученный нами противоопухолевый эффект при иммунизации можно объяснить наличием в антигенном комплексе вакцинного штамма туляремийного микроба полисахаридов и эндотоксина, которые также являются индукторами интерферона. По данным Г. К. Шипициной [7], антиген вирулентных штаммов туляремийного микроба состоит из белкового, липидного и полисахаридного компонентов. При снижении вирулентности микробов, особенно в вакцинном штамме, полисахаридная фракция увеличивается более чем вдвое, достигая 82%. Полисахариды антигенов туляремийного микроба являются более сложными по составу и в количественном отношении превосходят таковые других групп микробов и, в частности, микробов кишечной группы. Одним из биологических свойств микробных полисахаридов является противоопухолевое действие [3], которое осуществляется путем активации фагоцитарной функции макрофагов, вызывающих деструкцию опухолевых клеток [13]. Под влиянием полисахаридов в организме происходит также усиление некоторых гуморальных показателей иммунитета. Многими авторами доказано, что туляремийный иммунитет имеет клеточный и гуморальный характер.

В наших экспериментах напряженность гуморального иммунитета устанавливали при помощи реакции агглютинации сыворотки иммунизированных животных с туляремийным диагностикумом, которая при туляремии является весьма специфичной. По-видимому, в данном случае в иммунном надзоре онкогенеза гуморальный фактор также играет определенную роль.

Установлено, что бактериальные эндотоксины производят цитотоксическое действие на опухолевые клетки, вызывая в опухолях геморрагический некроз [12]. Под воздействием эндотоксина происходит также активация макрофагов [10]. Поэтому противоопухолевый эффект мы связываем также с действием эндотоксина. Кроме того, полисахариды и эндотоксины, содержащиеся в туляремийном вакцинном штамме, индуцируют интерферон. Интерферон препятствует развитию опухолей, индуцируемых химическими канцерогенами, или удлиняет сроки их появления через активацию естественных киллеров [1], являющихся основными элементами иммунного надзора при злокачественном росте [8].

Обобщая вышесказанное, можно прийти к заключению, что неспецифический иммунитет, вызванный однократной подкожной иммуниза-

цией туляремийной живой вакциной, способствует уменьшению выхода индуцируемых химическими канцерогенами опухолей, удлинению латентного периода и уменьшению массы новообразований. Противоопухолевое действие туляремийной вакцины мы связываем с содержанием эндотоксина и большого количества липополисахаридов в составе клеточных оболочек живых микробов, которые являются индукторами интерферона, активаторами макрофагов и фактором, увеличивающим число естественных киллеров. Все вышеперечисленное усиливает иммунный надзор в организме и тем самым в определенной степени препятствует процессам бластомогенеза.

НИИ рентгенологии и онкологии им. В. А. Фанарджяна,
МЗ Арм. ССР

Поступила 27/VII 1983 г.

Վ. Ն. ԶԻԼՖՅԱՆ, Վ. Ա. ԿՈՒՄԿՈՄԱՋՅԱՆ, Բ. Ս. ՖԻՉԻՋՅԱՆ, Ա. Կ. ՆԵՐՍԻՍՅԱՆ

**ՏՈՒԼՅԱՐԵՄԻԱՅԻ ԿԵՆԴԱՆԻ ՎԱԿՑԻՆԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆ
ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԻՆԴՈՒԿՑԻԱՅԻ ՎՐԱ**

Ուսումնասիրված է տուլյարեմիայի կենդանի վակցինայի ազդեցությունը սպիտակ առնետների մոտ կանցերոզին նյութերի միջոցով առաջացող ուռուցքների վրա:

Վերմաշկային միանվագ վակցինացիան նպաստում է կանցերոզին նյութերի միջոցով ինդուկցվող ուռուցքների քանակի նվազմանը, գաղտնի շրջանի երկարացմանը և նորագոյացությունների միջին քաշի իջեցմանը: Տուլյարեմիայի վակցինայի հակաուռուցքային էֆեկտը մեր կողմից բացատրվում է միկրոբներում պարունակված լիպոպոլիսախարիդներով, էնդոտոքսինով, որոնք համարվում են ինտերֆերոնի ինդուկտորներ և միաժամանակ հանդիսանում են մակրոֆագների ակտիվատորներու բնական կիլերների քանակի ավելացնողներ:

V. N. ZILFIAN, V. A. KUMKUMAJIN, B. S. FICHIJIAN, A. K. NERSISSIAN

THE EFFECT OF LIVING TULAREMIA VACCINE ON INDUCTION OF TUMORS

The effect of living tularemia vaccine is studied on rat tumors induced by 3,4-benz(a)pyren (BP) and 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene (DMBA). It is established that by a single vaccination on the rat skin the quantity of the induced tumors decreases, the latent period prolongs, the mean weights of the tumors reduce. The antitumoral effect of the tularemia vaccine is supposed to be connected with great quantities of lipopolysachardies and endotoxins in the composition of cell membranes of living' microbes, which induce interferon, activate macrophages and increase the number of natural killers.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балицкий К. П., Воронцова А. Л. В кн.: Канцерогенез. Киев, 1973, стр. 174.
2. Барышников А. Ю., Литвинкова Н. П., Трубенинова Л. П., Эдельштейн О. В. Экспер. онкология, 1981, 3, стр. 56.

3. Векслер И. Г. Экспер. онкология, 1981, 3, стр. 10.
4. Кадалидзе З. Г., Вескова Т. С., Жоголева И. Б. Экспер. онкология, 1980, 2, стр. 59.
5. Каледин В. И., Ковалевский Г. В., Курунов Ю. Н., Матиенко Н. А. Вопр. онкологии, 1974, 20, стр. 70.
6. Олсуфьев Н. Г. Туляремия. М., 1960.
7. Шпицина Г. К. ДАН СССР, 1955, 105, стр. 315.
8. Уманский Ю. А., Пинчук В. Г. Лимфоциты и опухолевый рост. Киев, 1982.
9. Эльберт Б. Я., Гайский Н. А. ЖМЭИ, 1941, 12, стр. 35, ЖМЭИ, 1945, стр. 55.
10. Alexander P., Evans R. Nature New. Biol., 1971, 232, 76.
11. Darord L., Le Garrec Y., Bonnier M., Toujas L. Cancer Chemio- and Immunopharmacol, 1980, 2, 92.
12. Furushi K., Asano K., Sasaki J. Jap. J. Med. Sci. and Biol., 1982, 35, 122.
13. Hibbs J., Chapman H., Weinberg J. J. Reticuloendothel. Soc., 1978, 24, 5, 549.
14. Hidenori S., Shigeru K., Yoshito K. J. Jap. Soc. Cancer Ther., 1982, 17, 4, 1029.
15. Koga Y., Tomita M., Shibata K. Acta Med. Nagasakiensis, 1982, 26, 1-4, 9.
16. Le Garrec Y., Martin A., Collet B., Toujas L., Pilet C. Cancer Immunol. and Immunother., 1981, 11, 1, 63.
17. Mitas L., Scott M. T. Adv. Cancer Res., 1978, 26, 257.
18. Novak H. F., Zimnoch L., Jodczyk K. J. Neoplasma, 1981, 28, 2, 179.

УДК 615.838(479.25)+577.17

Р. С. ЭМИНЯН, З. А. САРКИСЯН, Р. А. ГРИГОРЯН, М. А. ДАВТЯН

ПРОНИКНОВЕНИЕ В ОРГАНИЗМ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В НЕМ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ДЖЕРМУК» ПРИ КУРСОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВАНН

В экспериментах на крысах обнаружено, что при курсовом приеме джермукских минеральных ванн наряду с перераспределением макро- и микроэлементов в органах и тканях организма происходит проникновение их через неповрежденную кожу.

Вопросы проникновения, распределения, накопления в организме макро- и микроэлементов минеральных вод при их наружном применении в литературе освещены недостаточно [1, 6—8, 12, 13].

В нашей предыдущей работе [11] показано, что при курсовом приеме углекислой гидрокарбонатно-хлоридной натриевой кремнистой боросодержащей минеральной воды Арзни определенные микроэлементы проникают через неповрежденную кожу экспериментальных животных, при этом их содержание в коже, крови и сердце изменяется.

Исследование сдвигов в содержании биологически активных микроэлементов в органах и тканях организма при воздействии лечебных минеральных ванн имеет большое значение для выяснения механизмов их профилактического и лечебного действия.

В данной работе мы исследовали изменения микроэлементного состава крови, органов и тканей при курсовом применении ванн из гидрокарбонатно-сульфатно-натриевой кремнистой мышьяковистой минеральной воды Джермук. Формула химического состава: $M_4, 2 \frac{HCO_3, 59SO_4, 24}{Na66}$

Содержание микроэлементов в этой воде, согласно данным спектрохимического исследования (в мг/л), следующее: кремний—23,84; алюминий—