

том. Виявилось, що у алоксандіабетичних кроликів вміст SH-груп в порівнянні з контролем статистично достовірно знижувався ($p < 0,05$). Так, при експериментальному діабеті кількість SH-груп становила $22,6 \pm 2,1$, а в контрольній групі $30,6 \pm 1,8$ мкМ.

Отже результати наших досліджень показали, що в сироватці хворих на цукровий діабет, а також у кроликів з алоксановим діабетом спостерігається зменшення кількості SH-груп порівняно з контролем. Тяжкість, давність і характер перебігу діабету істотно не позначаються на вмісті сульфгідрильних груп.

Висновки

1. У сироватці хворих на цукровий діабет спостерігається зниження вмісту SH-груп щодо контролю.
2. Важкість захворювання, давність і характер перебігу істотно не відбиваються на кількості сульфгідрильних груп.
3. У сироватці кроликів з алоксановим діабетом також відзначено зменшення вмісту SH-груп.

Література

1. Гольдштейн Б. И.—В кн.: Тиоловые соединения в медицине, К., 1959, 49.
2. Гулый М. Ф., Чевшило И. А., Дегтярь В. Г.—В кн.: Тиоловые соединения в медицине, К., 1959, 53.
3. Колодяжный В. И.—В кн.: Фармакотерапия и токсикология, К., 1967, 202.
4. Кононенко В. Я., Кулинич Ф. М.—Лабор. дело, 1966, 7, 404.
5. Коштойац Х. С.—Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, М., 1951.
6. Макаренко О. Ф., Дінабург Г. Д., Ройтуб Б. А., Утеєв А. Ф.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1967, XII, 1.
7. Benesch R., Benesch R. E.—Archiv Biochem., 1948, 19, 35.

Надійшла до редакції
I.VIII 1968 р.

ФОНОФОРЕЗ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПУХЛИНАХ І ЛЕЙКОЗАХ

А. Ш. Лазаретник, І. М. Шевченко, Л. Б. Пінчук, В. М. Півнюк

Київський окружний військовий госпіталь; Київський інститут експериментальної і клінічної онкології; Київський інститут переливання крові та невідкладної хірургії

Успіхи, досягнуті за останні роки у створенні ультразвукової апаратури, дозволяють значно ширше застосовувати ультразвук для діагностики і лікування різних захворювань. Механізму біологічної дії ультразвукових коливань, вибіркової дії енергії ультразвуку на різні біологічні тканини присвячено багато досліджень [1, 2, 3, 16, 17, 21 та ін.].

Одним з ефектів впливу енергії ультразвукових коливань на біологічні тканини є порушення проникності клітинних мембран [4, 8, 13, 15 та ін.]. Ця обставина дозволила використати енергію ультразвуку для введення лікарських речовин крізь неуражену шкіру. Цей метод дістав назву фонофорезу. Суть методу полягає в тому, що як інтактне середовище при «озвучуванні» використовуються мазі або розчини, які містять лікарські препарати [5, 9, 19, 20].

Проте, в літературі нема даних про глибину проникнення лікар-

ських речовин у тканини, залежність їх проникнення від режиму і тривалості «озвучування», а також стану тканин (нормальна, патологічно змінена).

У зв'язку з цим проведені дослідження, в процесі яких ми намагалися з'ясувати глибину проникнення лікарських речовин при введенні їх фонофорезом, значення режиму і тривалості озвучування, а також провести порівняльні дослідження по фонофорезу в здорову і патологічно змінену тканину (пухлину).

Досліди проведені на 25 щурах лінії Вістар, з яких 10 були здоровими, а 15 з перещепними пухлинами (саркома-45 — шість тварин, еритромієлоз Свеча — шість тварин, карцинома Герена — дві тварини і лімфосаркома Плісса — одна тварина).

Вивчали проникнення з допомогою ультразвуку фенілаланіну C^{14} , метіоніну S^{35} і тіофосфаміду крізь неуражену шкіру; ці речовини потім виявляли з допомогою лічильників, що реєструють β -випромінювання, методом радіоавтографії і хімічним визначали кількісну концентрацію тіофосфаміду в тканині.

Поверхню шкіри над пухлиною або в області правого підребер'я (над печінкою) у здорових тварин депілювали, після чого наносили мічені сполуки активності 1—2 мккюри на поверхню 2×2 см.

Тварин «озвучували» апаратом УТП-1 при частоті 880 кГц, інтенсивності 1 Вт на $см^2$ у неперервному і імпульсному режимах (імпульс 10 мсек) протягом п'яти, десяти і двадцяти хв.

Згодом «озвучувану» поверхню шкіри змивали дистильованою водою, висушували і відсепаровували. Пластинки пухлини або здорової тканини площею 1—1,5 $см^2$ і товщиною не більше 1 мм брали з підшкірного шару, на глибині 1—2 см і біля основи пухлини на глибині 3—4 см; у здорових тварин — з підшкірного шару та з печінки.

Зразки тканин підраховували на установках УМФ-1500 і Б-4 лічильними трубками для реєстрації β -випромінювання СБТ-15. Активність перераховували на 1 г сирої ваги тканини і виражали в імпульсах за хвилину. Похибка вимірювань не перевищувала $\pm 10\%$.

Загальна кількість досліджень з міченими сполуками становила 70.

Результати досліджень

На підставі радіометричних і радіоавтографічних досліджень встановлено проникнення мічених сполук на глибину понад 3 см, тобто до самої основи пухлини.

Режим «озвучування» істотно впливав на глибину проникнення речовини. При цьому велике значення мала тривалість озвучування. У першій серії дослідів із застосуванням фенілаланіну C^{14} тривалість впливу ультразвуку становила 5—10 хв. При цьому речовина проникла на глибину не більше 2 см (іноді до 3 см).

У другій і третій серіях із застосуванням метіоніну S^{35} і тіофосфаміду при впливі протягом 20 хв глибина проникнення збільшилась до 4 см.

Зареєстрована кількість імпульсів за хвилину у підшкірному шарі здорової тварини при імпульсному режимі озвучування становила $79 \pm 8,55$; відповідно у тканині пухлини — $91 \pm 28,2$. У поверхневому шарі печінки здорової тканини — $37,4 \pm 7,9$, на глибині 1—2 см пухлинної тканини — $28,95 \pm 9,45$; на глибині 3—4 см — $12,3 \pm 5,27$. При застосуванні неперервного режиму озвучування кількість зареєстрованих імпульсів за секунду в підшкірному шарі здорової тварини становила $69,2 \pm 20,8$; $p > 0,05$, відповідно в тканині пухлини — $110 \pm 55,2$, $p > 0,05$.

Створилось враження, що при впливі імпульсними ультразвуковими коливаннями глибина проникнення збільшується (рис. 1), тоді як більш жорсткий неперервний режим роботи викликає ураження шкірного шару аж до мацерації і нагромадження більшої частини вве-

деної речовини безпосередньо під шкірою (рис. 2). Видимо, цією обставиною можна пояснити статистичну недостовірність результатів при неперервному режимі озвучування.

На підставі одержаних даних становило інтерес вивчити можливість введення фонофорезом у пухлинну тканину лікарських хіміопрепаратів.

Останнім часом лікарське лікування злоякісних новоутворень широко впроваджено в онкологічну практику. Проте, жодному з існуючих протипухлинних препаратів не властива абсолютна вибірність впливу



Рис. 1. Проникнення ізоотопу S^{35} в пухлинну тканину.

Шар на глибині 3 см, режим імпульсний. 36×160 . Емульсія типу «Р» у розведенні 1:4. Експозиція сім днів. Проявлення в амідоловому проявнику.

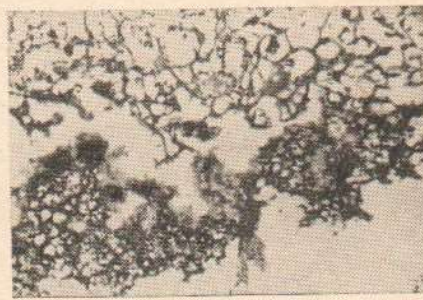


Рис. 2. Проникнення ізоотопу S^{35} в нормальну тканину.

Підшкірний шар, режим неперервний. 36×160 Решта пояснень див. рис. 1.

на пухлину. Хіміотерапевтичні речовини уражують не тільки активно проліферуючі пухлинні, але й нормальні тканини, що обмежує їх клінічне застосування.

Водночас при системному введенні протипухлинних препаратів лише дуже невелика кількість їх потрапляє в тканину новоутворення. Численними дослідженнями встановлено, що при внутрішньому, внутрішньорічковому, пероральному методах введення хіміотерапевтичних речовин концентрація їх у пухлині значно нижча, ніж у інших органах [10, 11, 12, 18, 22, 23, 24].

Тому серед першочергових завдань при лікарській терапії злоякісних новоутворень велике значення належить відшукуванню способів введення антибластичних препаратів у пухлину, обминаючи загальний кровострум.

Завданням нашого дослідження було вивчення можливості застосування ультразвуку для проведення хіміотерапевтичних препаратів у пухлину. В літературі нема відомостей з цього питання, а дані про застосування ультразвуку в онкології суперечливі [6, 7, 14]. При цьому дослідження останніх років, проведені на більш сучасному рівні, повторюють раніше виконані експерименти.

Передумовою до наших досліджень були проведені нами раніше експерименти, в яких встановлено, що під впливом контактного «озвучування» нормальних і пухлинних тканин (фонофорез) різними міченими ізотопами речовини проникали в тканину на глибину 3 см. Значний інтерес становило перевірити, чи «проводитиме» ультразвук у пухлинну тканину хіміотерапевтичні речовини, що мають більш громіздку хімічну структуру і більш високу молекулярну вагу.

Досліди проведені на білих безпородних щурах вагою 150—200 г

з перещепною саркомою-45. Після депіляції на шкіру, що покриває пухлину, наносили 5 мг тіофосфаміду, розчиненого в 0,2 мл дистильованої води. «Озвучування» здійснювали за описаною вище методикою. Після закінчення «озвучування» шкіру обмивали протягом п'яти хвилин дистильованою водою, насухо витирали і розрізали. Потім брали наважки пухлинної тканини по 500 мг на різній глибині (1—4 см) для дослідження на вміст препарату. Кількісне визначення тіофосфаміду в зразках здійснювали з допомогою γ -4-нітробензил-піридину [10]. Усього проведено 36 визначень.

Згаданим методом в усіх зразках пухлинної тканини на різних глибинах виявили тіофосфамід. При введенні препарату протягом 20 хв у підшкірному шарі пухлини при обох режимах введення препарату концентрація тіофосфаміду була найвищою (до 80 γ). У нижчерозташованих шарах при імпульсному режимі введення вона становила від $39 \pm 7 \gamma$, $p < 0,001$ (глибина до 1 см) до $19,3 \pm 1,2 \gamma$, $p < 0,001$ (глибина 4 см) на 1 г пухлини. Згадані концентрації значно перевищували вміст препарату в пухлині при внутрішньому введенні його в тій самій дозі (у середньому 7,2 γ на 1 г пухлини).

В одному випадку під впливом «озвучування» в непереривному режимі відбулася мацерація шкіри. При цьому концентрація тіофосфаміду на глибині 4 см (основа пухлини) становила 128 γ (на 1 г пухлини). Слід відзначити, що в жодному випадку вміст препарату в крові не перевищував $7,2 \pm 1,6 \gamma$.

Отже, одержані нами дані свідчать про те, що при фонофорезі мічені сполуки і тіофосфамід проникають в досліджувані тканини. При цьому проникнення в пухлинну тканину дещо більше. Істотне значення в цьому випадку мають режим і тривалість «озвучування».

Запропонований нами метод введення лікарських речовин в пухлинну тканину заслуговує на дальше вивчення і, можливо, стане перспективним засобом збільшення терапевтичних доз хіміопрепаратів і методом, що підвищує концентрацію речовин, які посилюють дію на пухлини інших видів енергії.

Література

1. Байер В., Дернер Э.—Ультразвук в биологии и медицине, М., ИЛ, 1958.
2. Бергман Л.—Ультразвук, М., ИЛ, 1957.
3. Боровягин В. Л., Эльпинер И. Е.—Биофизика, 1964, 9, 3, 312.
4. Бургоч М. К.—Влияние ультразвука на проницаемость сосудов по отношению к некоторым коллоидно-дисперсным составным частям крови у больных деформирующим артрозом, Автореф. дисс., 1966.
5. Бусаров С. Г.—О введении лекарственных веществ с помощью ультразвука, Автореф. дисс., 1963.
6. Дмитриева Н. П.—Журн. общей биол., 1960, 1, 69.
7. Дмитриева Н. П.—Биофизика, 1964, 9, 5, 571.
8. Мармур Р. К., Ковалев И. Ф.—III укр. конфер. патофизиол. (тез. докл.) 25—28 мая, 1966, 115.
9. Мартнес А. С.—Труды Всерос. съезда курортол. и физиотер., 1964, 302.
10. Мосненко В. С., Пивнюк В. М.—Вопросы онкол., 1968, 5, 73.
11. Новикова М. А.—Труды VIII междунар. противоракового конгр., 1963, 70.
12. Перевощикова К. А., Белорусова А. П., Анорова Г. А., Емельянова Л. Е.—Вопросы мед. химии, 1966, 12, 1, 51.
13. Попеско И. П.—Влияние ультразвука на проницаемость тканей коленного сустава, Автореф. дисс., 1963.
14. Свигун В. С.—Азербайджан. мед. журн., 1967, 10, 101.
15. Сперанский А. П., Святенко Е. С.—Труды I Всерос. съезда курортологов и физиотер., 1964.
16. Эльпинер И. Е.—Ультразвук, М., 1963.
17. Эльпинер И. Е.—Успехи соврем. биол., 1966, 2, 212.
18. Fletcher W., Dennis D., Ross H.—Cancer, 1965, 18, 112.
19. Georgescu A., Dumitru M., Stoia S.—Med. Interna, 1968, 20, 4, 489.
20. Griffin S., Touchstone S.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 109, 461.