

ստեղծանքի օրգանիզմում սրտամկանի փորձարարական ինֆարկտի դեպքում: Պսակաձև զարկերակի ներքին ձախ ճյուղի փակման 4-րդ օրը նկատվում է ՄՆՋ-ի քանակի խիստ անկում ուղեղում, մասնավորապես ուղեղի մեծ կիսագրեյնի կեղևում և հիպոթալամուսում (130 և 70 անգամ) և ընդհանրապես նրա պարունակության ավելացում 8 անգամ արյան մեջ և 20—170 անգամ ներքին օրգաններում:

R. M. Srapionan, K. Gabrielian, J. G. Jhelean, A. A. Galoyan

Comparative Evaluation of the Effectivity of Quantitative Maintenance of the Neurospecific Protein-Hormonal Complex in Norm and Experimental Myocardial Ischemia in Rats

The methods of radioimmunochemical analysis (RIA) for the detection of new neurospecific [protein-hormone "G" (PHG) in rat organism with myocardial ischemia has been worked out. Concentration of PHG in various regions of the brain by RIA four days after the occlusion of the coronary artery had a sharp decrease. Particularly, the concentration of PHG much decreased 130- and 70-fold in the cerebral cortex and hypothalamus. At the same time the level of PHG increased about 8-fold in the blood.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абелян Ж. Г., Срапионян Р. М., Галоян А. А. Биол. ж. Армении, 1981, 34, 5, с. 506.
2. Аксенова В. М. Тез. докл. V Всесоюзного биох. съезда. М., 1986, 2, с. 246.
3. Галоян А. А., Срапионян Р. М. ДАН АрмССР, 1966, 42, 4, с. 210.
4. Галоян А. А., Алексанян Р. А., Карапетян Р. О. Вопр. мед. химии, 1972, 18, 3, с. 259.
5. Галоян А. А., Срапионян Р. М., Медведев Ф. А. ДАН АрмССР, 1978, 66, 5, с. 302.
6. Корочкин И. М., Чукаева И. И., Литвинова С. Н., Лурье Б. Л. Лабор. дело, 1988, 9, с. 15.
7. Симонян А. А., Батикян Г. Г., Срапионян Р. М., Карапетян Р. О. Биол. ж. Армении, 1988, 41, 7, с. 577.
8. Срапионян Р. М., Саакян С. А., Галоян А. А. Вопр. биох. мозга, 1976, 11, с. 97.
9. Срапионян Р. М. Нейрохимия, 1987, 6, 1, с. 109.
10. Срапионян Р. М., Абелян Ж. Г., Галоян А. А. Вопр. мед. химии, 1985, 31, 2, с. 20.
11. Срапионян Р. М., Абелян Ж. Г., Галоян А. А. Укр. биох. ж., 1989, 11, 3, с. 53.
12. Строителев В. В., Пискарева Р. В. Тез. докл. V Всесоюзного биох. съезда. М., 1986, 2, с. 229.
13. Чазов Е. И., Смирнов В. Н., Зыско А. П., Рябыкина Т. В. Кардиология, 1970, 2, с. 5.
14. Bolton A. E., Hunter W. M. Biochem. J., 1973, 133, 2, 559.
15. Galoyan A. A., Srapionan R. M. Neurochem. Res., 1984, 8, 12, 1511.
16. Lang R. E., Hutt W. Acta endocrin., 1980, 94, 34, 6.
17. Sobel B. E., Shell W. E. Circulation, 1972, 45, 2, 471.
18. Wolf G., Kiessig R., Landgraf R. Exp. and Clin. Endocrin., 1984, 8, 3, 251.

УДК 612.115.12+616.153.962.4

Р. Е. Мурадян, Б. Т. Гарибджанян

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ КАНЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ФУБРОМЕГАНА

Известно, что некоторые широко применяемые лекарственные препараты являются канцерогенными для человека агентами [1, 3, 4].

В связи с этим своевременное выявление канцерогенных свойств как уже известных, так и вновь введенных лекарственных препаратов, изъятие или ограничение их приема является актуальной задачей современной онкологии, первичной профилактики рака.

Целью настоящей работы явилось изучение возможной канцерогенной активности известного препарата фубромегана, обладающего выраженным противовоспалительным и бронхоспазмолитическим действием, в хронических экспериментах на животных при различных способах его введения.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 400 белых беспородных крысах и 400 мышах разводки питомника ИТОХ АН Армении (по 50 самок и 50 самцов в каждой серии). Животные получали стандартную диету и воду без ограничения. Фубромеган использовали в виде химически чистого субстрата в разовой дозе 150 мг/кг массы тела, что значительно превосходит дозу, применяемую в клинике. Препарат вводили крысам и мышам в максимальной переносимой дозе, которая в течение всего эксперимента не приводила к гибели или выраженным токсическим проявлениям.

В зависимости от метода введения животные были разделены на две группы. Крысам и мышам первой группы препарат, растворенный в дистиллированной воде, вводили подкожно (п/к) раз в неделю в объеме 0,5 и 0,2 мл. Животные второй группы получали фубромеган перорально (п/о), ежедневно с питьевой водой. Контрольные животные получали растворитель с той частотой и в том же объеме, что и животные подопытных групп. Препарат вводили на протяжении двух лет, а наблюдение продолжали до естественной гибели животных. Павших и умерщвленных животных вскрывали, гистологическому исследованию подвергали их печень, селезенку, легкие, надпочечники, желудок, мочевой пузырь, щитовидную железу, головной мозг, а также другие органы и ткани при наличии в них макроскопических изменений. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, а в случае необходимости — нилзлиз муцикармином, конго-красным. При постановке микроскопического диагноза использовали классификацию, разработанную экспертами ВОЗ и МАИР. Полученные данные подвергали статистической обработке [2].

Результаты и обсуждение

Сводные данные о выживаемости животных представлены в табл. 1. Животные пали в разные сроки эксперимента в основном от интеркуррентных заболеваний, у крыс преобладали пневмонии, подчелюстные абсцессы, у мышей — энтериты.

Опыты на крысах. Максимальная продолжительность жизни крыс в опытах с подкожным введением фубромегана составляла 138, а в группе с пероральным применением — 144 недели. Максимальная суммарная доза в расчете на 1 животное составила при подкожных инъекциях 1,4, при пероральном применении — 10 г.

При микроскопическом исследовании у некоторых подопытных и контрольных животных в разные сроки опыта отмечены дистрофические изменения паренхимы печени и эпителия канальцев почек, достигающие в ряде случаев до некроза. У двух крыс, получавших фубромеган подкожно, наблюдались язвы на месте введения препарата, а в группе перорального применения у 1 самца на 98-й неделе опыта обнаружена пролиферация многослойного плоского эпителия преджелудка. Наряду с вышеуказанными патологическими изменениями у

Таблица 1

**Выживаемость животных в
опытах по изучению канцерогенности фубромегана**

Вид животных	Гр. пп	Сп. об-в-дения	Взят, в опыт	Дожило до:		
				48 нед.	72 нед.	96 нед.
к р ы с ы	Контроль	п/к	50*	41	29	18
			50**	33	26	14
	Фубромеган	п/к	50*	42	31	14
			50**	36	23	10
	Контроль	п/о	50*	39	24	15
			50**	40	29	14
м ы ш и	Контроль	п/к	50*	32	24	8
			50**	24	20	5
	Фубромеган	п/к	50*	28	20	5
			50**	26	18	4
	Контроль	п/о	50*	31	28	6
			50**	25	21	4
	Фубромеган	п/о	50*	32	27	5
			50**	33	24	4

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 *—самки, **—самцы.

ряда подопытных и контрольных крыс обнаружены опухоли. Данные о возникновении опухолей у крыс представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота опухолей у крыс при введении фубромегана

Группа	Сп. об-в-дения	Взят, в опыт	Гр. пп	Время о-наруж. 1-й о-ух. (нед.)	Эффект-ные числ. жив-ных	И-ных с опухо- л. мя	Локализация опухолей				
							Кож и п/к клетчатка	Печень	Молочная железа	Забрюшинная клетчатка	Прочие
Контроль	п/к	100	74	50	4	1	—	—	1	1	1
		50*	74	27	3	—	—	—	1	1	1
		50**	110	23	1	1	—	—	—	—	—
Фубромеган	п/к	100	80	52	5	1	—	—	1	1	2
		50*	104	22	2	—	—	—	1	—	1
		50**	80	30	3	1	—	—	—	1	1
Контроль	п/о	100	92	50	5	—	—	1	2	1	1
		50*	92	24	3	—	—	—	2	1	—
		50**	98	26	2	—	—	1	—	—	1
Фубромеган	п/о	100	78	49	5	1	1	1	1	—	2
		50*	93	26	3	—	—	1	1	—	1
		50**	78	23	2	1	—	—	—	—	1

Среди крыс, получавших фубромеган подкожно, первая опухоль (перстневидно-клеточный рак слепой кишки) обнаружена через 80

нед. от начала введения препарата. К этому сроку в данной группе выжило 47 животных (28 самок и 19 самцов). В дальнейшем возникновение новообразований было отмечено еще у двух самцов: веретенчатая фибросаркома подкожной клетчатки (115 нед.) и низкодифференцированная саркома забрюшинной клетчатки (128 нед.). У самок этой группы обнаружены фиброаденома молочной железы (104 нед.) и аденокарцинома цимбаловой (железы (116 нед.). Средний латентный период возникновения опухолей у самцов составил 107, у самок—110 недель.

У подопытных крыс, получавших фубромеган перорально, первая опухоль (малигнизированная аденома легкого тубулярного строения) обнаружена у самца на 78-й неделе эксперимента. До этого срока дожили 26 самок и 23 самца. У другого самца в пупочной области отмечена веретенчатая фибросаркома подкожной клетчатки (104 нед.). Среди самок опухоли выявлены у трех—фиброаденома молочной железы (93 нед.), аденофиброма яичника (108 нед.) и светлоклеточная гепатоцеллюлярная аденома печени (104 нед.). Средний латентный период развития опухолей у самцов составил 97, у самок—101 неделю.

В группе контрольных животных, получавших подкожно дистиллированную воду, опухоли обнаружены у 3 самок и у 1 самца со средним латентным периодом возникновения 94 недели. Отмечены следующие новообразования: ретикулез с поражением забрюшинных лимфатических узлов, почек, легких и частично печени (86 нед.); аденокарцинома молочной железы смешанного строения (74 нед.); низкодифференцированная саркома забрюшинной клетчатки (106 нед.) у самки и плоскоклеточный рак кожи у самца (110 нед.).

Во второй контрольной группе новообразования отмечены у 5 крыс. Первая опухоль—саркома забрюшинной клетчатки выявлена у самки на 92-й неделе эксперимента. К этому сроку под опытом находились 17 самок и 19 самцов. В дальнейшем опухоли обнаружены у 2 самок—фиброма (101 нед.) и фиброаденома (107 нед.) молочных желез, и у 2 самцов—липома (98 нед.) и светлоклеточная гепатоцеллюлярная аденома печени (102 нед.). Средний латентный период возникновения новообразований у самок и самцов составил 100 и 97 недель соответственно.

Опыты на мышах. Последняя мышь среди животных, получавших фубромеган подкожно, пала через 115 нед. опыта, а в группе перорального введения препарата—через 116 недель. Максимальная суммарная доза фубромегана составила 0,15 и 1 г на мышь соответственно. Последняя контрольная мышь первой группы пала через 113, второй—через 118 недель. Независимо от способа введения фубромегана у некоторых мышей отмечены дистрофия и некрозы паренхимы печени. У подопытной самки, получавшей препарат подкожно, на 80-й неделе опыта отмечена пролиферация эпителия междольковых перегородок легких. Сведения о возникновении новообразований у мышей представлены в табл. 3.

В 1 группе мышей (фубромеган п/к), опухоли обнаружены у 3 самок и 1 самца. У самок отмечена аденокарцинома легкого (80 нед.), аденокарцинома молочной железы (102 нед.) и светлоклеточная гепатоцеллюлярная аденома печени (102 нед.), у самца—лимфолейкоз с поражением печени (86 нед.). Средний латентный период возникновения новообразований составил 94 недели.

Таблица 3.

Частота опухолей у мышей при введении фубромегана

Группа	Способ введения	Въяз в опыт	Время обнаруж. 1-й опух. (нед.)	Эффект. число животных	Из них с опухолями	Локализация опухолей			
						легкие	молочная железа	кровообращающая ткань	печень
Контроль	п/к	100	83	33	4	2	1	1	—
		50*	98	18	2	1	1	—	—
		50**	83	15	2	1	—	1	—
Фубромеган	п/к	100	80	29	4	1	1	1	1
		50*	80	15	3	1	1	—	1
		50**	86	14	1	—	—	1	—
Контроль	п/о	100	80	35	4	1	1	2	—
		50*	82	20	3	—	1	2	—
		50**	80	15	1	1	—	—	—
Фубромеган	п/о	100	86	36	3	1	1	1	—
		50*	96	19	1	—	1	—	—
		50**	86	17	2	1	—	1	—

В экспериментах с пероральным введением фубромегана новообразования отмечены у трех мышей (у 1 самки и 2 самцов). У самки отмечена аденокарцинома молочной железы (96 нед.), у самцов—лимфолейкоз с поражением легких, почек, печени (86 нед.) и аденокарцинома легкого смешанного строения (98 нед.). В среднем опухоли обнаружены через 93 недели после введения фубромегана.

В контрольной группе с подкожным введением растворителя у 2 самок отмечены папиллярная аденома легкого (98 нед.) и аденокарцинома молочной железы (102 нед.), у самцов—мелкоклеточный лимфоцитоподобный рак легкого (83 нед.) и лейкоз с поражением селезенки и печени (94 нед.). Во второй контрольной группе новообразования обнаружены у трех самок и одного самца. У самок отмечены лимфолейкоз (82 и 98 нед.) и аденокарцинома молочной железы (109 нед.), у самца—аденокарцинома легкого (80 нед.). Средний латентный период развития опухолей у контрольных мышей составил 94 и 92 недели соответственно по группам.

Сравнительный анализ частоты, сроков возникновения и локализации опухолей, а также выживаемости животных не выявил существенных различий между подопытными и контрольными группами. Согласно полученным данным, средняя продолжительность жизни подопытных и контрольных животных не отличалась друг от друга. Так, максимальная продолжительность жизни крыс, получавших подкожные инъекции фубромегана, составляла 138, в то время как конт-

рольные проживали 144 нед., при пероральном применении—144 и 147 нед. соответственно. У мышей подопытных и контрольных групп при подкожном и пероральном введении максимальная продолжительность жизни составляла 115, 118, 116, 117 недель соответственно. Такая продолжительность жизни дает возможность адекватно оценить биологическое действие фубромегана.

Суммарная частота возникновения новообразований проанализирована с учетом эффективного числа животных, переживших время обнаружения первой опухоли в любой из групп при данном методе введения. Среди крыс этот показатель высчитывали по отношению к 74 и 78 неделям, а среди мышей—к 80 неделям эксперимента.

При подкожном введении фубромегана суммарная частота опухолей подопытных крыс составляла 9,6, в контроле—8%. В случае перорального применения средняя частота возникновения новообразований у подопытных и контрольных крыс была равна 10%. Средний латентный период возникновения опухолей у подопытных и контрольных крыс также существенно не отличался. Аналогичные соотношения обнаружены при сопоставлении данных, полученных в экспериментах на мышах. Так, среднее число опухолей у подопытных мышей, получавших препарат подкожным путем, составило 12, в контроле—13%. Число опухолей у подопытных и контрольных мышей при пероральном введении препарата составило 8 и 11% соответственно. Различие с контролем статистически недостоверно. Средний латентный период развития новообразований у контрольных и подопытных мышей был практически одинаковым. Как в контрольных, так и в подопытных группах опухоли по локализации также существенно не отличались.

Таким образом, новообразования, обнаруженные у крыс и мышей, получавших фубромеган разными путями в длительные периоды времени, по частоте, локализации, срокам возникновения и гистологической структуре не отличались от опухолей у контрольных животных. Следовательно, экспериментальные исследования свидетельствуют об отсутствии канцерогенного действия фубромегана и возможности его безопасного применения.

ИТОХ АН Армении

Поступила 17/IV 1990 г.

Ռ. Բ. Մուրադյան, Բ. Տ. Ղափրջանյան

ՇՈՒԲՐՈՄԵԳԱՆԻ ՀԵԱՐԱՎՈՐ ՔԱՂՑԿԵՂԱԾԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Կենդանիների մոտ ուսումնասիրվել է հակախոցային պրեպարատ ֆուբրոմեգանի հնարավոր քաղցկեղածին հատկությունները երկարատև օգտագործման պայմաններում:

Ցույց է տրված, որ ֆուբրոմեգանը առնետներին և մկներին տարբեր ճանապարհներով ներարկելու դեպքում չի դրսևորում քաղցկեղածին հատկություններ, որը հնարավորություն է տալիս այն անվտանգ օգտագործել բժշկական պրակտիկայում:

The Experimental Investigation of Possible Cancerogenous Activity of Fubromegan

The possible cancerogenous effect of the well-known cholinolytic fubromegan has been studied in chronic experiments on animals. It is established that fubromegan in experiments on rats and mice in case of different ways of administration does not possess cancerogenous effect, which allows to use it in practical medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельинский Б. Т., Шпарин Я. В. *Вопр. онкологии*, 1984, 30, 8, с. 13.
2. Гублер Е. В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. Л., 1978.
3. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals of Humans, v. 24, *Some Pharmaceutical Drugs*. Lyon, 1980, v. 24, *Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents*, Lyon, 1981.
4. Schrahl D., Habs M. *Drug-Induced Pathology* (Ed. E. Grundmann). Berlin, 1980.

УДК 611.1+611.4:616.831-002

Л. А. Минасян, А. В. Зильфян, В. В. Адиебян

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПУТЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Роль микроциркуляторных расстройств в инициации воспалительного процесса при изучении этиологии и патогенеза перитонита как в клинике, так и в условиях эксперимента в имеющейся литературе освещена недостаточно. Несомненно, что экспериментальные исследования, направленные на изучение патогенетических основ перитонита, приобретут еще большую ценность, если будут осуществляться с учетом характера и особенностей поражения в системе микроциркуляции на различных этапах воспалительного процесса. В связи с этим особую актуальность представляют исследования по выяснению ряда факторов, прямо или косвенно влияющих на поражение терминального кровотока.

Материал и методы

Опыты ставились на 110 белых беспородных крысах-самцах массой 140—180 г. Перитонит в эксперименте воспроизводился путем однократного введения в брюшную полость смеси полного адьюванта Фрейнда в количестве 1,0—1,5 мл и 1 мл кишечной палочки (500 млн—1 млрд бактериальных тел). Для изучения динамики воспалительного процесса животные были распределены на 7 групп по 20 крыс в каждой и выводились из эксперимента путем декапитации на 1—4, 8, 12, 20, 30-е сутки после введения *E. coli* и адьюванта.

Состояние путей микроциркуляции изучалось на срезах и плоскостных пленчатых препаратах, приготовленных из брыжейки, сальника и пристеночной брюшины. Сосудистая проницаемость определялась по отложению частиц коллоидной туши на поверхности микрососудов [4]. Межсосудистые тучные клетки подсчитывались в 50 полях зрения при увеличении объектива 20 с дальнейшим пересчетом на 10 полей зрения. Содержание гистамина в тучных клетках брыжейки определялось ме-