

УДК 616—006.6:615.35—092.8

І. Г. Векслер

ПІДВИЩЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПУХЛИННОМУ ПРОЦЕСІ З ДОПОМОГОЮ ДЕЯКИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Сучасний етап комплексної терапії злоякісних новоутворень характеризується намаганням широко впливати на імунологічний статус організму хворого. Це пов'язано з кількома обставинами і, насамперед, з імунологічною дефектністю самого організму, на фоні якої виникає, а згодом і розвивається злоякісна пухлина [12, 17, 18, 30].

Поряд з пухлинним процесом, зниженню реактивності організму сприяють також хіміотерапевтичні та променеві методи лікування, застосування яких нерідко призводить до розвитку імунодепресії [1, 2, 3, 7]. Це в свою чергу перешкоджає проведенню лікування в повному об'ємі та істотно лімітує одночасне застосування протягом одного курсу кількох хіміопрепаратів з різним механізмом протипухлинної дії.

З іншого боку, в наших дослідженнях та в працях інших авторів [6, 8, 24] встановлено, що імунологічні механізми відіграють важливу роль в реалізації терапевтичного ефекту при хіміо- та променевій терапії пухлин.

Все це спонукає в доповнення до хірургічного, променевого та хіміотерапевтичного методів лікування онкологічних хворих ширше застосовувати різні речовини і засоби, що ослаблюють імунодепресію та підвищують реактивність організму. Серед цих засобів найбільшу питому вагу становлять так звані неспецифічні імуностимулятори, до яких належать: БЦЖ, препарати з коринобактерій *parvum* і *granulosum*, коклюшна і віспяна вакцини, різні полісахариди (зимозан, продигіозан, пропер-міл, лентинан тощо), малі дози АЦС, інтерферон та індуктори його утворення (тилорон, поліінозин-поліцитидилова кислота).

Незважаючи на широке застосування різних неспецифічних стимуляторів, досі залишаються нез'ясованими багато питань, пов'язаних з їх впливом на протипухлинні захисні реакції організму, на загальний ефект лікування тощо. Крім того, нема чітких відомостей про доцільність спільного застосування кількох стимуляторів протягом одного курсу.

Протягом ряду років нами провадяться дослідження, присвячені корекції змін, що здійснюються в організмі при хіміо- та променевій терапії, з допомогою біологічно активних полісахаридів, виділених з деяких видів дріжджів, грибів і мікроорганізмів, а також з допомогою деяких інших неспецифічних стимуляторів (АЦС, БЦЖ, тилорон).

Встановлено, що деякі полісахариди, зокрема зимозан, при парентальному введенні в малих дозах істотно гальмують ріст ряду індукованих та перешепних пухлин, зменшують частоту і ступінь їх метастазування, а при спільному введенні з цитостатичними препаратами нормалізують підвищену біоелектричну активність кори головного мозку, запобігають надмірній активації та вираженому функціональному

напруженню гіпофізарно-адреналової системи, посилюючи в цілому лікувальну дію протипухлинних препаратів [2, 9, 11].

При цьому у піддослідних тварин не спостерігається різкої лейкопенії, істотного зниження канцеролітичної і комплементарної активності сироватки крові, рівня пропердину, поглинальної і перетравлювальної здатності гранулоцитів та макрофагів.

Проведені рядом авторів [5, 15, 23, 27] дослідження по з'ясуванню розподілу полісахаридних комплексів в організмі та по вивченню їх впливу на пухлинні клітини в культурі тканин свідчать про відсутність у більшості полісахаридів прямого інгібуючого впливу на пухлинний ріст. Водночас ці дані не залишають сумніву, що спостережуваний при спільному введенні цитостатиків і полісахаридів захисний ефект пов'язаний з активацією комплексу реакцій організму, зумовлених сприятливим впливом полісахаридів і спрямованих на відновлення нормальних функцій організму, включаючи гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову і кровотворну систему, РЕС та обмінні процеси. Але провідною ланкою в створенні протипухлинної резистентності організму при впливі зимозану, продигіозаном та деякими іншими ліпополісахаридами, очевидно, є підвищення функціональної активності системи сполучної тканини, елементи якої (лімфоцити, макрофаги тощо) здійснюють імунологічні реакції, направлені на знищення злоякісно змінених клітин.

Ми провадили далі вивчення впливу полісахаридів, зокрема зимозану, на імунний статус організму та порівняльну оцінку впливу зимозану і антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС) на деякі імунологічні реакції та функціональну активність ретикуло-ендотеліальних клітин печінки нормальних тварин та тварин з карциномою Брауна — Пірс. Відомо, що в протипухлинному захисті організму найбільше значення тепер приділяється клітинним факторам, зокрема готовності організму до вироблення імунних лімфоцитів. У цьому зв'язку істотний інтерес становлять різні шкірно-алергічні реакції, в основі яких лежить уповільнена алергія, зумовлена переважно здатністю до продукції імунних по відношенню до того чи іншого алергену лімфоцитів [25, 26, 28]. Зважаючи на те, що імунні лімфоцити беруть безпосередню участь у розвитку гіперчутливості уповільненого типу, за інтенсивністю виникаючої алергічної реакції можна судити про дію досліджуваної речовини на їх функціональну активність.

Методика досліджень

Ми вивчали вплив зимозану при нарізному та спільному його застосуванні з протипухлинним препаратом — циклофосфаном, який є одним з найбільш активних імунодепресантів, на інтенсивність реакції гіперчутливості уповільненого типу у морських свинок. Тварин сенсibilізували протягом восьми днів підряд 1% розчином динітрохлорбензолу (ДНХБ), широко застосовуваного як шкірного алергену. Оцінку реакції на розрішальну аплікацію ДНХБ здійснювали за п'ятибальною системою [22].

Кількісний і якісний склад мікрофлори глибоких шарів шкіри щурів вивчали за [19].

Дослідження функціонального стану печінки проведене на установці ДСУ з допомогою колоїдного розчину радіоактивного золота Au^{198} , понад 90% частинок якого при внутрішньому введенні поглинається купферівськими клітинами печінки (активність Au^{198} становила 3—4 мкКи). Критеріями при цьому служили: кут поглинання в градусах, який характеризує швидкість поглинання клітинами печінки Au^{198} , і час максимального нагромадження радіоактивного золота в хвилинах (поява плато на гепатограмі).

Результати досліджень та їх обговорення

Як видно з рис. 1, у контролі інтенсивність реакції гіперчутливості уповільненого типу (після восьмиразової сенсibilізації та нанесення розрішальної дози) становить у середньому $3,7 \pm 0,28$ бали. Циклофосфан при багаторазовому введенні в терапевтичних дозах ($7,5 \text{ мг/кг}$) статистично достовірно знижує здатність ДНХБ індукувати у морських свинок реакцію гіперчутливості уповільненого типу ($2,6 \pm 0,25$ бали; $p < 0,01$), що вказує на зниження функціональної активності лімфоцитів

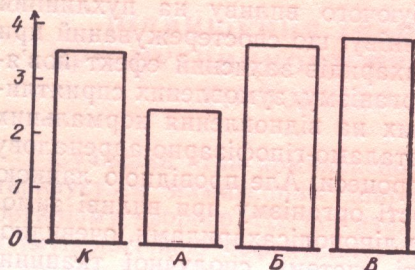


Рис. 1. Інтенсивність реакції гіперчутливості уповільненого типу у морських свинок, сенсibilізованих динітрохлорбензолом, під впливом циклофосфану (А), зимозану + циклофосфан (Б), зимозану (В).
К — контроль. По вертикалі — інтенсивність реакції в балах.

під впливом цього препарату. Слід підкреслити, що введення одного зимозану статистично достовірно підвищує здатність ДНХБ індукувати реакцію гіперчутливості уповільненого типу у морських свинок (до $4,5 \pm 0,17$ бали; $p < 0,05$), тоді як при спільному введенні з циклофосфаном реакція гіперчутливості уповільненого типу істотно не відрізняється від контрольного рівня ($3,4 \pm 0,26$ бали; $p < 0,05$).

Отже, підвищуючи функціональну активність імунних лімфоцитів, зимозан немов захищає їх від уражуючого впливу цитостатичного агента. Наші результати узгоджуються з даними японських авторів [29, 31], які показали, що полісахарид типу зимозану — лентинан стимулює цитостатичну здатність імунних лімфоцитів.

Одним з тестів, що характеризують загальну резистентність організму, є визначення кількісного і якісного складу мікрофлори глибоких шарів шкіри. Особливість мікрофлори організму полягає у відносній стабільності мікробного пейзажу як для тієї чи іншої ділянки тіла, так і для певного виду тварин у цілому. З іншого боку, мікрофлора надзвичайно тонко реагує на різні зміни життєдіяльності організму. Тому вивчення стану мікрофлори в динаміці має важливе значення не тільки для судження про вплив того чи іншого фактора на організм, але й для контролю за ефективністю терапевтичних заходів [13, 19 та ін.].

Під впливом продигіозану, як видно з наших даних, зменшується загальна кількість мікробних колоній, причому, і це особливо важливо, зменшення відзначається переважно за рахунок патогенних (маніт-позитивних) форм і виражене протягом тривалого часу.

На фоні введення зимозану також здійснюється поліпшення якісного складу мікрофлори здорових щурів, але кількісний склад змінюється меншою мірою. Пухлинний ріст і хіміотерапія, як правило, призводять до збільшення мікробного обсіменіння, тоді як застосування полісахаридів у процесі хіміотерапії зменшує кількість мікробних колоній або перешкоджає їх дальшому росту, вказуючи тим самим на підвищення загальної резистентності організму.

Отже, наведені експериментальні дані свідчать про багатогранний вплив деяких високомолекулярних полісахаридів на захисні функції організму. Йдеться не тільки про те, що імуностимуляція організму з допомогою полісахаридів відновлює його опірність, порушену хіміч-

ними препаратами. Не менш важливо й те, що полісахариди, підвищуючи цитотоксичну активність лімфоцитів, надають хіміотерапії більшу туморотропність.

Ефективність застосування полісахаридів підтверджена також в умовах онкологічної клініки при променевій і хіміотерапії хворих з новоутвореннями яєчників, легень та інших локалізацій, що дістало своє відображення у відповідних публікаціях [4, 10, 21].

Сучасні уявлення про сполучну тканину як про основний морфологічний субстрат захисних імунологічних реакцій організму підвищили

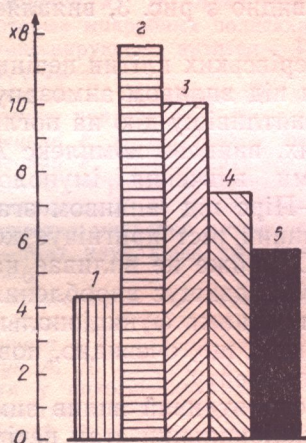


Рис. 2. Час максимального нагромадження радіоактивного золота (по вертикалі) печінкою кроликів при різних впливах.

1 — нормальні кролики, 2—5 — кролики з карциномою Брауна—Пірса (2 — неліковані, 3 — вводили АЦС, 4 — вводили АЦС, 5 — вводили АЦС+зимозан).

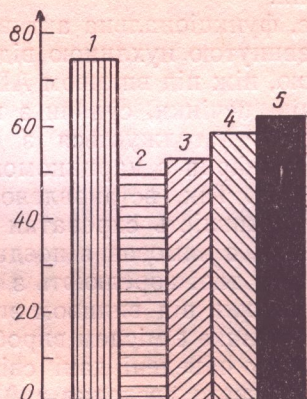


Рис. 3. Швидкість поглинання радіоактивного золота печінкою кроликів при різних впливах.

По вертикалі — кут поглинання в градусах. Інші позначення див. рис. 2.

інтерес дослідників до засобів, що вибірково впливають на її функціональний стан. Серед цих засобів важливе місце посідає АЦС, запропонована ще в 1924 р. О. О. Богомольцем для стимуляції функцій активної мезенхіми. З того часу АЦС у малих дозах та деякі інші цитотоксичні сироватки, які являють собою різні варіанти АЦС, дістали застосування в практичній медицині, насамперед при захворюваннях, що протікають на фоні пригнічення функціональної активності РЕС. Рядом авторів [14, 16, 20] встановлена здатність малих доз АЦС стимулювати реакції сполучної тканини, пригнічені алкіруючими протипухлинними препаратами, та посилювати антибластичний ефект хіміотерапії.

В цьому зв'язку нами разом з В. П. Ананенком проведено порівняльне вивчення дії АЦС і зимозану в стимулюючих дозах на функціональну активність ретикуло-ендотеліальних елементів печінки та деякі імунологічні реакції нормальних кроликів та кроликів з трансплантованою в м'яз стегна карциномою Брауна—Пірса.

Як видно з рис. 2, час максимального нагромадження Au^{198} у здорових кроликів становить у середньому $4,2 \pm 0,24$ xh, тоді як у нелікованих тварин з розвинutoю пухлиною час нагромадження Au^{198} збільшується майже в три рази, і становить $11,5 \pm 0,94$ xh ($p < 0,01$). АЦС незначно скорочує час нагромадження радіоактивного золота ($9,9 \pm 2,13$ xh). Застосування зимозану істотно скорочує час нагромадження

цього ізотопу (до $7,2 \pm 0,56$ хв; $p < 0,01$). Введення тваринам комплексу АЦС+зимозан ще більшою мірою вкорочує час максимального нагромадження Au^{198} , що свідчить про його нормалізуючий вплив на функцію печінки. Аналогічна закономірність виявляється і при аналізі іншого показника (рис. 3) — кута поглинання Au^{198} . Якщо у нелікованих тварин величина кута поглинання ($49 \pm 3,54^\circ$) різко відрізняється від спостережуваної у нормальних кроликів ($75 \pm 1,87$; $p < 0,01$), а введення АЦС істотно не змінює швидкості поглинання Au^{198} (кут $52,2 \pm 5,5^\circ$), то після застосування одного зимозану, і особливо зимозану разом з АЦС, величина швидкості поглинання Au^{198} , як видно з рис. 3, виявляє різке наростання.

Отже, функціональна активність купферівських клітин печінки тварин з розвинутою пухлиною відновлюється під впливом зимозану більшою мірою, ніж під впливом АЦС. Найсприятливішу дію на поглинальну функцію печінки, судячи з наших даних, виявляє комплекс АЦС+зимозан, що узгоджується з результатами вивчення імунологічних зрушень у тварин з карциномою Брауна—Пірса під впливом згаданих стимуляторів. Так, встановлено, що пухлинний ріст пригнічує комплексну активність сироватки крові, АЦС майже не впливає на титр комплементу, а зимозан в поєднанні з АЦС підвищує вироблення комплементу. Ці дані корелюють з виявленими змінами функціональної активності печінки під впливом згаданих агентів, що, очевидно, пов'язано з тим, що печінка є місцем вироблення комплементу.

В цілому наведені дані свідчать про сприятливий вплив зимозану та його спільного введення з АЦС на функціональний стан печінки та імунологічну реактивність, включаючи посилення клітинного імунітету проти бластомного процесу. Одержані дані дають підставу для клінічної розробки питання про оптимальні схеми спільного застосування досліджених стимуляторів, особливо в поєднанні з хіміо- та променевою терапією.

Література

1. Балицкий К. П. Реактивность организма и некоторые пути направленного воздействия на нее при опухолевом процессе.— Пути развития современной онкологии. К., «Здоров'я», 1970, с. 131—139.
2. Балицкий К. П., Векслер И. Г. Повышение противоопухолевого эффекта алкилирующих препаратов с помощью воздействий на защитные реакции системы соединительной ткани.— Вопросы онкологии и радиологии, т. 3. Алма-Ата, «Наука», 1967, с. 291—296.
3. Балицкий К. П., Векслер И. Г. Реактивность организма и химиотерапия опухолей. К., «Наукова думка», 1975. 254 с.
4. Балицкий К. П., Векслер И. Г., Винницкая В. К. и др. Применение зимозана в комплексной терапии онкогинекологических больных.— Зимозан в эксперименте и клинике. Рига, «Зинатне», 1971, с. 131—138.
5. Басс-Шадхан Х. Ф. Зимозан. Рига, «Зинатне», 1970. 316 с.
6. Бергольц В. М. Иммунологические аспекты химиотерапии злокачественных новообразований.— Материалы советско-болгарского симпозиума по иммунологии опухолей. М., 1973, с. 38—40.
7. Булкина З. П. Функциональное состояние некоторых органов и систем организма при действии противоопухолевых препаратов.— Автореф. докт. дис. К., 1973. 44 с.
8. Векслер И. Г. Реактивность организма и пути воздействия на нее при химиотерапии злокачественных опухолей.— Автореф. докт. дис. К., 1971. 40 с.
9. Векслер И. Г., Самунджан Е. М. Влияние зимозана на систему гипофиз—кора надпочечников при химиотерапии экспериментальных опухолей.— Зимозан в эксперименте и клинике. Рига, «Зинатне», 1971, с. 105—114.
10. Векслер И. Г., Омельченко А. Т., Легун А. Д. Применение полисахарида зимозана в комплексном лечении онкологических больных.— Методические рекомендации. К., 1973. 8 с.
11. Векслер И. Г., Цапенко В. Ф. Изменение биоэлектрической активности коры головного мозга кроликов с карциномой Брауна—Пирса при раздельном и сочетан-

- ном применении циклофосфана и продигиозана.— Онкология. в. 4. К., 1973, «Здоров'я», с. 173—176.
12. *Городилова В. В.* Иммунологические реакции у онкологических больных.— Тез. докладов I Национального конгресса онкологов Болгарии. София, 1969, с. 195—196.
 13. *Городилова В. В., Кочеткова В. А., Ласточкина В. И.* Состояние неспецифического иммунитета у больных раком яичников и матки.— Мат. научной конф. «Аутофлора здорового и больного организма», Таллин, 1972, с. 87—90.
 14. *Дядюша Г. Ф., Булкина З. П.* Противоопухолевое действие некоторых хлоралкиламинов и способы его усиления.— Труды II Всес. онкологич. конф. Л., Медгиз, с. 728—731.
 15. *Зубицкий Ю. Н., Аркадьева Г. Е.* Распределение и длительность пребывания некоторых микробных полисахаридов в органах мышей при исследовании методом люминесцирующих антител.— Труды Ленинградского хим.-фарм. ин-та. в. 22. Л., 1967, с. 72—77.
 16. *Икрамова Р. М.* Изменения защитных реакций системы соединительной ткани в динамике при развитии перевивных опухолей.— Автореф. канд. дис. К., 1969. 14 с.
 17. *Кавецкий Р. Е.* Опухоль и организм. К., Госмедиздат УССР, 1962. 302 с.
 18. *Кавецкий Р. Е.* Современные представления о некоторых механизмах канцерогенеза.— Пути развития современной онкологии. К., «Здоров'я», 1970, с. 23—39.
 19. *Клемпарская Н. Н.* Некоторые итоги применения метода изучения видового состава количества микробов аутофлоры как показателя состояния реактивности организма.— Мат. науч. конф. «Аутофлора здорового и больного организма». Таллин, 1972, с. 3—6.
 20. *Кононенко Л. И.* Состояние соединительной ткани у крыс с экспериментальными опухолями при действии этилениминов и АЦС.— Цитотоксины в современной медицине. т. 4. К., «Здоров'я», 1967, с. 48—54.
 21. *Легун А. Д.* Зимозан и продигиозан как стимуляторы неспецифической реактивности у онкогинекологических больных в процессе комбинированной терапии.— Онкология. в. 2. К., «Здоров'я», 1971, с. 147—152.
 22. *Рабен А. С., Алексеева О. Г., Дуева Л. А.* Экспериментальный аллергический контактный дерматит. М., Медицина, 1970. 212 с.
 23. *Самойлина Н. Л.* К вопросу о неспецифической реакции организма на введение полисахарида зимозана.— Пробл. гематол. и переливания крови, 1961, 6, № 1, с. 23—31.
 24. *Сыркин А. Б., Соленов В. Н., Бодягин Д. А., Зайцева Л. А.* О роли иммунитета в противоопухолевом действии сарколизина и других препаратов.— Вест. АМН СССР, 1971, № 3, с. 55—59.
 25. *Фрадкин В. А.* Аллергодиагностика. М., «Медицина», 1975. 144 с.
 26. *Чейз М.* Замедленная чувствительность и ее значение.— Симпозиум IX междунар. конгр. по микробиологии. М., 1966, с. 422.
 27. *Шмидт А. А., Закенфельд Г. К., Басс-Шадхан Х. Ф. и др.* Влияние нового алкилирующего антибластического препарата нифулона и зимозана на некоторые биохимические показатели в крови и органах у кроликов с опухолью Брауна—Пирс.— I Всесоюз. конф. по химиотерапии злокачественных опухолей. Рига, 1968, с. 410—411.
 28. *Lawrance H.* Biological implications of in vitro phenomena.— In: In vitro methods in cell-mediated immunity. New York, London, 1971, p. 168.
 29. *Maeda G., Hamuro J., Chihara G.* The mechanisms of action of antitumour polysaccharides.— Int. J. Cancer, 1971, 8, N 1, p. 41—46.
 30. *Southam Ch.* The immunologic status of patients with nonlymphomatous cancer.— Cancer Res., 1968, 28, N 7, p. 1433—1440.
 31. *Suzuki S., Suzuki M., Matsumoto T., Okawa J.* Growth inhibition of sarcoma-180 solid tumor by the cells of regginallymph node and spleen from mice administered with yeast polysaccharides.— Jap. J. Cancer Res., 1971, 62, N 5, p. 343—352.

Відділ захисно-регуляторних механізмів
при канцерогенезі Інституту проблем онкології
АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції
8.IV 1977 р.