

Л. Н. МКРТЧЯН, М. А. МОВСЕСЯН, С. Г. ШУКУРЯН, Т. Х. СААКЯН,
Д. Е. АРУТЮНЯН, Е. М. ГАРИБЯН

ВЛИЯНИЕ КЕЙЛОНСОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТА ПЕЧЕНИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В эксперименте на лабораторных белых крысах установлено, что печеночный кейлон не обладает стойким иммунодепрессивным воздействием на организм, что делает возможным его применение в клинической онкологии.

Кейлоны являются тканеспецифическими ингибиторами деления клеток, участвующими в регуляции пролиферативных процессов. Как нетоксичные физиологически активные вещества с высокой избирательностью действия они в последнее десятилетие стали привлекать внимание экспериментаторов-онкологов.

В данном сообщении приводятся результаты изучения влияния кейлонсодержащего экстракта печени (КСЭП) на некоторые показатели иммунореактивности организма крыс.

Материал и методы

Кейлон выделялся *ex tempore* из печени молодых крыс. После обезглавливания животных печень быстро извлекалась и промывалась физиологическим раствором. КСЭП готовился по методике, описанной Verly и др. [4]. Печеночная ткань гомогенизировалась в стеклянном гомогенизаторе типа «Поттер» в течение 20 минут. Гомогенат готовился из расчета 1 г ткани в 3 мл дистиллированной воды, затем центрифугировался на ультрацентрифуге типа VAC-602 в течение 100 мин в условиях 4°C при режиме 40000 об/мин ($g \times 105000$).

Надосадочная жидкость использовалась в качестве КСЭП, который вводился внутривентрально по 1 мл два раза в день, всего по 7 инъекций.

В качестве показателей иммунореактивности организма изучались иммунный ответ при иммунизации крыс эритроцитами барана (ЭБ); фагоцитарная активность нейтрофилов крови (гетерофилов или специфических гранулоцитов у крыс); титр лизоцима в сыворотке крови.

Иммунный ответ организма изучался по методике, описанной Zaalberg [5]. Иммунизация крыс проводилась 10% эмульсией ЭБ внутривентрально по 0,8 мл. На 5-й день после введения ЭБ крысы обезглавливались, извлекалась селезенка, которая промывалась в физиологическом растворе. После удаления капель физиологического раствора фильтровальной бумагой определялась масса селезенки. Кусочки селезенки массой 200 мг гомогенизировались в 3 мл среды 199 и центрифугировались, удалялась надосадочная жидкость. Осадок вновь промывался средой 199 (центрифугировался). В опытах было использовано 98 крыс, по 8—10 в каждой серии.

После неоднократной промывки к осадку прибавлялось 3 мл среды 199, затем из этой суспензии брался 0,1 мл, прибавлялось 0,9 мл

3% уксусной кислоты, после чего проводился подсчет количества спленоцитов. При необходимости концентрация клеток разбавлялась средой и доводилась до 2 млн в 1 мл. Из этой смеси брали 0,5 мл, добавляли 0,5 мл 0,5% эмульсии ЭБ. Смесь инкубировалась в термостате в течение 30 мин при 37°C, центрифугировалась 5 мин при режиме 1500 об/мин, затем инкубировалась в холодильнике в течение 24 часов при 4°C. Подсчитывался процент розеткообразующих клеток (не менее чем с тремя эритроцитами).

Титр лизоцима определялся по методике, описанной З. В. Ермоловой [1].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований фагоцитарной активности нейтрофилов крови и активности фермента лизоцима в сыворотке крови крыс приведены в табл. 1. Установлено, что фагоцитарный индекс (ФИ), по сравнению с контрольной группой, в первые 10 дней после введения кейлона снижается, на 15-й день восстанавливается, достигая контрольного.

Таблица 1

Действие печеночного кейлона на фагоцитарную активность нейтрофилов (гетерофилов-псевдоэозинофилов) крови и на активность фермента лизоцима в сыворотке крови крыс ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Фагоцитарная активность нейтрофилов крови			Активность лизоцима в сыворотке крови
	фагоцитарный индекс	% клеток, участвующих в фагоц.	% завершеного фагоцитоза	
Интактные (контрольная)	$3,6 \pm 0,3$	$82,6 \pm 3,9$	$63,0 \pm 4,06$	$1:432 \pm 56,0$
Непосредственно после последней инъекции кейлона	$1,8 \pm 0,16$ $P < 0,01$	$64,6 \pm 3,3$ $P < 0,01$	$67,9 \pm 2,1$ $P > 0,1$	$1:141 \pm 10,6$ $P < 0,001$
Через 8 дней после последней инъекции кейлона	$2,4 \pm 0,26$ $P < 0,01$	$76,4 \pm 3,1$ $P > 0,05$	$65,5 \pm 2,8$ $P > 0,5$	$1:120 \pm 14$ $P < 0,001$
Через 15 дней после последней инъекции кейлона	$3,9 \pm 0,25$ $P > 0,5$	$83,3 \pm 1,7$ $P > 0,5$	$84,0 \pm 4,1$ $P < 0,01$	$1:304 \pm 88$ $P > 0,2$
Через 30 дней после последней инъекции кейлона	$4,4 \pm 0,25$ $P = 0,05$	$89,0 \pm 3,6$ $P > 0,05$	$74,4 \pm 3,1$ $P = 0,05$	$1:427 \pm 70$ $P > 0,5$

уровня. Через месяц после введения кейлона ФИ нейтрофилов крови подопытной группы животных превышает ФИ, наблюдаемый в контрольной группе.

Аналогичный характер изменений наблюдается при определении процента клеток, участвующих в фагоцитозе. Введение кейлона на 15- и 30-й дни исследований вызывало повышение процента завершеного фагоцитоза. Как непосредственно после введения, так и через 8 дней после последнего введения кейлона активность лизоцима резко снижается, а в дальнейшем восстанавливается, достигая исходного уровня.

В табл. 2 приводятся результаты исследования влияния кейлона на массу селезенки животного и иммунный ответ к ЭБ. Приведенные в таблице данные указывают, что введение кейлона приводит к уменьшению массы селезенки, которая затем постепенно восстанавливается и на 30-й день наблюдений достигает нормальной величины.

В подопытной группе крыс параллельно с уменьшением массы селезенки снижается также иммунный ответ на иммунизацию организма животных ЭБ: уменьшается как процент, так и абсолютное количество розеткообразующих клеток (результаты 1, 8, 15-го дней исследований). В дальнейшем отмечается восстановление, которое на 30-й день исследований достигает уровня, наблюдаемого в контрольной группе крыс.

Интересно отметить, что в группе животных, которым кейлон вводился не до иммунизации, а с первого дня после иммунизации, снижение изучаемых показателей было менее выражено.

Таблица 2

Влияние печеночного кейлона на количество антителообразующих клеток селезенки в ответ на иммунизацию эритроцитами барана ($M \pm m$)

Группы	Масса селезенки, г	Количество антителообразующих клеток	
		%	абсолютное количество, млн
Контрольная иммунизация ЭБ у интактных крыс	$0,91 \pm 0,05$	$12,7 \pm 0,96$	$25,0 \pm 4,0$
Иммунизация ЭБ непосредственно после послед. инъекции кейлона	$0,36 \pm 0,03$ $P < 0,001$	$7,3 \pm 0,7$ $P < 0,01$	$4,1 \pm 0,5$ $P < 0,001$
Иммунизация ЭБ через 8 дней после послед. инъекции кейлона	$0,48 \pm 0,03$ $P < 0,001$	$4,8 \pm 0,8$ $P < 0,001$	$9,4 \pm 2,0$ $P < 0,01$
Иммунизация ЭБ через 15 дней после послед. инъекции кейлона	$0,5 \pm 0,02$ $P < 0,001$	$7,87 \pm 1,4$ $P < 0,01$	$11,0 \pm 1,6$ $P < 0,05$
Иммунизация ЭБ через 30 дней после послед. инъекции кейлона	$0,8 \pm 0,08$ $P > 0,1$	$11,0 \pm 1,7$ $P > 0,2$	$23,0 \pm 6,0$ $P > 0,5$
Иммунизация ЭБ, затем вводился кейлон	$0,86 \pm 0,04$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$	$8,87 \pm 0,87$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,1$	$13,5 \pm 3,0$ $P_1 = 0,05$ $P_2 < 0,01$

Наблюдаемые в наших опытах кратковременные изменения иммунных показателей возможны за счет влияния самого кейлона, как гликополипептида, так и белков, присутствующих в частично очищенном КСЭП. Имеются данные о том, что цитотоксическая активность спленоцитов находится в зависимости от пролиферативной способности печеночных клеток. После частичной гепатэктомии у взрослых мышей, когда искусственно стимулируется регенераторная потенция печеночных клеток, наблюдается усиление цитотоксической противоопухолевой активности спленоцитов [3]. Исходя из этого можно полагать, что кратковременное снижение изучаемых нами показателей иммунореактивности связано с ингибцией пролиферативных процессов гепатоцитов, которая имеет место при введении печеночного кейлона. В наших опытах показатели иммунореактивности после кратковременного спада быстро восстанавливались до нормального уровня и выше. По данным В. Б. Захарова и В. Г. Пухальской [2], 5-дневное подкожное введение печеночного кейлона в дозе 10 мг в 0,2 мл физиологического раствора не вызывало изменения массы селезенки, количества ядросодержащих и В-антителообразующих клеток.

Анализ литературы и результаты собственных исследований дают основание считать, что печеночный кейлон лишен стойкого иммуноде-

прессивного воздействия на организм, что имеет важное значение при его применении в клинической онкологии.

ОНЦ им. В. А. Фанарджяна

Поступила 10/IV 1986 г.

1. Լ. Ն. ՄԿՐՏԵՅԱՆ, Մ. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Ս. Հ. ՇՈՒՔՈՐԻԱՆ, Բ. Խ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ,
2. Ե. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ,

ՔԵՅԼԸՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԼՅԱՐԴԻ ՄՉՎԱԾՔԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՅԱԿ
ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԻՄՈՒՆՈՒԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԻ ՇԱՐՔ
ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Կատարված փորձերի արդյունքներից պարզվել է, որ լյարդի քեյլոն պարունակող մզվածքի ներարկումից առողջ սպիտակ առնետների օրգանիզմի իմունոռեակտիվության տեղական անկում չի առաջանում: Այս հանգամանքը կարևոր նշանակություն է ստանում քեյլոնի կլինիկական օգտագործման հնարավորության համար:

L. N. MKRTCHIAN, M. A. MOVSESSIAN, S. G. SHUKURIAN, T. Kh. SAHAKIAN,
D. E. HAROUTUYNIAN, E. M. CHARIBIAN

THE INFLUENCE OF HEPATIC CHALONE-CONTAINING EXTRACT ON SOME INDICES OF IMMUNOREACTIVITY IN EXPERIMENT

It is shown, that chalone-containing hepatic extract does not depress steady immunoreactivity of albino rats in experiment, which allows to recommend its application in clinical oncology.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ермолова З. В., Буяновская И. С. Руководство по сывороточному и вакцинному делу. М., 1943.
2. Захаров В. Б., Пухальская В. Г. Экспер. онкол., 1984, т. 6, 2 стр. 26.
3. Малыгин А. М., Погодина М. Ф., Чернышова В. Я., Фель В. Я. Иммунология, 1984, 4, с. 46.
4. Verly W. G. et al. Canadian J. of Bloch., 1971, 49, 1376.
5. Zaxlberg O. B. Nature Lond., 1964, 202, 1231.

УДК 615.9 : 541.64

А. А. МЕДОЯН, Т. Е. ГУЛОЯН, С. О. ТЕР-ЗАКАРЯН, С. А. АРУТЮНЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОНОЭТАНОЛАМИДОВ

Изучены токсикологические свойства моноэтаноламидов (МЭА) в острых и субхроническом экспериментах. Установлено, что исследуемая фракция МЭА относится к числу малотоксичных веществ, не обладает местно-раздражающими, кожно-резорбтивными и сенсibiliзирующими свойствами, оказывает умеренно выраженное раздражающее действие на слизистые глаз, имеет слабо выраженные кумулятивные свойства.

В настоящей работе изучалась фракция моноэтаноламидов C_{10} — C_{16} кислот, предлагаемая для применения в качестве активатора вул-