

It has been revealed the improvement of the cardiac muscles capillaries' blood supply, most expressed at the end of the second week.

To the end of the fourth week the state of the capillary bed comes to the initial level.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акылбеков К. М., Айдаралиев А. А. В кн.: Вопросы анатомии и гистологии (сборник трудов Киргизского мед. ин-та, т. 64). Фрунзе, 1970, с. 269.
2. Белкин В. Ш. Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 1981, 3, с. 28.
3. Гуревич М. И. В кн.: Кислородный режим организма и его регулирование. М., 1966, с. 118.
4. Данияров С. Б. Сов. здравоохран. Киргизии, 1974, 3, с. 38.
5. Жапаров Б. Ж. В кн.: Пластичность и реактивность тканевых структур и сосудистой системы (сборник научн. трудов Киргизского мед. ин-та, т. 81). Фрунзе, 1972, с. 231.
6. Меврсон Ф. З. В кн.: Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981, с. 65.
7. Миррахимов М. М. В кн.: Адаптация человека. Л., 1972, с. 94.
8. Сисакян С. А. Кровообращение, 1973, 4, с. 3.

УДК 616.136:61.9

К. Г. ЩИТКОВ, Н. В. БАЖИНОВА, З. А. ГРАЧЕВА, А. И. ИЛЬИНА,
И. Г. РУСАКОВ, В. Д. СОЛОДОВНИК, Э. В. ЕГАНЯН, Б. М. ЗЕЛЬВИН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА, ВКЛЮЧЕННОГО В ПОЛИМЕРНУЮ МАТРИЦУ ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ

Изучено токсическое действие на организм крыс 5-фторурацила, вводимого в определенном режиме, и микросфер из ацетилцеллюлозы с этим препаратом. Установлено, что 5-фторурацил, депонированный в микросферы, оказывает менее выраженное токсическое действие на организм интактных крыс, по сравнению с препаратом в обычной форме. Ослабляется проявление его токсического влияния на костный мозг, в частности, на лейкопоэз и тромбоцитопоэз.

5-фторурацил (ФУ) является одним из основных компонентов лекарственной терапии злокачественных опухолей ряда локализаций: желудок, толстая и прямая кишки, яичник, молочная железа, легкие и др. [2, 8]. Относительно небольшая терапевтическая широта ФУ объясняется опасностью использования высоких доз из-за поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, гемато- и гепатотоксичности [1, 3, 4, 6]. Указанное обстоятельство обуславливает необходимость дальнейшего поиска методов, позволяющих расширить терапевтический интервал за счет снижения токсического действия ФУ на организм. Перспективным подходом к ослаблению этого действия является включение препарата в микросферы (МС) из ацетилцеллюлозы. Это обеспечивает равномерный дозированный выход препарата в зону нанесения в течение 1—2 недель и повышение эффективности его использования при локорегионарной химиотерапии [10]. Токсическое действие ФУ и других противоопухолевых препаратов, вводимых в составе полимерлекарственных комплексов, мало изучено.

Целью нашей работы являлось изучение токсического действия на организм ФУ, вводимого в определенном режиме, и ФУ, включенного в МС, в эксперименте.

Материал и методы

Проведены 3 серии опытов на 374 крысах-самках Wistar 4—5-месячного возраста массой 150—160 г. В I серии опытов (48 животных) определяли острую токсичность ФУ в МС. Животных разделили на 8 групп по 6 крыс в каждой. Дозы ФУ в МС были взяты исходя из выбранного в предварительных опытах интервала—от 380 до 450 мг/кг массы животных. Интервал между дозами составлял 10 мг/кг. II серия опытов (36 животных) была проведена с ФУ. Животным, разделенным на 6 групп по 6 крыс в каждой, вводили ФУ исходя из выбранного в предварительных опытах интервала доз от 260 до 320 мг/кг. Интервал между дозами также составлял 10 мг/кг. ФУ и МС с ФУ вводили однократно, внутривентриально. Наблюдения за животными осуществляли в течение 30 дней после введения препарата. Расчет ЛД₅₀, ЛД₁₀, ЛД₉₀ производили по методу Личфилда и Уилкоксона (по [7]).

Изучение влияния ФУ в МС на состояние системы крови провели в III серии опытов на 290 животных. Характер и степень этого влияния оценивали на основании подсчета числа эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов, тромбоцитов; определяли также уровень гемоглобина [5, 6]. Исследования крови по выбранным показателям проводили до начала терапии, через сутки, на 3, 7, 13, 20, 30-й день после однократного внутривентриального введения ФУ и МС с ФУ из расчета 25, 50 и 75 мг/кг.

Было изучено также влияние на кроветворение животных ФУ в тех же дозах (50 и 75 мг/кг), но вводимых дробно. ФУ в дозе 25 мг/кг вводили с интервалом в 1—2 дня так, чтобы к 3-им суткам животные получали дозу 50, а к 6-ым суткам—75 мг/кг. Функциональное состояние печени оценивали в динамике через сутки, на 3, 7, 13, 20-е сутки после введения препаратов (ФУ и МС с ФУ) по активности в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), которую определяли с помощью набора реактивов фирмы Lachema (Финляндия) на полуавтоматическом анализаторе ФП-901.

Во всех опытах использовали МС размером 0,3—0,5 мм. Контролем являлись интактные животные того же возраста и веса, что и в опыте (10 крыс).

Все цифровые данные были обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Через 4—5 часов после введения ФУ в МС (1 серия опытов) у животных всех подопытных групп наблюдалось усиление диуреза, прослеживающееся в течение последующих 12—16 часов. Затем экскреция мочи снижалась до нормы в течение следующих 5—7 суток. Начиная с

3-их суток было отмечено падение веса тела (2—13%). Вес животных восстанавливался к 18-ым суткам наблюдения.

Во всех группах II серии опытов вне зависимости от дозы ФУ уже через 2 часа после введения резко усиливался диурез. Затем экскреция мочи снижалась и тем заметнее, чем меньше была доза химиопрепарата; нормализация диуреза происходила в последующие 5—7-ые сутки. Начиная с 3-их суток отмечено падение веса тела. При дозе ФУ 260—280 мг/кг потеря веса составляла от 3,7 до 20%; при больших дозах препарата—от 7,7 до 30%. Вес животных восстанавливался соответственно к 19 или 24-ым суткам наблюдения.

С увеличением дозы ФУ учащались случаи гибели животных. При использовании МС гибель начиналась на 6—8-е сутки после введения препарата и продолжалась в последующие 3 суток; при введении ФУ, гибель начиналась на 4-е сутки и заканчивалась к 9-ым суткам наблюдения.

При вскрытии павших животных, особенно получивших высокие дозы ФУ (310—330 мг/кг), наблюдали гипертрофию надпочечников, уменьшение размеров тимуса в 2—3 раза по сравнению с интактными животными, кровоизлияния в легкие и кишечник, а также исчезновение подкожной и окологпочечной жировой клетчатки. При введении ФУ в МС в аналогичных и значительно больших дозах отмеченные изменения в органах были выражены менее резко. Исчезновения подкожной и окологпочечной жировой клетчатки не наблюдали.

Таким образом, результаты проведенных опытов позволяют сделать заключение, что животные значительно лучше переносят депонированный ФУ по сравнению с его обычной формой. Это подтверждают также данные определения токсических доз ФУ и ФУ в МС, которые представлены в табл. 1, откуда следует, что при введении ФУ в МС резко увеличивается доза препарата, при которой начинается гибель животных, примерно на 54%. ЛД₅₀ для МС в 1,4 раза оказывается выше таковой при введении препарата в обычной форме.

Таблица 1

Токсичность ФУ и ФУ, включенного в МС из ацетилцеллюлозы, при однократном внутрибрюшинном введении крысам

Подопытные животные	ФУ, мг/кг			ФУ в МС, мг/кг		
	ЛД ₁₀	ЛД ₅₀	ЛД ₉₀	ЛД ₁₀	ЛД ₅₀	ЛД ₉₀
Крысы-самки	250	288	325	386	416	455
	(243÷257)	(280÷296)	(316÷330)	(375÷398)	(404÷428)	(441÷460)

Исходя из наблюдений, свидетельствующих о снижении токсического действия ФУ, депонированного в МС, было проведено изучение изменений в системе крови при их введении. Исследования с использованием различных доз ФУ показали, что его влияние на гемопоэз проявляется главным образом в изменении общего числа лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов. Это подтверждается и дан-

ными литературы [5]. Учитывая это, при анализе полученных результатов был сделан акцент на изучение изменений содержания в крови только указанных форменных элементов.

При введении животным ФУ в дозе 25 мг/кг и МС с аналогичным содержанием активного вещества возникают лишь небольшие отклонения от нормы по выбранным показателям. Введение животным ФУ в дозе 50 мг/кг сопровождается снижением общего числа лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в сроки до 3 суток после начала химиотерапии (табл. 2). Восстановление числа тех и других происходит к 7-ым суткам. При введении ФУ в МС общее число лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови изменяется аналогичным образом и в те же сроки. Увеличение дозы ФУ до 75 мг/кг сопровождается резким и более длительным снижением общего числа лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови, которое особенно выражено на 7-й день ($P < 0,001$). Нередко наблюдается агранулоцитоз (табл. 2). В последующие сроки отмечается тенденция к нормализации соответствующих показателей. При введении МС, содержащих ту же дозу ФУ, число лейкоцитов несколько снижалось только в 1-е сутки; восстановление их отмечено к 3-им суткам. Имело место и небольшое снижение числа нейтрофильных гранулоцитов в течение первых трех суток эксперимента ($P < 0,05$).

Введение животным ФУ в дозе 25 мг/кг и аналогичной дозы, но в МС, сопровождается уменьшением числа тромбоцитов лишь в поздние сроки наблюдения. При введении ФУ в дозе 50 мг/кг число тромбоцитов снижается вдвое в интервале с 3 по 13-й день ($P < 0,05$). При введении МС, содержащих ту же дозу ФУ, существенного изменения числа тромбоцитов не было отмечено. При дозе ФУ 75 мг/кг тромбоцитопения возникает к 3-им суткам после введения препарата и прослеживается только до 7-го дня. При введении той же дозы ФУ в МС число тромбоцитов снижается только в течение первых 3 суток.

Следовательно, введение МС сопровождается менее выраженными и быстро проходящими изменениями со стороны системы крови.

Показатели красной крови (число эритроцитов и уровень гемоглобина) при введении ФУ и МС с ФУ независимо от дозы во все сроки наблюдения существенно не изменялись.

При введении ФУ дробно, небольшими дозами (25 мг/кг), до суммарной дозы 50 и 75 мг/кг изменения со стороны системы крови имели место лишь в 8% случаев. Наблюдалось некоторое снижение общего числа лейкоцитов ($P < 0,05$) и нейтрофильных гранулоцитов ($P < 0,001$) на 7-й день после начала химиотерапии. Число тромбоцитов существенно не изменялось во все сроки наблюдения.

В связи с гепатотоксическим действием ФУ [3, 8] было проведено изучение изменения функционального состояния печени при введении ФУ и МС с ФУ.

Введение ФУ в дозе 25 мг/кг массы тела сопровождается повышением активности АЛТ через сутки и на 13-й день наблюдения. Введение животным МС, содержащих аналогичную дозу препарата, вызывало более значительное повышение активности АЛТ (в 3—3,5 раза по

Таблица 2

Изменение общего числа лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови интактных крыс после введения ФУ и МС с ФУ (10^9 г/л)

Группа животных	Доза ФУ мг/кг	Клетки крови	Сроки наблюдения (сутки)					
			1	3	7	13	20	30
Введение ФУ	50	Л	$6,1^* \pm 0,92$	$4,2^* \pm 0,58$	$13,2^* \pm 0,83$	$11,9 \pm 0,88$	$12,2 \pm 1,10$	$11,8 \pm 1,24$
		НГ	$1,5 \pm 0,34$	$0,9^* \pm 0,28$	$2,0 \pm 0,72$	$2,5 \pm 0,42$	$2,0 \pm 0,27$	$1,4^* \pm 0,17$
	75	Л	$8,2 \pm 2,1$	$5,8^* \pm 0,93$	$2,5^* \pm 0,24$	$8,7 \pm 1,40$	$7,8 \pm 1,17$	$9,2 \pm 1,00$
		НГ	$2,5 \pm 0,59$	$1,7 \pm 0,32$	$0,1^* \pm 0,06$	$2,9 \pm 0,79$	$1,5 \pm 0,26$	$2,0 \pm 0,69$
Введение ФУ в МС	50	Л	$4,1^* \pm 1,2$	$4,5^* \pm 0,60$	$11,2 \pm 1,28$	$10,8 \pm 0,83$	$10,6 \pm 2,48$	$9,9 \pm 1,00$
		НГ	$1,8 \pm 0,49$	$1,8 \pm 0,36$	$2,6 \pm 0,70$	$1,6 \pm 0,27$	$2,4 \pm 0,62$	$1,9 \pm 0,28$
	75	Л	$6,8 \pm 1,75$	$9,8 \pm 1,60$	$8,2 \pm 1,12$	$12,6 \pm 0,74$	$10,9 \pm 1,14$	$8,9 \pm 1,20$
		НГ	$1,2^* \pm 0,28$	$2,3 \pm 0,65$	$1,2 \pm 0,50$	$4,2 \pm 1,08$	$2,4 \pm 0,67$	$1,5 \pm 0,31$
Контроль	Л	$9,9 \pm 0,46$	+P 0.05					
	НГ	$2,3 \pm 0,14$						

сравнению с контролем) с максимумом в те же сроки, что и при введении ФУ. При введении животным ФУ в дозах 50 и 75 мг/кг наблюдалось повышение активности АЛТ во все сроки. Тенденции к нормализации этого показателя не было отмечено. Активность фермента при введении МС оказалась несколько выше, чем у животных, получивших ФУ, что, по-видимому, можно объяснить более выраженным повреждающим действием депонированного ФУ на почечную паренхиму за счет накопления его в печени. Следовательно, данный вариант введения ФУ в составе МС может оказаться эффективным при лечении первичных и метастатических опухолей печени, чувствительных к ФУ.

Таким образом, ФУ, депонированный в МС из ацетилцеллюлозы, оказывает менее выраженное токсическое действие на организм интактных животных по сравнению с препаратом в свободной форме. Резко возрастает доза препарата, при которой начинается гибель животных. При введении ФУ в МС ослабляются проявления его токсического влияния на костный мозг, в частности на лейкопоэз и тромбоцитопоэз (при более высокой по сравнению с общепринятой в клинике терапевтической дозой). Введение ФУ в небольших разовых дозах до суммарной дозы, при которой наблюдаются проявления токсического действия препарата на организм, оказывает значительно меньшее токсическое влияние на костный мозг по сравнению с одноразовым введением аналогичных доз. Гепатотоксичность ФУ при внутрибрюшинном введении в МС возрастает, что, очевидно, связано с накоплением его в паренхиме печени.

Московский научно-исследовательский
онкологический
институт им. П. А. Герцена

Поступила 18/І 1987 г.

Կ. Գ. ՇԻՏԻՎՈՎ, Ն. Վ. ԲԱԺԻՆՈՎԱ, Զ. Ա. ԳՐԱՉԵՎԱ, Ա. Ի. ԻԼՅԻՆԱ,
Ի. Գ. ՌՈՒՍԱԿՈՎ, Վ. Դ. ՍՈԼՈՎՈՎՆԻԿ, Է. Վ. ԵԳԱՆՅԱՆ, Բ. Մ. ՉԵԼՎԻՆ

ՆԵՐՈՐՈՎԱՅՆԱՅԻՆ ԵՂԱՆԱԿՈՎ ՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ԴԵՊՈԶԻՏ ՊՈԼԻՄԵՐԱՅԻՆ
ՄԱՏՐԻՑԱՅԻՆ ԸՆԴԳՐԿԱԾ 5-ՖՏՈՐՈՒՐԱՑԻԼԻ ՏՈՔՍԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ուսումնասիրված է առնետների օրգանիզմի վրա 5-ֆտորուրացիլի, որը ներմուծված է որոշակի ռեժիմով, և այդ պատրաստուկով ացետիլցելյուլոզայից միկրոսֆերաների տրասիկ ազդեցությունը:

Հաստատված է, որ միկրոսֆերաներում կուտակված 5-ֆտորուրացիլը ինտակտ առնետների օրգանիզմի վրա ունի պակաս արտահայտված տոքսիկ ազդեցություն:

K. G. SCHITKOV, N. V. BAZHINOVA, Z. A. GRACHEVA, A. I. ILYINA,
I. G. ROUSAKOV, V. D. SOLODOVNIK, E. V. YEGANIAN, B. M. ZELVIN

THE EXPERIMENTAL STUDY OF 5-FLUORURACIL TOXIC EFFECT,
INCLUDED IN THE POLYMER MATRIX IN INTRABDOMINAL
ADMINISTRATION

The investigation of the toxic effect of 5-fluorouracil on the rat's organism, injected in a certain regimen and microspheres of acetylcellulose with this preparation is carried out.

It is established that this preparation, deponated in the microsphere has a less expressed toxic effect on the organism of the intact rats.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астрахан В. И., Гарин А. М., Личиницер М. Р. В кн.: Побочное действие лекарственных средств. М., 1976, с. 207.
2. Блохина Н. Г. В кн.: Злокачественные новообразования. М., 1966, с. 158.
3. Гершанович М. Л. В кн.: Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М., 1982.
4. Гольдберг Е. Д., Сальник В. Ю., Сапрыкина Э. В. и др. 2-ая Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественной опухоли. М.—Киев, 1974, с. 144.
5. Кравченко И. М., Дауварте А. Ж., Зильбер А. М. Эксп. и клин. фармакотерапия, вып. 7. Рига, 1977, с. 100.
6. Крамле Р. А., Басс-Шадхан Х. Ф. 2-ая Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. М.—Киев, 1974, с. 162.
7. Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т. В кн.: Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М., 1967, с. 226.
8. Переводчикова Н. И. В кн.: Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний. М., 1976, с. 60.
9. Солодкая Т. И., Игитов В. И., Литвинова М. Т., Русаков И. Г., Солодовник В. Д. Тез. докл. VI Всесоюзного симпозиума: Синтетические полимеры медицинского назначения. Алма-Ата, 1983, с. 140.
10. Чиссов В. И., Борисов В. И., Русаков И. Г., Щитков К. Г. и др. Экспериментальная онкология, 1987, 9, 1, с. 65.

УДК 616.37:615.361.012.6

М. Г. АЛЕКСАНИЯ

К ВОПРОСУ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

Сахарный диабет—самая распространенная эндокринная патология, важная проблема теоретической и практической медицины.

Общепризнано, что сахарный диабет является гетерогенным синдромом (или состоянием хронической гипергликемии), в основе которого лежит абсолютный или относительный дефицит инсулина, обуславливающий поражение метаболизма в организме, патологические изменения в органах и тканях [3].

В работах по отечественной и зарубежной диабетологии существует мнение, что экзогенный инсулин, применяемый стандартными способами, не обеспечивает углеводный гомеостатический контроль в организме и не предупреждает возникновение осложнений, сопутствующих сахарному диабету. В связи с этим возникла идея пересадки поджелудочной железы, которая основана на гипотезе: если сахарный диабет возникает вследствие поражения В-клеток, то замена их нормально функционирующими может оказаться средством, корригирующим углеводный обмен и профилактику вторичных патологических изменений в организме больного [17].