

1. Дурнова Г. Н., Капланский А. С., Португалов В. В. Труды III Всесоюзной конференции по авиацион. и косм. мед. М., 1971, стр. 3.
2. Зальцман Г. Л., Кучук Г. А., Гургенидзе А. Г. В кн.: Основы гипербарической физиологии. М., 1979, стр. 42.
3. Невструева М. А., Шубик В. И., Токин И. Б. Влияние некорпорированных радиоизотопов на иммунологические процессы. М., 1972.
4. Огородникова Л. Г., Шубик В. И. В кн.: Организм в условиях длительной гипербарии. М., 1977, стр. 22.
5. Фукс Б. Б., Константинова И. В. Цитохимия иммуногенеза в обычных и экстремальных условиях. М., 1973.

УДК 616—006

К. Р. МАНВЕЛЯН, Д. А. ГАЛСТЯН, Б. А. ЕЗДАНЫН,
И. Г. ДЕМИРЧОГЛЯН, Д. М. ДАЛЛАКЯН

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ Л-2 НА ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС И НЕКОТОРЫЕ ОРГАНЫ ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЯ

Изучено воздействие активного противоопухолевого соединения под шифром Л-2 на экспериментальную карциносаркому Уокера в условиях целостного организма опухоленосителя. Так как при выявлении противоопухолевой активности химиопрепаратов имеет значение не только чувствительность опухолей к применяемым лекарственным веществам, но и функциональное состояние ряда внутренних органов, произведено сравнительное изучение микроскопического строения некоторых внутренних органов.

Вопрос чувствительности опухолевых клеток к тем или иным химиотерапевтическим воздействиям всегда привлекает внимание исследователей. Многолетний опыт создания противоопухолевых соединений свидетельствует о том, что все отобранные в эксперименте и переданные на клиническое испытание соединения обладают способностью повреждать не только опухолевые, но и нормальные ткани. Морфологический контроль позволяет объективно оценить избирательность действия препарата, выявить степень поражения той или иной ткани, тем самым определить детали нежелательных побочных эффектов.

С целью углубленного понимания тонких механизмов воздействия химиотерапевтических препаратов на опухолевую ткань и некоторые внутренние органы нами проведено изучение влияния активного противоопухолевого соединения под шифром Л-2 в условиях целостного организма. Вещество синтезировано в Армянском филиале ВНИИ «ИРЕА» и изучено экспериментально в лаборатории химиотерапии Армянского НИИРО. Была выявлена умеренная токсичность и высокая противоопухолевая активность соединения Л-2 в отношении ряда моделей экспериментальных опухолей мышей и крыс. Особенно активным оно оказалось в отношении карциносаркомы Уокера (90—100% торможения роста) [2, 3].

Опыты поставлены на 70 крысах линии Вистар массой 110—130 г. Объектом исследования была выбрана экспериментальная карциносаркома крыс 296 (Уокера).

После перевивки опухолевого трансплантата спустя 72 часа пятикратно вводился препарат Л-2 в общей суммарной терапевтической дозе с последующим наблюдением за ростом опухолей и общим состоянием животных в течение 10 дней. По завершении этого срока животные опытной и контрольной групп умерщвлялись эфиром, опухолевые узелки вылушчивались, кусочки опухолевой ткани брались для морфологического исследования из жизнеспособной зоны опухолевого узла. Одновременно микроскопически исследовались кусочки некоторых внутренних органов от животных обеих групп. Материал фиксировался в жидкости Карнуа и заливался в парафин. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и метил-грюн-пиронином по Браше.

Результаты и обсуждение

У крыс контрольной группы (10 животных) на вскрытии в большинстве случаев макроскопически были выявлены большие некротизированные опухоли и увеличенная мясистая селезенка. В леченой группе только у одного животного было обнаружено небольшое плотное образование светлого цвета размером $1 \times 0,8 \times 0,5$ см, состоящее из двух узелков, а у двух животных на месте введения перевивочного материала — небольшие плотные белесоватого цвета бляшки удлиненной формы. У остальных крыс на месте перевивки никаких изменений не было обнаружено. Цвет и размеры внутренних органов, кроме селезенки, в пределах нормы. У большинства животных, получавших соединение Л-2, селезенка увеличена, напряжена.

При микроскопическом изучении опухоль, вылушенная у контрольных животных, представлена низкодифференцированными опухолевыми клетками, часто имеющими балочное расположение, с цитоплазмой, в которой видны нежные рибонуклеопротеидные зернышки. Ядра клеток светлые, округлой формы, иногда вакуолизированные, содержат 1—2 небольших ярко окрашенных пиронинофильных ядрышка. Встречается много митотически измененных фигур. Ближе к некротическим участкам ядра темно-фиолетового цвета, круглой формы, ядрышки в них неразличимы. Цитоплазма клеток в этих зонах представлена в виде тонкого розового ободка или же в виде обрывков.

При исследовании под микроскопом белесоватых образований, развившихся у некоторых подопытных животных на месте введения перевивочного материала, отмечается разрастание соединительной ткани, фиброз. Иногда в этих участках обнаруживаются единичные неизменные опухолевые клетки. Только у одной из подопытных крыс на срезах выявлены небольшие поля, сплошь состоящие из опухолевых клеток.

Таким образом, эксперименты подтвердили достоверное торможение роста карциносаркомы Уокера препаратом Л-2.

Для получения представления об общей реакции организма на вве-

ление противоопухолевого соединения Л-2 были приготовлены препараты из печени, селезенки, двенадцатиперстной кишки, т. к. при выявлении противоопухолевой активности химиопрепаратов имеет значение не только чувствительность опухолей к применяемым лекарственным веществам, но и функциональное состояние ряда внутренних органов [1, 5, 6].

Строение печени как в контроле, так и в опыте в основном сохранено. Однако в части препаратов, приготовленных главным образом от животных контрольной группы, и редко в некоторых срезах печени подопытных крыс наблюдалась дисконфлексация гепатоцитов с нарушением радиарного строения печеночных балок (рис. 1а). Довольно выра-

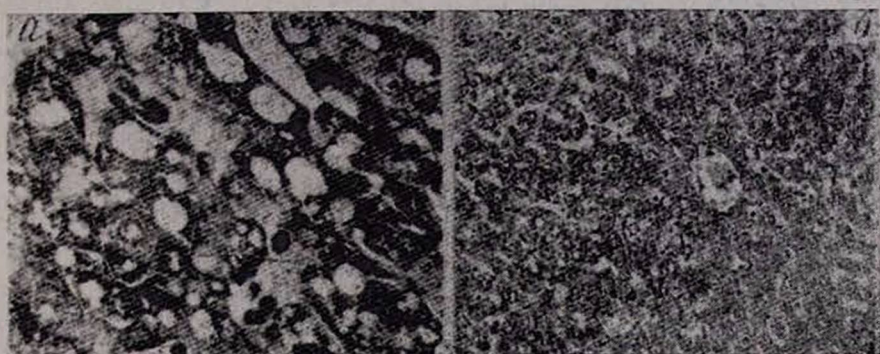


Рис. 1. а. Нарушение балочной архитектоники долек печени. Ув. 10×10.

б. Явления дистрофии и вакуолизации в гепатоцитах. Ув. 10×40.

женные процессы в паренхиматозных клетках печени отмечались в виде явлений дистрофии и вакуолизации гепатоцитов (рис. 1б). В большинстве препаратов просветы синусоидных капилляров расширены, ясно видны признаки активации ретикуло-эндотелиальных клеток синусоидных капилляров и лимфоидной системы организма, образование очаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов в основном по ходу сосудов (рис. 2а). При окраске на РНК цитоплазма клеток в основном рыхлая, имеет зернистое строение с большим количеством глыбок рибонуклеопротеидов. Только иногда цитоплазма имеет гомогенное строение, без видимых гранул. Ядра печеночных клеток в основном круглые, иногда овальной формы, светлые, содержат несколько ядрышек, реже одно. Ядрышки темно-красного цвета, строго очерчены. В части препаратов печени подопытных животных ядра клеток очень темного цвета, с неровными краями, ядрышки в них неразличимы. Ядра купферовских клеток в небольшом количестве, удлиненной формы, темные, с зеленовато-синим оттенком.

При микроскопическом исследовании срезов селезенки как в контроле, так и в опыте наблюдается нарушение фолликулярного строения, гиперплазия элементов красной пульпы, сопровождающаяся увеличением числа гигантских клеток. Во всех препаратах селезенки животных, получавших Л-2, главным образом в красной пульпе встречается большое количество крупных клеток с коричневатой-желтой цитоплазмой,

содержащей точечные включения темного цвета—гемосидероциты, являющиеся результатом нарушения проницаемости капилляров вследствие застойных явлений, вызванных кровенаполнением и повышением общего тонуса органа (рис. 2б). В некоторых участках наблюдается разрастание и утолщение ретикулярных волокон.

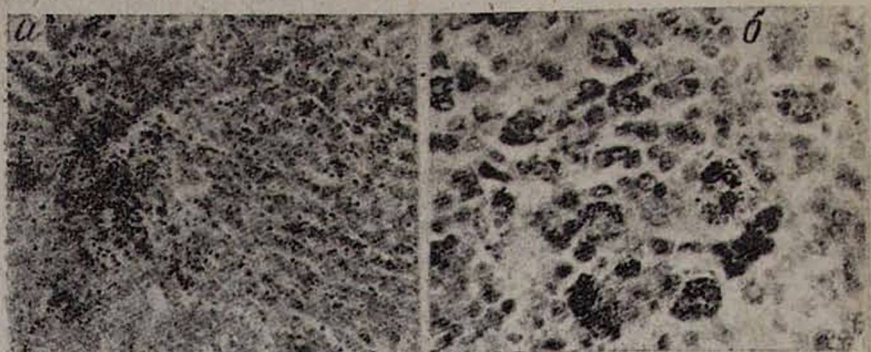


Рис. 2. а. Лимфогистиоцитарные инфильтраты по ходу сосудов в печени. Ув. 10×10 . б. Гемосидероциты в селезеночной ткани. Ув. 10×10 . Окраска гематоксилин-эозином.

При микроскопическом исследовании препаратов двенадцатиперстной кишки отклонений не обнаружено.

Таким образом, при морфологическом изучении опухоли Уокера и некоторых внутренних органов животных, получавших курс инъекций препарата Л-2 в терапевтической дозе, обнаружены резкие сдвиги в опухолевой ткани, выражающиеся в активном подавлении роста карциносаркомы, разрастании соединительной ткани и замещении ею опухолевой. Действие примененного цитостатика на внутренние органы заключалось в выявлении деструктивных и дистрофических изменений в селезенке и печени. В селезенке отмечалось появление большого количества гемосидероцитов и, наряду с кровенаполнением, атрофия лимфоидной ткани.

Выявленные нами патоморфологические изменения в печени и селезенке совпадают с данными ряда авторов [2, 4, 7] в отношении воздействия известных сейчас противоопухолевых соединений (ТЭФ, Тио-ТЭФ и другие, главным образом производные этилениминового ряда, к которым относится и соединение Л-2). При применении этих соединений выявляются нарушения в первую очередь в органах кроветворения с преимущественным поражением лимфоидной ткани, главным образом селезенки, деструктивные изменения в печени и слизистой кишечного тракта.

ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ ՄԻ-2 ՄԻԱՑՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺԱԿԱՆ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՈՐՈՇ ՆԵՐՔԻՆ ՕՐԳԱՆՆԵՐՈՒՄ
ՁԵՎԱՐԱՆԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ուսումնասիրված է ակտիվ հակառուցքային Մ-2 դեղամիջոցի ազդեցությունը Ուտկերի փորձարարական կարցինոսարկոմայի վրա ուռուցքակրի ամբողջական օրգանիզմի պայմաններում: Մ-2 միացությունը սինթեզված է «ИРЕА» Համամիութենական գիտահետազոտական ինստիտուտի Հայկական ֆիլիալում: Կատարված է նաև փորձի տակ գտնվող և ստուգիչ կենդանիների ուռուցքի և որոշ ներքին օրգանների մանրադիտակային կառուցվածքի համեմատական հետազոտություն:

K. R. MANVELIAN, D. A. GALSTIAN, B.A. YEZDANIAN. I. G. DEMIRCHOGHLIAN
D. M. DALLAKIAN

MORPHOLOGIC INDICES OF THE EFFECTIVENESS OF THE
THERAPEUTIC EFFECT OF L-2 COMPOUND ON THE TUMORAL
PROCESS AND SOME ORGANS OF THE TUMOR-CARRIER

The influence of the active antitumoral compound L-2 on the experimental Wacker carcinosarkoma has been studied in conditions of the whole organism of the tumor-carrier. The comparative investigation of microscopic structures of some organs has been carried out for more accurate revealeve of the antitumoral activity of the chemical preparations.

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. Демирчоглян И. Г., Галстян Д. А. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей, т. 1. Черногловка, 1980, стр. 108.
3. Демирчоглян И. Г., Манвелян К. Р., Галстян Д. А. В кн.: Современные методы морфологического исследования в теоретической и практической онкологии. т. 1. Тбилиси, 1983, стр. 101.
4. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М., 1962.
5. Петруша Н. А., Чернецкий В. П., Алексеева И. В. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы II Всесоюзного совещания. Свердловск. 1982, стр. 115.
6. Франкфурт О. С. Клеточные механизмы химиотерапии опухолей. М., 1976.
7. Чернов В. А. Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований. М., 1964.