

11. Рысс С. М., Рысс Е. С. Язвенная болезнь. Л., 1968.
12. Фишзон-Рысс Ю. И., Рысс Е. С. Гастродуоденальные язвы. Л., 1978.
13. Bertler A., Carlsson A., Rosengren E. Acta Physiol. Scand., 1953, 44, 3-4, 273.
14. Grossman M.I., Guth P.H. Isenberg J.I. Ann. Intern. Med., 1976, 84, 1, 57.
15. Hise T., Moss E.J. Gastroenterology, 1973, 65, 224.
16. Isenberg J. I., Grossman M. T., Maxwell N. J. Clin. Invest., 1975, 55, 330.
17. Kasuya Y., Murata T., Okabe S. Jap. J. Pharmacol., 1978, 28, 2, 297.
18. Konturek S., Bierna J., Oleksy J., Rehfeld J., Stadil F. J. Clin. Invest., 1974, 3, 54.
19. Moody F. J., Cheung L. Y., Simons M. A., Zalewsky M. A. Amer. J. Digest. Dis. 1976, 21, 2, 148.

УДК 616—006:615.281.3

Л. А. КАМАЛЯН, Э. А. МОВСЕСЯН, Т. Г. ОВАНЕСБЕКОВА,  
Р. А. ГЕВОРКЯН, М. Г. БАГРАМЯН, Г. Я. ФЕЛДМАНЕ, Г. К. БАЗИКЯН

### ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА—дс РНК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ И ЯИЧНИКА

Проведенные исследования свидетельствуют о реализации некоторых биологических эффектов дсРНК при внутриопухолевом введении в организм больных раком шейки матки и целесообразности дальнейшего изучения этого препарата в клинике.

Индукторы интерферона различного происхождения (природные и синтетические, высоко- и низкомолекулярные) пока еще не нашли достойного применения в вирусологической и тем более онкологической практике.

Широкий диапазон биологического действия индукторов интерферона, активирующих эндогенную систему интерферонообразования, стимулирующих неспецифическую иммунореактивность, обладающих выраженным противоопухолевым эффектом, свидетельствует о перспективности дальнейшего их изучения с целью отбора наиболее эффективных и малотоксичных препаратов для клинического использования [3, 6].

Особое внимание исследователей привлекают полинуклеотидные комплексы—поли(И)·поли(Ц), репликативная форма РНК бактериофага  $f_2$  (чехословацкий препарат) и отечественный комплекс поли(Г)·поли(Ц) [2—4, 6, 13].

В последние годы начато интенсивное изучение интерферонотропной активности нового отечественного индуктора—природной двухспиральной (дс) РНК, полученной в Институте микробиологии им. А. Кирхенштейна АН Латв. ССР из биомассы бактерий *E. coli*, зараженных амбермутантом РНК-содержащего фага  $f_2$ . [11, 14].

Согласно данным литературы, этот индуктор—активный продуцент ИФ в культуре клеток, организме различных видов животных, обладающий выраженными противовирусным и противоопухолевым эффектами [1, 9, 10, 12]. По данным Г. Я. Фелдмане и соавт. [9], применение указанного препарата в виде мази при базалиомах, меланомах и бородавках вызывает у части больных регрессию опухолей.

С целью выяснения некоторых сторон биологического действия дсРНК у больных раком шейки матки (РШМ) нами изучены: продукция ИФ после внутриопухолевых введений препарата, некоторые показатели неспецифической иммунореактивности и, в первую очередь, способность лейкоцитов крови больных к продукции иммунного или  $\gamma$ -ИФ, иммуноморфологические сдвиги в опухоли и регионарных лимфоузлах, реакция больных на введение дсРНК и непосредственный клинический эффект препарата.

### Материал и методика

**Двухспиральная РНК.** Лиофилизированный препарат дсРНК разводили в физиологическом растворе и вводили больным раком шейки матки в опухоль в дозе 10 мг. Наблюдение за реакцией больных осуществляли с момента введения препарата до полного исчезновения жалоб. Операция производилась спустя 15—30 дней после 30-го введения индуктора.

**Титрование интерферона.** О продукции интерферона судили по титрам в сыворотке крови, определяемым спустя 4—6 и 20—24 часа после 1, 2 и 3-го введений. Пробы интерферона титровали по ингибции цитопатического действия тест-вируса (вирус энцефаломиокардита мышей) на клетки переливаемой линии L-41.

**Индукция  $\gamma$ -ИФ.** Для индукции  $\gamma$ -ИФ в лейкоцитах периферической крови больных (2 млн/мл) до и после применения дсРНК использовали ФГА-Р в разведении 1:10, инкубацию клеток с митогеном осуществляли в среде 199 с 10% сыворотки в течение 72 часов.

**Определение Т-лимфоцитов.** Относительный показатель количества общих ( $E_0$ -РОК) и «активных» ( $E_a$ -РОК) Е-розеткообразующих клеток определяли по методу Jondal [16], при выявлении  $E_a$ -РОК исключали инкубацию лимфоцитов с эритроцитами барана на холоду.

**Морфологическое исследование.** Исследован биопсийный и операционный материал (шейка и тело матки, яичники, регионарные лимфатические узлы). Препараты окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим и пиронином.

Обследования проведены у 9 больных РШМ I стадии ( $T_1N_0M_0$ ), госпитализированных в отделе онкогинекологии НИИ рентгенологии и онкологии МЗ АрмССР. Диагноз больных гистологически подтвержден. Вирусологические, иммунологические, гематологические, биохимические и морфологические исследования проведены у больных до и после последнего введения индуктора. ДсРНК применяли в виде 3 инъекций в область опухоли с интервалом 4—5 или 7—8 дней. Оперативное лечение больных проводили не ранее 15—30 дней с момента последнего введения препарата.

### Результаты и обсуждение

Изучение интерферонпродуцирующей активности дсРНК проводили у всех больных РШМ до и после инъекций препарата. Согласно

полученным данным, сыворотки 7 из 9 больных РШМ содержали ИФ в титрах 10—30 ед./мл.

1-ое введение индуктора вызывало у большинства больных 2—4-кратный подъем имеющихся титров ИФ спустя 4—6 часов, к 20—24 часам уровень ИФ значительно снижался, но оставался выше исходного. При 2-ом введении дсРНК подъем титров ИФ выявлен у 2/3 обследованных, при 3-й инъекции—лишь у 3 из 9 больных. В табл. 1 представлены среднегеометрические титры ИФ в сыворотке крови больных.

Таблица 1  
Среднегеометрические титры ИФ у больных РШМ, получивших дсРНК

Титры ИФ (ед./мл) после введения индуктора			
Исходный	1-ое	2-ое	3-е
16	$\frac{45}{31}$	$\frac{38}{26}$	$\frac{30}{21}$

Примечание. Числитель—спустя 4—6, знаменатель—20—24 часа.

Способность обследованных нами больных РШМ к продукции ИФ свидетельствует о достаточно хорошем функционировании эндогенной системы интерферонообразования у больных РШМ I стадии. Уменьшение числа больных, реагирующих на повторное введение индуктора продукцией ИФ, свидетельствует о развитии рефрактерности к препарату. При интервале между инъекциями в 4 или 5 дней рефрактерность к дсРНК развивалась у больных чаще, чем при интервале в 7 или 8 дней.

Для выявления возможной иммуномодулирующей роли дсРНК у больных РШМ нами исследована способность лейкоцитов крови к продукции  $\gamma$ -интерферона *in vitro*. Исходная способность продуцировать ИФ у 5 из 9 больных оказалась ниже, чем у здоровых доноров: титры  $\gamma$ -ИФ у больных не превышали 10—40, тогда как в контроле они колебались в пределах от 40 до 160 ед./мл. После инъекций дсРНК способность лейкоцитов крови некоторых больных к продукции  $\gamma$ -ИФ частично или полностью восстанавливалась. Поскольку одним из основных продуцентов  $\gamma$ -ИФ—медиатора клеточного иммунитета являются Т-лимфоциты [7], нам представлялось небезынтересным выяснить действие дсРНК на уровень этих клеток у больных (табл. 2).

Таблица 2  
Влияние дсРНК на динамику общих и «активных» Е-РОК у больных РШМ

Сроки исследования больных РШМ	Относительные показатели теста	
	Е <sub>0</sub> -РОК	Е <sub>а</sub> -РОК
До введения дсРНК	31,2 $\pm$ 4,6	23,1 $\pm$ 3,7
После введения дсРНК	36,5 $\pm$ 6,1	29,6 $\pm$ 5,3

Как видно из табл. 2, индуктор обладает определенным иммуномодулирующим действием, выражающимся в увеличении сниженного у больных процента Е-РОК, как общих, так и «активных». Подъем количества Е-РОК у больных шел в основном за счет увеличения числа больших розеток—морулл, что указывает на дифференциацию Т-клеток.

Индуктор ИФ существенно не влиял на количество лейкоцитов (до введения— $5042 \pm 93$ , после— $5245 \pm 67$ ) и % лимфоцитов крови у больных ( $26,5 \pm 4,1$  и  $24,7 \pm 3,3$ ).

Определенный интерес, на наш взгляд, представляют результаты морфологического изучения опухоли и регионарных лимфоузлов у больных РШМ. По сравнению с контролем (биопсийный материал, взятый до начала лечения дсРНК) в удаленной шейке после введения индуктора обнаруживается интенсивная лимфогистиоцитарная инфильтрация, преимущественно в периферических участках опухолевой ткани. В части наблюдений некоторые комплексы и ячейки раковых клеток оказываются замурованными в такие инфильтраты (рис. 1а), при этом



Рис. 1. а. Интенсивная лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг комплекса раковых клеток, ув. 150. б. Некробиоз и некроз опухолевых клеток, ув. 200. Гематокислин-эозин.

единичные лимфоидные элементы проникают в толщу эпителиального пласта. Отдельные эпителиальные клетки находятся в состоянии некробиоза и некроза (рис. 1б). Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы возрастает в очагах пролиферации эпителия с признаками раковой трансформации и убывает в очагах с выраженной катаплазией эпителия. Среди клеток инфильтрата определяются плазматические и тучные клетки, а также нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты. Обращает на себя внимание резкое увеличение в строме опухоли тучных клеток, различающихся по величине и степени зрелости. Как в строме рака, так и в не пораженных опухолью отделах наблюдается отчетливая сосудистая реакция с гиперплазией капилляров и выраженной пролиферацией эндотелия. В регионарных лимфатических узлах отмечается плазматизация лимфоидной ткани и синусный гистиоцитоз с расширением мозговых синусов, содержащих наряду с гистиоцитами значительное количество лимфоидных и тучных клеток.

Одной из существенных преград для применения природных и синтетических дсРНК в клинике вирусных и онкологических заболеваний является значительная токсичность препарата [16]. В связи с этим нами тщательно прослеживалась реакция больных на внутриопухольное введение дсРНК. При 1-ом введении препарата у всех больных наблюдалась выраженная температурная реакция, которая начиналась спустя 3—5 часов и сохранялась не менее 4—8 часов. Повышение температуры до 38—39°C сопровождалось ознобом, головными болями, слабостью, иногда тошнотой. Степень выраженности указанных симптомов у отдельных больных варьировала. После 2 и 3-й инъекций реакция у больных была выражена значительно слабее, а у некоторых и вовсе отсутствовала, что коррелировало с выявлением у них более низких титров ИФ. У обследованных нами больных не наблюдалось тромбоцитопении, удлинения протромбинового времени, лейко- и лимфопении, которые отмечаются рядом исследователей при внутривенном или внутримышечном введении поли(И)-поли(Ц) [6, 7].

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о биологической активности индуктора интерферона—дсРНК и целесообразности его дальнейшего изучения с целью выяснения клинической эффективности.

НИИ рентгенологии и онкологии им. В. А. Фанарджяна

Поступила 25/II 1984 г.

Լ. Ա. ԲԱՄԱՅԱՆ, Է. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Տ. Գ. ՕՎԱՆԵՍԲԵԿՈՎԱ, Ռ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ,  
Մ. Գ. ԲԱԳՐԱՄՅԱՆ, Գ. ՅԱ. ՖԵԼԴՄԱՆԵ, Գ. Կ. ԲԱԶԻԿՅԱՆ

**ԻՆՏԵՐՖԵՐՈՆԻ ԻՆԴՈՒԿՏՈՐ ԴՏ-ՌՆԹ-Ի ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ  
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՌՈՒՑՔՈՎ  
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

*Հայտնաբերված է ինտերֆերոնի ինդուկտոր ԴՏ-ՌՆԹ-ի կենսաբանական ազդեցության որոշ կողմերը արգանդի վզիկի քաղցկեղով հիվանդների մոտ՝ դեղամիջոցի ներուռուցքային ներարկման դեպքում: Ինդուկտորի ներարկումը առաջացնում է շիճուկային ինտերֆերոնի արտադրում, վերականգնում է որոշ հիվանդների մոտ Գ-ինտերֆերոն առաջացնելու ընդունակությունը, պայմանավորում է զգալի իմունոմոդուլյորզիական փոփոխություններ ուռուցքում և տեղային լիմֆատիկ հանգույցներում:*

L. A. KAMALIAN, E. A. MOVSESSIAN, T. G. OVANESBEKOVA, R. A. GEVORKIAN,  
M. G. BAGHRAMIAN, G. L. FELDMANE, T. K. BAZIKIAN

**STUDY OF SOME BIOLOGICAL EFFECTS OF INTERFERON'S  
INDUCTER DC-RNA ON PATIENTS WITH CANCER**

Some biological effects of dc-RNA on patients with cervical cancer have been studied.

It is shown that intratumoral injections of dc-RNA result in the induction of serum interferon, recover the ability of blood lymphocytes to

produce interferon in vitro and cause significant immunomorphological changes in the tumor and auxiliary lymph nodes in patients.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бруверер Р. Ж., Фелдмане Г. Я. В кн.: Индукторы интерферона. Рига, 1981, стр. 47.
2. Вильнер Л. М., Тимковский А. Л., Коган Э. М., Тихомирова-Сидорова Н. С. В кн.: Индукторы интерферона. Рига, 1981, стр. 74.
3. Ершов Ф. И., Новохатский А. С. Интерферон и его индукторы. М., 1980.
4. Носик Н. Н., Буката Л. А., Фомина А. Н., Ершов Ф. И. В кн.: Индукторы интерферона. Рига, 1981, стр. 19.
5. Садыков А. С., Ершов Ф. И., Новохатский А. С. и др. Индукторы интерферона. Ташкент, 1978.
6. Соловьев В. Д., Дектемиров Т. А. Интерфероны в теории и практике медицины. М., 1981.
7. Фелдмане Г. Я., Дук А. Э., Буйкис А. Х. и др. В кн.: Неспецифические стимуляторы противоопухолевого иммунитета. Тезисы докладов Межреспубликанского симпозиума. Рига, 1983, стр. 107.
8. Фелдмане Г. Я., Дук А. Э., Буйкис А. Х., Страутыня М. Л. В кн.: Индукторы интерферона. Рига, 1981, стр. 36.
9. Фелдмане Г. Я., Эглите И. Э., Есякова И. Э., Ансите А. Ф. В кн.: Индукция и действие интерферона. Рига, 1975, стр. 38.
10. Фомина А. Н., Буката Л. А., Григорян С. С. и др. В кн.: Индукторы интерферона. Рига, 1981, стр. 26.
11. Champney K. L., Levin D. P., Levy H. *Betal*, *Infect. and Immunol.*, 1979, 25, 3.
12. Feldman G., Loza V., Duks A., et al. *Arch. Immunology et therapial experimenta*. 1977, 25, 693.
13. Eresman A., L., Al-Bussam N., O'Malley S. A. et al. *J. Med. Virol.*, 1977, 1, 79.
14. Halliday N. J., Miller S. *Int. J. Cancer*, 1972, 9, 477.
15. Ho Monto *Tex. Repts. Biol. and Med.* 1981—1982, 41, 129.
16. Jondal M., Holm G., Nizzell H., *J. Exp. Med.*, 1972, 207.
17. Planteross G. N., Newdeney J. M. *Tex. Repts. Biol. and Med.*, 1981—1982, 41, 14-

УДК 616.33—006.6

Д. А. САРКИСЯН

### АНГИОГЕНЕЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ РАКА ЖЕЛУДКА

Изучено состояние микроциркуляторного русла при различных гистологических формах рака желудка. Данные, полученные в отношении базальных мембран, отсутствие мышечного слоя в сосудах среднего калибра, проникновение опухолевых клеток в просвет сосудов, а также формирование сосудов микроциркуляторного русла непосредственно опухолевыми клетками свидетельствуют о опухолевом ангиогенезе, а также проливают свет на механизм метастазирования и роста опухолей.

Одной из первостепенных проблем онкологии является изучение взаимоотношений между опухолью и организмом, в котором она развивается. В этом аспекте особый интерес представляет кровоснабжение и состояние микроциркуляторного русла новообразований. М. Ф. Глазунов [2], Л. М. Голдштейн, К. А. Павлов [3] отмечают, что раз-