

3. Копелевич В. М., Шмуйлович Л. М., Трубников В. И. и др. Авторское свидетельство № 325232 (СССР).
4. Самвелян В. М., Козарян С. А., Джанполадян Е. Г. и др. Фармакол. и токсикол., 1986, 3, с. 35.
5. Harinath B. C., Odell A. V. Biochem. Pharmacol., 1958, 17, 167.

УДК 615.7—006

Л. Х. ГАРКАВИ, Е. Б. КВАКИНА, Ф. М. ЗАХАРИЮТА,
О. Ф. ЕВСТРАТОВА, Г. В. БЕЛЯКОВА

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА В МАЛЫХ ДОЗАХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Применение малых доз адреналина вызывало развитие неспецифических адаптационных реакций тренировки и активации у животных при химиотерапии опухолей. Это сопровождалось повышением резистентности организма, выражающимся в снижении летальности, уменьшении лейкопении, активации тимико-лимфатической системы, а также в усилении противоопухолевого эффекта химиотерапии.

Известно, что адаптация организма к любым стрессорным воздействиям включает прежде всего изменения в метаболизме катехоламинов. Многочисленными работами показана ведущая роль адреналина при развитии в организме различных неспецифических адаптационных реакций—стресса [15, 16, 17], тренировки и активации [4]. Подтверждением этого являются также данные литературы о влиянии адренергической афферентации на регуляцию системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников [10, 12, 13], принимающей, как известно, решающее участие в формировании общих неспецифических адаптационных реакций организма.

Исследованиями нашей лаборатории установлено, что с помощью экзогенного адреналина можно повысить неспецифическую, в том числе противоопухолевую, резистентность животных [4, 14]. Механизм такого влияния связан с развитием и поддержанием с помощью адреналина неспецифических адаптационных реакций тренировки и активации, в особенности последней. Показано также, что с помощью реакций тренировки и активации можно повысить сопротивляемость организма при химиотерапии опухолей [5, 7, 8]. Исходя из вышеизложенного, нами сделана попытка использовать адреналин и в качестве защитного средства от токсического влияния противоопухолевых препаратов. Другой предпосылкой к применению этого воздействия явилось то, что адреналин, являясь эффективным радиопротектором, может оказывать также защитное действие при применении алкилирующих препаратов, обладающих радиомиметическими свойствами.

Материал и методы

Работа проведена на 165 беспородных белых крысах-самцах массой 150—200 г без опухолей и с перевивной опухолью С-45. После того как размер опухоли достигал 0,5—1 см³, животным начинали вводить алкилирующие препараты (циклофосфан, сарколизин) в терапев-

тических или летальной дозах. Ампульный адреналин разводили физ. раствором до 0,0001% раствора и вводили подкожно ежедневно по 0,15—0,30 мл (1,5—3,0 мкг). Воздействие осуществлялось строго в одно и то же время суток (адреналин—9—10, противоопухолевые препараты—15—16 часов). Для поддержания у животных реакций тренировки или активации дозу адреналина периодически меняли. Коррекция дозы осуществлялась по лейкоцитарной формуле крови, служащей показателем характера адаптационной реакции организма [3, 4]. Исследования лейкоцитарной формулы, общего содержания лейкоцитов и замер опухолей проводились два раза в неделю и в конце опыта. По окончании эксперимента животных либо забивали путем декапитации, либо оставляли для определения выживаемости. Тимус и надпочечники взвешивали, массу органов выражали в виде весовых коэффициентов—отношения массы органа в миллиграммах к массе тела в граммах. Срезы тимуса, лимфатических узлов и печени после соответствующей фиксации окрашивали по Браше в модификации Симакowej и гематоксилин-эозином. Содержание катехоламинов в надпочечниках определялось методом Матлиной—Меньшикова [9]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась параметрическим методом Стьюдента—Фишера.

Результаты и обсуждение

В 1 серии опытов крысам без опухоли вводили циклофосфан внутривенно однократно в летальной дозе 200 мг/кг. Крысы при этом были разбиты на 3 группы по 15 в каждой: I—животным вводили адреналин и циклофосфан; II—циклофосфан и физ. раствор; III—циклофосфан.

После введения столь большой дозы циклофосфана у животных всех подопытных групп отмечалась резкая лейкопения, однако она была значительно менее выражена в группе с введением адреналина. Общее содержание лейкоцитов через 5 дней после введения циклофосфана было следующим: I группа— 2290 ± 322 , II группа— 933 ± 302 , III группа— 780 ± 176 ($P_{I-II} < 0,05$; $P_{I-III} < 0,005$; $P_{II-III} > 0,05$). К 10-му дню после введения циклофосфана все крысы II и III групп пали, в I группе остались в живых 6 крыс. У этих животных общее содержание лейкоцитов было полностью восстановлено (фон— 12617 ± 1160 , в конце опыта— 11821 ± 1420).

Во 2-й серии опытов крысам с опухолью С-45 вводили сарколизин рег ос ежедневно по 2 мг/кг, суммарная доза—38 мг/кг. I группу составляли животные, получавшие сарколизин и адреналин, II—сарколизин и физ. раствор, III—один сарколизин, IV группу—крысы, не получавшие воздействия (контрольный рост опухоли). В каждой группе было по 15 крыс. В данной серии опытов у животных всех групп лейкопоз был угнетен в меньшей степени, чем в предыдущих опытах. Однако и здесь применение адреналина значительно повышало содержание лейкоцитов в периферической крови. Через 20 дней после начала использования препарата количество лейкоцитов в I группе— $6813 \pm$

326; во II—4413±514, а в III—4927±712 ($P_{I-II, I-III} < 0,05$; $P_{II-III} > 0,05$). Наряду с защитным действием адреналин усиливал противоопухолевый эффект химиотерапии. Так, в I группе опухоли полностью рассосались у 7, во II—у 3, в III—у 2 крыс. У остальных крыс значительных различий в торможении роста опухолей не отмечалось (I—78, II—74, III группа—73%). Спонтанного рассасывания опухолей в контрольной (IV) группе животных не наблюдалось. К этому времени соотношение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле животных указывало на то, что животные из I группы находились преимущественно в реакциях тренировки и активации (средние значения для лимфоцитов $62 \pm 2,69$, для сегментоядерных нейтрофилов— $30 \pm 2,56\%$), а животные из II и III групп—стресса (во II группе средние значения для лимфоцитов— $48 \pm 4,33$, для сегментоядерных нейтрофилов— $42 \pm 4,1$; в III группе— $46 \pm 3,5$ и $45 \pm 3,35$ соответственно). Спустя 2 месяца после окончания воздействия во II и III группах остались в живых по 3, в I группе—8 крыс.

В 3-й серии опытов крысам с опухолью С-45 вводили циклофосфан внутривентриально фракционно по 30 мг/кг, суммарная доза 120 мг/кг. Животные были разбиты на 3 группы по 20 в каждой. В I группе животные получали циклофосфан и адреналин, во II—циклофосфан и физраствор, в III группе опухолевые крысы не получали воздействий.

Циклофосфан в указанной дозе вызывал у всех подопытных животных лейкопению. Однако у крыс с введением адреналина содержание лейкоцитов, как и в предыдущих опытах, было значительно выше, чем у крыс, которым вместо адреналина вводили физраствор (таблица). Животные этой группы находились преимущественно в реакциях тренировки и активации. У крыс II группы, находившихся преимущественно в реакции стресса, наблюдалась диаррея, отсутствующая у крыс I группы. В конце опыта крысы были забиты. У животных с совместным введением циклофосфана и адреналина вес тимуса был значительно выше, а надпочечников—ниже, чем у животных, которым вводили циклофосфан и физраствор. Рост опухолей у животных I и II групп, по сравнению с ростом опухолей в контрольной (III) группе, существенно тормозился ($P_{I-III, II-III} < 0,05$). Различия в торможении роста опухолей двух подопытных групп были недостоверны (таблица).

Группы животных	Весовые коэффициенты органов		Отношение массы тим. к массе надпочечников	Общее содержание лейкоцитов	% торможения роста опухолей
	тимус	надпочечники			
I	$193,14 \pm 19,79$	$40 \pm 3,3$	4,68	3360 ± 282	70
II	$41,29 \pm 6,34$ $P < 0,01$	$74 \pm 8,62$ $P < 0,01$	0,56	2235 ± 184 $P < 0,05$	47

Морфологическое исследование органов тимико-лимфатической системы (ТЛС) выявило следующее: у животных, которым наряду с противоопухолевыми препаратами вводили адреналин, вызывая развитие реакций тренировки и активации, наблюдалось в большинстве случаев характерное для этих реакций расширение коркового вещества со значительной (в разной степени выраженности) гиперплазией лимфоидной ткани в дольках тимуса и лимфоузлах. Высоким было со-

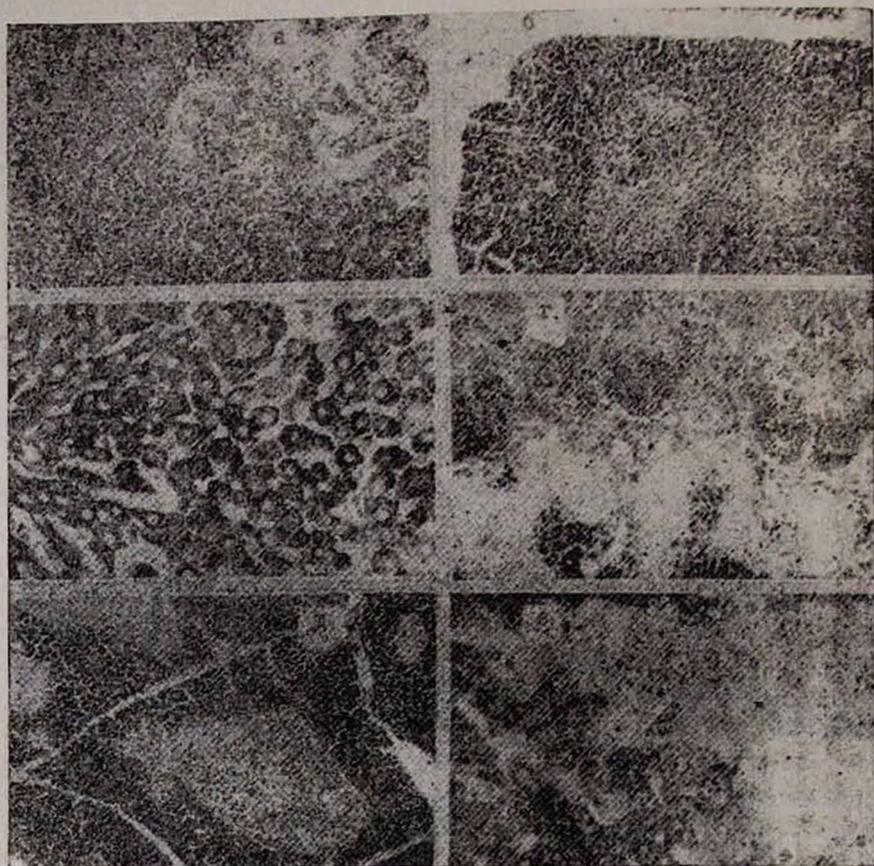


Рис. а. Гиперплазия лимфоидной ткани в корковом веществе и мягкотных тяжах лимфатических узлов. Реакция активации. Ок. 10, об. 16. б. Расширение коркового вещества, гиперплазия лимфоидной ткани в укрупненных дольках тимуса. Реакция активации. Ок. 10, об. 6,3. в. Умеренно высокое равномерное окрашивание метиловым зеленым-пиронином цитоплазмы и ядер большинства клеток паренхимы печени. Реакция активации. Ок. 10, об. 40. г. Гипоплазия лимфоидной ткани в корковом плато и мягкотных тяжах, расширение промежуточных корковых и медулярных синусов лимфатических узлов. Реакция стресса. Ок. 10, об. 20. д. Уменьшение размеров долек тимуса с истончением коркового вещества и очаговым разрежением плотности распределения лимфоцитов. Реакция стресса. Ок. 10, об. 6,3. е. Неравномерность окрашивания клеток паренхимы метиловым зеленым-пиронином, вакуолизация цитоплазмы, лизис хроматина в ядрах, очаговый некробиоз и некроз клеток паренхимы печени. Реакция стресса. Ок. 10, об. 60. Окраска по Брассе в модификации Симаковой.

держание лимфобластов и митотических фигур в субкапсулярной и пограничной (коркового вещества с мозговым веществом) областях долек тимуса и фолликулах лимфоузлов (рис. 1 а, б). Наряду с имеющимися в ряде случаев элементами напряжения (мелкоочаговая дегенерация лимфоцитов, разряжение плотности их распределения), именно у животных этой группы выявились морфологические признаки развивающейся иммунологической реакции. Это выражалось в заметной плазматизации мякотных тяжей лимфоузлов, долек тимуса и красной пульпы селезенки, а также реакции со стороны эндотелия посткапиллярных венул, макрофагальной реакции. У животных, которым вводили противоопухолевые препараты без адреналина и которые находились в реакции стресса, морфологическая картина в органах ТЛС отличалась от наблюдаемой в предыдущей группе. У большинства крыс корковые зоны в дольках тимуса и лимфоузлах были сужены, мякотные тяжи более или менее истончены и разделены широкими синусами. Местами в этих зонах отмечалась гипоплазия лимфоидной ткани, выражающаяся в разрежении плотности лимфоцитов, мелкоочаговой их дегенерации и торможении дифференцировки незрелых элементов (рис. 1 г, д).

В печени животных всех групп были отмечены выраженные в той или иной степени морфологические изменения в сосудистой сети и клетках паренхимы. Однако более глубокими, вплоть до очагового некроза и некробиоза, были изменения в группах животных, не получавших адреналин (рис. 1 в, е). В группе с применением адреналина обращала на себя внимание выраженная активация купферовских клеток.

В целях изучения механизмов защитного влияния адреналина при химиотерапии опухолей проводились также исследования содержания адреналина в надпочечниках экспериментальных животных. Исследования показали, что при развитии реакций активации и тренировки содержание адреналина было значительно выше, чем при стрессе (1440 ± 230 и 650 ± 90 нг/мг ткани соответственно, $P < 0,05$), независимо от того, развивался ли стресс у животных, получавших или не получавших адреналин. Приведенные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о том, что при хронических стрессорных состояниях, в том числе на терминальных этапах опухолевого роста, идет почти повсеместное истощение запасов катехоламинов [1, 6, 11].

Таким образом, целый ряд данных указывает на то, что применение адреналина в дозах, вызывающих у животных развитие физиологических адаптационных реакций тренировки и активации, нормализует деятельность защитных систем организма и повышает его сопротивляемость к побочному действию химиотерапии опухолей.

Լ. Խ. ԳԱՐԳԱՎԻ, Ե. Բ. ԿՎԱԿԻՆԱ, Յ. Մ. ՉԱԽԱՐԻԱՆ,
Օ. Ֆ. ԵՎՏՐԱՏՈՎԱ, Գ. Վ. ԲԵԼՅԱԿՈՎԱ

ԱՆԻՐԵՆԱԼԻՆԻ ՓՈՔՐ ԴՈՉԱՅԻ ՊԱՇՏՊԱՆԱԿԱՆ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՈՒՌՈՒՑՔԻ ՔԻՄԻԱԲՈՒԺՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ուսուցչի քիմիաբուժության ժամանակ ադրենալինի փոքր դոզաների ներմուծումը կենդանիներին առաջացնում է ոչ առանձնահատուկ ռեակցիաներ և ակտիվություն: Դա արտահայտվում է օրգանիզմի դիմադրողականության բարձրացմամբ, լեյկոպենիայի նվազումով, ուռցազեղծ-ավշային համակարգի ակտիվությամբ և քիմիաբուժության հակառակ ազդեցությամբ:

L. KH. GARKAVI, H. B. KVAKINA, F. M. ZAKHARIUTA,
O. F. EVSTRATOVA, G. V. BELYAKOVA

THE PROTECTION OF ORGANISM UNDER CHEMOTHERAPY
BY MEANS OF SMALL DOSES OF ADRENALIN

In the experiments on tumor-bearing rats, small doses of adrenalin were found to induce the development of nonspecific adaptive reactions of training and activation. This was accompanied by the increase of organism resistance which manifested itself by lowering of death rate, decrease of leucopenia, activation of thymico-lymphatic system and by an augmentation of antitumor effect of chemotherapy as well.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ажица Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. М., 1981.
2. Гаркави Л. Х. Докт. дис. Донецк, 1969.
3. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Магнитное поле в медицине, т. 100. Материалы симпозиума «Влияние искусственных полей на биологические объекты». Фрунзе, 1974, с. 23.
4. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону, 1979.
5. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Мулатова А. К., Тарасьянц-Захарюта Ф. М. Вопр. онкол., 1981, XXVII, 7, с. 61.
6. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л., 1983.
7. Квакина Е. Б. Докт. дис. Ростов-на-Дону, 1972.
8. Квакина Е. Б., Гаркави Л. Х., Уколова М. А. и др. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы Всесоюзного совещания, т. 2. Черноголовка, 1980, с. 159.
9. Маглина Э. Ш., Меньшиков В. В. Клиническая биохимия катехоламинов. М., 1967.
10. Маглина Э. Ш. Успехи физиологических наук, 1978, 4, с. 92.
11. Стригун А. М., Коновалова Н. П. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы Всесоюзного совещания, т. 2. Черноголовка, 1980, с. 115.
12. Утевский А. М., Осинская В. О. Новое о гормонах и механизмах их действия. Киев, 1977.
13. Шрейберг Г. Я. Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 30.
14. Шихлярова А. И. Канд. дис. Ростов-на-Дону, 1985.
15. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. М., 1960.
16. Selye H. Nature, 1936, 138, 3479, 32.
17. Selye H. The Physiology and Pathology of exposure stress, 1950, Montreal.