

УДК 616.365

О. П. Милянєвський, А. М. Мельник, В. М. Рубіс, Л. І. Юрченко,  
А. М. Салата**ГЕМАТОЛОГІЧНІ, МОРФОЛОГІЧНІ І ГІСТОХІМІЧНІ  
ПОКАЗНИКИ ПРИ ВНУТРІВЕННМУ ТА ЕНДОЛІМФАТИЧНОМУ  
ВВЕДЕННІ ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ  
І РАДІОАКТИВНОГО ЙОДОЛІПОЛУ  $I^{131}$  У СОБАК**

Внутрієнне введення цитостатичних препаратів ускладнюється пригніченням функції кровотворної системи. Тепер цитостатики вводять не тільки внутрієнно, але й внутріартеріально, внутріочеревинно, безпосередньо в пухлину тощо.

В літературі висловлюється думка про те, що протипухлинні водорозчинні хіміопрепарати при введенні їх у лімфатичні шляхи швидко інфундують, спричиняючи при цьому загальнотоксичну дію на організм і, зокрема, на органи кровотворення [1—3].

Ми вивчали вплив препарату Т10-ТЕФ і радіоактивного йодоліполу  $I^{131}$  на організм тварин при внутрілімфатичному введенні та зіставляли його з результатами, одержаними при внутрієнному введенні.

**Методика досліджень**

Досліди проведені на 17 собаках, яких поділили на три групи. Тваринам I групи (шість собак) в лімфатичні судини задніх кінцівок вводили по 3,5 мг/кг препарату Т10-ТЕФ у 4—5 мл 0,25% розчину новокаїну з кожного боку одноразово. Перед введенням цитостатика в лімфатичні судини вводили по 1,0 мл йодоліполу, для зменшення інфундування цитостатичного препарату з лімфатичних шляхів.

Тваринам II групи (шість тварин) цитостатичний препарат цієї ж серії у цій самій дозі вводили внутрієнно, одноразово.

Тваринам III групи (п'ять собак) в лімфатичні судини задніх кінцівок вводили по 1,5—3 мкюри йодоліполу з питомою активністю 1,7 мк/мл в об'ємі 3—5 мл.

Прямую лімфографію у собак здійснювали під загальним наркозом 1,0 мл 1% розчину солянокислого морфіну на 1 кг ваги тварини та 3,0 мл 10% розчину гексеналу. Для виявлення лімфатичних судин підшкірно вводили 0,5—1,0 мл 1% розчину синьки Еванса.

В процесі дослідів брали до уваги загальний стан тварин, гематологічні показники, дані радіметричного, гістологічного і гістохімічного дослідження лімфатичних вузлів та деяких тканин (печінка, нирки, селезінка, щитовидна залоза, сечовий міхур, кістковий мозок).

**Результати досліджень**

Встановлено, що у загальному стані тварин I групи, яким цитостатичні препарати і  $I^{131}$  вводили методом лімфоінфузії, особливих змін не відзначено. Водночас протягом трьох-чотирьох днів після внутрієнного введення препарату тварини перебували в депресивному стані, відмовляючись від їжі, досить мляво реагували на навколишню обстановку, весь час були напівсонними. Кількісні зміни вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, еритроцитів та інших елементів крові при лімфоінфузіях хіміопрепаратів та  $I^{131}$  носять нерізко виражений характер, і відновлення до вихідних даних відзначається в основному через сім—дев'ять днів після проведеного лікування. При внутрієнному введенні препарату відбува-

ються значні зрушення формених елементів крові, особливо знижується кількість лейкоцитів, яка лише через 14—16 днів після внутрішнього введення препарату починає відновлюватися до вихідних показників, а через 21 день досягає нижніх границь вихідних показників (рис. 1). Відзначається зменшення кількості тромбоцитів, незначне зниження вмісту еритроцитів, ознаки анізо- і поїкілоцитозу.

$I^{131}$  досліджували в експерименті на собаках для визначення токсичності, його переважного нагромадження та шляхи виведення, а також, як і при лімфоінфузії хіміопрепаратів, вивчали гістологічні зміни в тканинах лімфатичних вузлів, у печінці, нирках, селезінці, щитовидній залозі, сечовому міхурі, кістковому мозку, крові, калі після дії препарату. Через 30 хв після

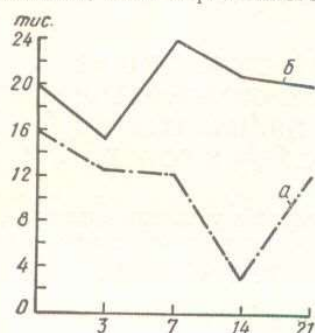


Рис. 1. Динаміка вмісту лейкоцитів (в тис.) у собак при внутрішньому (а) і внутрілімфатичному (б) введенні препарату Т10-ТЕФ.

По горизонталі — дні досліджень.

введення препарату здійснювали сканування і рентгенографію собак. У процесі дослідження провадили блокаду щитовидної залози розчином Люгеля.

При введенні в лімфатичні судини стопи (по 1,5—5 мкюри  $I^{131}$ ) він протягом тривалого часу затримується вибірково в пахових (1,5 г %), тазових (1,24 г %) і параортальних (1,1 г %) лімфатичних вузлах. В інших же органах і тканинах радіоактивність була незначною: в крові 0,01 г %, в печінці 0,12 г %, в нирках 0,01 г %, у селезінці 0,02 г %, у щитовидній залозі 0,02 г %, у кістковому мозку 0,005 г %, у сечовому міхурі 0,005 г %. Нагромадження ізоотопу в згаданих органах можливе внаслідок наявності в йодоліполі  $I^{131}$  вільного  $I^{131}$  і, очевидно, здійснюваного з часом відщеплення згаданої сполуки.

Відзначено, що виведення ізоотопу з організму відбувається з сечею і калом. Так, через 20 днів дослідження з калом виведено 22,8% введеної активності.

Становило інтерес з'ясування характеру морфологічних і гістохімічних змін в лімфатичних вузлах, печінці, селезінці, легенях, щитовидній залозі. При введенні радіоактивного  $I^{131}$  в лімфатичних вузлах виявлені порожнини найрізноманітніших розмірів (рис. 2), осередки некрозу з лейкоцитарною інфільтрацією і крововиливами. В печінці, селезінці, легенях, щитовидній залозі відзначається невелике повнокрів'я, у нирках — розширення капсул Шумлянського (рис. 3).

В лімфатичних вузлах, в які вводили звичайний, нерадіоактивний  $I^{131}$ , відзначались порожнини. Лімфоїдна тканина збережена. Місцями траплялись сидерофаги, скупчення лейкоцитів.

При введенні в лімфатичні шляхи цитостатичних препаратів (Т10-ТЕФ) з наступним їх контрастуванням відзначена різка атрофія лімфоїдних елементів, розширення синусів. Лімфоїдна тканина зберіглась лише на обмежених ділянках, в ряді місць — некроз і осередки крововиливу. У внутрішніх органах та інших тканинах як і при введенні радіоактивного  $I^{131}$  змін не виявлено.

При внутрішньому введенні тієї ж дози цитостатичного препарату у внутрішніх органах відзначаються дистрофічні зміни, крім того в

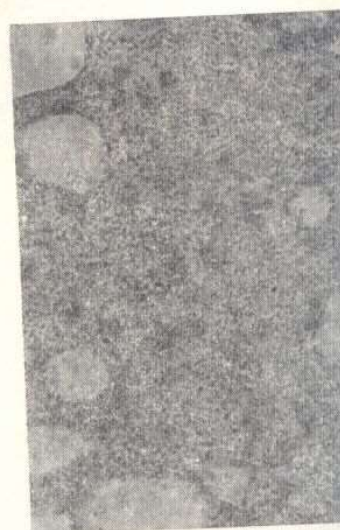


Рис. 2. Гістологічний зріз тканини

Забарвлення гематоксилін-еозином. Е з вираженою лейкоцитарною інф

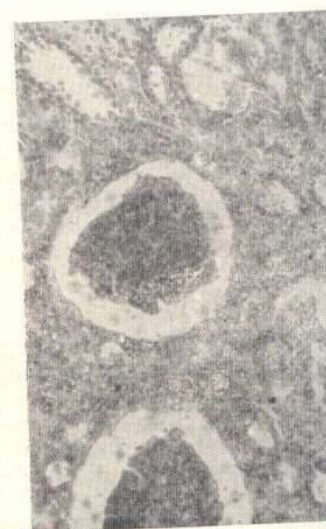


Рис. 3. Гістологічний зріз ткан

Забарвлення гематоксилін-еозином. сул Шум

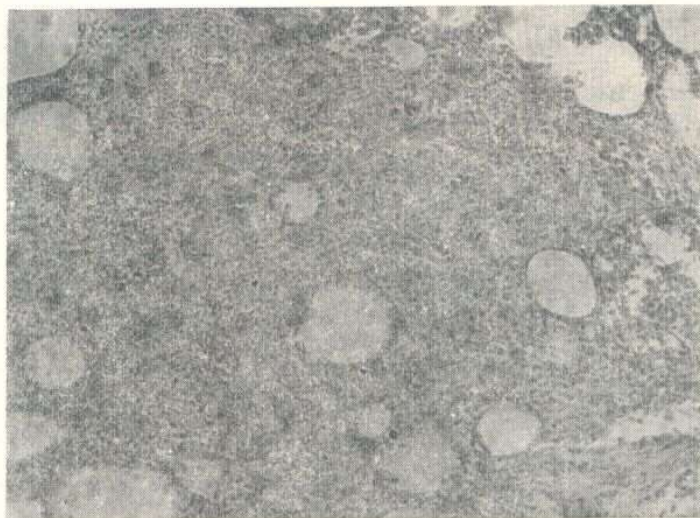


Рис. 2. Гістологічний зріз тканини лімфатичного вузла після введення  $^{131}\text{I}$ .  
Забарвлення гематоксилін-еозином. Видно широкі порожнини, осередки некрозу з вираженою лейкоцитарною інфільтрацією та крововиливами.  $36. \times 100$ .

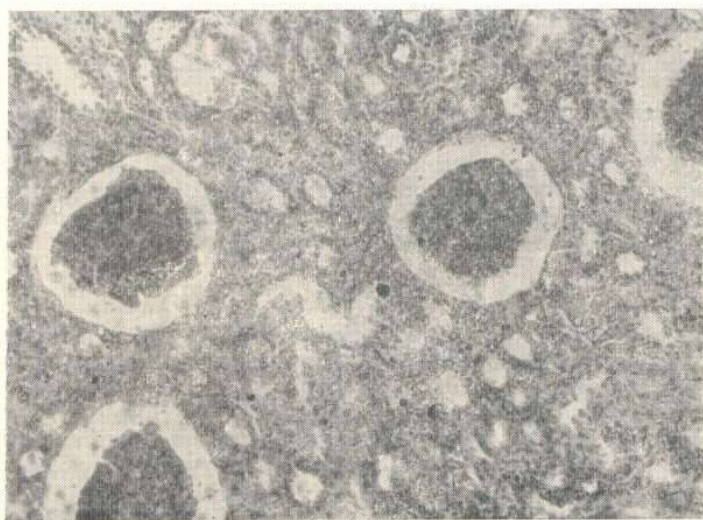


Рис. 3. Гістологічний зріз тканини нирки після введення радіоактивного  $^{131}\text{I}$ .  
Забарвлення гематоксилін-еозином. Помірне повнокрів'я. Значне розширення капсул Шумляньського.  $36. \times 200$ .

печінці — дрібні осередки некрозу, в селезінці — ознаки атрофії лімфоїдних елементів (рис. 4).

Проведені реакції на ДНК, РНК, глікоген, кислі і нейтральні мукополісахариди на зрізах тканин лімфатичних вузлів. Результати гістохімічних досліджень вказують на деякі зрушення в обміні речовин під впливом цитостатичних препаратів і радіоактивного  $I^{131}$ . Найбільш ви-



Рис. 4. Гістологічний зріз тканини селезінки після внутрішнього введення препарату Т10-ТЕФ.

Ознаки атрофії лімфоїдної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36.  $\times 100$ .

разні відхилення в обміні нуклеїнових кислот і глікогену відзначені поблизу осередків некрозу, який проявився у зменшенні концентрації РНК і глікогену. Виявлені різкі коливання вмісту ДНК (від великої кількості в лімфоцитах до помірної кількості в ретикулярних і сполучнотканинних клітинах). Лімфоцити не містять КМПС, ретикулярні клітини — сліди, сполучнотканинні елементи — помірну кількість.

#### Висновки

1. Лімфоінфузія цитостатичного препарату Т10-ТЕФ і радіоактивного  $I^{131}$  приводить до некротичних змін та розвитку сполучної тканини в лімфатичних вузлах.
2. При внутрішньому введенні препарату Т10-ТЕФ настає пригнічення гемопоєзу, тоді як при внутрілімфатичному введенні констатується лише помірна лейкопенія, яка швидко відновлюється до вихідних даних.
3. У собак, які перенесли внутрішні інфузії препарату Т10-ТЕФ, у селезінці відзначені атрофія лімфоїдних елементів, у печінці — дистрофічні зміни печінкових клітин та дрібні осередки некрозу. При внутрілімфатичному введенні цитостатиків, як і радіоактивного  $I^{131}$ , подібних змін у селезінці і печінці не встановлено.
4. Гістохімічні дослідження вказують на деякі відхилення в обміні речовин при внутрілімфатичному введенні цитостатичних препаратів і радіоактивного  $I^{131}$ .

1. Кулиев Ш. Б. Лимфография, функциональная химиотерапия в диагностике. Автореф. дисс. Баку, 1969.
2. Стенгевич А. А. Об эффектах химиотерапии. — Вопросы онкологии. — М., 1969.
3. Malek P. Physiologische pathophysiologie. — IX Intern. Congr. Radiol.

Київський рентгено-радіологічний і онкологічний інститут

A. I. Miljanovski  
L. I. Jurc

HEMATOLOGICAL, MORPHOLOGICAL  
WITH INTRAVENOUS AND ENDOLIMPHATIC  
PREPARATIONS AND RADIOACTIVE

The experimental studies performed on the intravenous injection of T10-TEPH caused changes in the spleen lymphoid elements appeared necrosis. With T10-TEPH and radioactivity, necrotic changes and development of lymphoid elements were observed. The histochemical studies of lymphoid elements the cytostatic preparations

Roentgeno-Radiological  
and Oncological Institute, Kiev

## Література

1. Кулиев Ш. Б. Лимфография, флебография, эндолимфатическая и внутриартериальная химиотерапия в диагностике и лечении злокачественных новообразований. Автореф. дисс. Баку, 1969.
2. Стенгревич А. А. Об эффективности внутрилимфатического применения антибластических препаратов. — Вопросы онкологии, 1969, № 3 — 666, с. 3—8.
3. Malek P. Physiologische pathophysiologische und anatomische Grundlagen der Lymphographie. — IX Intern. Congr. radiol. Stuttgart, 1961.

Київський рентгено-радіологічний  
і онкологічний інститут

Надійшла до редакції  
19.VI 1975 р.

A. I. Miljanovskij, A. N. Mel'nik, V. N. Rubis,  
L. I. Jurchenko, A. N. Salata

HEMATOLOGICAL, MORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL INDEXES  
WITH INTRAVENOUS AND ENDOLYMPHATIC ADMINISTRATION OF CYTOSTATIC  
PREPARATIONS AND RADIOACTIVE IODOLIPOL  $^{131}\text{I}$  IN DOGS

## Summary

The experimental studies performed on 17 dogs made it possible to establish that the intravenous injection of T10-TEPH causes inhibition in hemopoiesis development, atrophy of the spleen lymphoid elements appearance of dystrophic changes and small foci of necrosis. With T10-TEPH and radioactive iodolipol  $^{131}\text{I}$  lymphoinfusions moderate leucopenia, necrotic changes and development of the connective tissue in the lymphatic nodes are observed. The histochemical studies evidence for certain changes in metabolism with lymphoinfusions the cytostatic preparations and radioactive iodolipol  $^{131}\text{I}$ .

Röntgeno-Radiological  
and Oncological Institute, Kiev