

УДК 612.017—006:616.831.4

К. П. Балицкий, И. Г. Векслер, В. Б. Винницкий, В. Н. Рябуха

ГИПОТАЛАМУС И ДЕЙСТВИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПРИРОДЫ

В медицинской практике все более широкое применение находят бактериальные полисахариды и дрожжевые полисахаридные комплексы, отличающиеся выраженной способностью вызывать многокомпонентную защитную реакцию организма, ослаблять иммунодепрессию и повышать уровень сопротивляемости [2, 4, 11]. К соединениям такого рода относятся, в частности, биополимер дрожжевой оболочки — зимозан, который, как это было впервые обнаружено некоторыми исследователями [17, 19, 20], стимулирует моонуклеарную фагоцитарную систему и повышает резистентность к опухолевому росту.

Рядом авторов установлено влияние полисахаридов на гормональную активность системы гипофиз — кора надпочечников и достаточно отчетливо показано, что действие зимозана и некоторых бактериальных полисахаридов на защитные реакции организма реализуется с участием гормональных органов [5, 6].

Согласно [7], микробные полисахариды действуют прямо или опосредованно на гипоталамические центры, причем это действие лежит в основе других сдвигов, наблюдаемых в организме под их влиянием. Данное воззрение согласуется с тем, что гипоталамус является центром, контролирующим деятельность гипофизарно-адреналовой системы, и одновременно принимает непосредственное участие в регуляции иммунобиологических процессов [3, 8, 12, 14, 16]. Так, было обнаружено [14] повышение скорости и интенсивности иммунологических реакций у кроликов при раздражении пороговым электрическим током заднего гипоталамического ядра. Согласно нашим наблюдениям [3], электростимуляция заднемедиального отдела гипоталамуса у здоровых кроликов сопровождается активацией реакций клеточного иммунитета на фоне повышения уровня 11-оксикортикостероидов в крови.

Несмотря на то, что физиология гипоталамуса в настоящее время исследуется очень широко, вопрос об его участии в реализации биологического действия неспецифических стимуляторов не изучался. Мы изучали действие зимозана на некоторые реакции клеточного иммунитета и характер опухолевого роста в условиях повышения функционального состояния заднемедиального отдела гипоталамуса.

Методика исследований

Опыты проведены на 40 кроликах-самцах породы шиншилла весом 2,5—3 кг с подкожно привитой карциномой Брауна—Пирс, для которой характерен период прогрессивного роста (обычно 14—18 дней), после чего наступает постепенное самопроизвольное рассасывание опухоли [9].

Животных распределили на четыре группы: I группа (контрольная) — кролики без дополнительных воздействий; II группа — кролики, подвергавшиеся электростимуляции гипоталамуса; III группа — кролики, которым вводили зимозан; IV группа — кролики, подвергавшиеся электростимуляции гипоталамуса и получившие зимозан.

Вживление электродов в заднемедиальную область гипоталамуса и его электростимуляцию у кроликов проводили по [14]. Кроликов (II и IV группы) подвергали электростимуляции ежедневно по 5 мин. Всего было проведено 25 сеансов, в том числе пять сеансов до перевивки опухоли. Зимозан вводили в дозе 5 мг/кг внутримышечно трижды с интервалом 4—5 дней, начиная с седьмого дня после инокуляции опухоли (III и IV группы).

У всех животных в динамике измеряли подкожно привитые опухоли и исследовали показатели клеточного иммунитета: бласттрансформацию лимфоцитов крови (БТЛ), стимулированных ФГА; способность лимфоцитов крови к спонтанному розеткообразованию (РОК); спонтанную макрофагальную трансформацию лимфоцитов (СМТЛ).

Для постановки реакции бласттрансформации использовали микрометод [13]. Постановку реакции спонтанного розеткообразования проводили по Боцци в модификации [15]. Показатель спонтанной макрофагальной трансформации определяли по [10]. Для сравнения полученные цифровые данные выражали в процентах по отношению к исходным величинам, принятым за 100%.

Результаты исследований и их обсуждение

На рис. 1 представлен характер изменений количества спонтанных РОК у кроликов с карциномой Брауна — Пирс при различных воздействиях. Как видно из рисунка, у кроликов контрольной группы в процессе опухолевого роста наблюдается постепенное уменьшение количества РОК в крови. Максимальное его снижение отмечается на 16—18 день, т. е. в период, когда подкожно привитые опухоли достигают наибольших размеров.

У животных, которым проводили электростимуляцию гипоталамуса, количество спонтанных РОК в крови заметно снижается в первые дни после перевивки опухоли, но уже с десятого дня снижение менее выражено, чем у животных контрольной группы. У животных, которым вво-

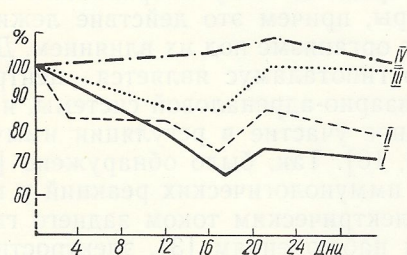


Рис. 1. Изменения количества спонтанных розеткообразующих лимфоцитов крови у кроликов с опухолью Брауна — Пирс при различных воздействиях (в % к исходному) I, II, III, IV — группы животных. По горизонтали — дни после перевивки опухоли.

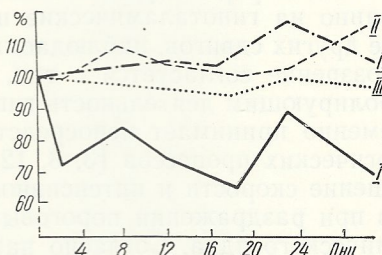


Рис. 2. Реакции бласттрансформации лимфоцитов крови, стимулированных ФГА, у кроликов с опухолью Брауна — Пирс при различных воздействиях (в % к исходному).

Условные обозначения см. рис. 1.

дили зимозан, наблюдается некоторое уменьшение количества РОК в крови до 12 дня после перевивки, затем этот показатель стабилизируется до 18 дня, после чего наступает нарастание количества РОК почти до исходных величин.

Комбинированное воздействие (электростимуляция и зимозан) препятствует снижению содержания РОК в крови, а в период между 16—22 днями после перевивки отмечается даже некоторое повышение их уровня.

Анализ результатов реакции БТЛ (рис. 2) свидетельствует о том, что у кроликов контрольной группы способность лимфоцитов трансформироваться в бласты на протяжении всего опыта (несмотря на отдель-

ные колебания электростимуляции лимфоцитов повышается, после чего, получаяшихся в бластных исходных величинах.

При комбинированной стимуляции третьего введенного кролика лимфоцитов, носит дос-

Рис. 3. Показатели реакции бласттрансформации лимфоцитов крови у кроликов с опухолью Брауна — Пирс.

Изменения в содержании лимфоцитов представлено на рисунке. В процессе роста опухоли наблюдается некоторое снижение количества лимфоцитов.

У кроликов, которым проводилась электростимуляция гипоталамуса, количество лимфоцитов в крови остается с восьмого дня после перевивки на высоком уровне.

На фоне электростимуляции гипоталамуса в крови кроликов наблюдается некоторое повышение количества лимфоцитов, что может быть связано с влиянием инъекций ФГА на исходный уровень.

При комбинированном воздействии (электростимуляция и зимозан) количество лимфоцитов в крови после перевивки опухоли остается на высоком уровне.

Обобщая результаты исследований, можно сказать, что электростимуляция заднего гипоталамуса у кроликов с опухолью Брауна — Пирс способствует повышению иммунной активности, что проявляется в ускорении протекания реакции бласттрансформации лимфоцитов крови, стимулируемых ФГА, и в повышении содержания лимфоцитов в крови. У кроликов, которым проводилась электростимуляция гипоталамуса, количество лимфоцитов в крови остается с восьмого дня после перевивки на высоком уровне. На фоне электростимуляции гипоталамуса в крови кроликов наблюдается некоторое повышение количества лимфоцитов, что может быть связано с влиянием инъекций ФГА на исходный уровень. При комбинированном воздействии (электростимуляция и зимозан) количество лимфоцитов в крови после перевивки опухоли остается на высоком уровне.

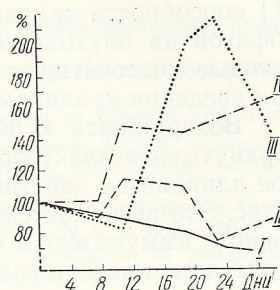
Как видно из рисунка, вращающаяся сила карциномы вызывает значительное возмущение лимфоцитов. У этих

ные колебания) ниже исходного уровня. У животных, подвергшихся электростимуляции гипоталамуса, показатель бласттрансформации лимфоцитов повышается к восьмому дню после перевивки опухоли и, особенно, после 24 дня, когда опухоли уменьшаются в размерах. У животных, получавших зимозан, количество лимфоцитов, трансформировавшихся в бласты, на протяжении всего опыта колеблется в пределах исходных величин.

При комбинированном воздействии уровень реакции бласттрансформации лимфоцитов проявляет тенденцию к повышению. После третьего введения зимозана у электростимулированных кроликов увеличение количества лимфоцитов, трансформировавшихся в бласты, носит достоверный характер.

Рис. 3. Показатели спонтанной макрофагальной трансформации лимфоцитов крови у кроликов с опухолью Брауна — Пирс при различных воздействиях (в % к исходному).

Условные обозначения см. рис. 1.



Изменения спонтанной макрофагальной трансформации лимфоцитов представлены на рис. 3. Как видно, у животных контрольной группы способность лимфоцитов трансформироваться в макрофаги в процессе роста опухолей уменьшается.

У электростимулированных животных показатель СМТЛ повышается с восьмого дня после перевивки опухоли и сохраняется на более высоком уровне, чем исходный, до 20 дня.

На фоне введения зимозана способность лимфоцитов трансформироваться в макрофаги резко повышается, особенно после второй и третьей инъекции препарата, когда показатель СМТЛ в 2,1 раза превышает исходный уровень.

При комбинированном воздействии наблюдается постепенное повышение СМТЛ, которое достигает максимальных показателей к 30 дню после перевивки опухоли.

Обобщая полученные данные, следует подчеркнуть, что электростимуляция заднемедиальной области гипоталамуса у кроликов с опухолью Брауна — Пирс препятствует выраженному снижению реакций клеточного иммунитета в процессе роста опухолей. Более высокий уровень протекания реакций клеточного иммунитета у электростимулированных животных является, по всей вероятности, одним из факторов, обуславливающих менее интенсивный рост и более ускоренное, чем в контроле, рассасывание опухолевых трансплантатов. Так, в процессе опыта максимальная величина среднего диаметра опухоли в контроле составляла $3,1 \pm 0,21$ см, тогда как у электростимулированных животных — $2,4 \pm 0,13$ см. К 44 дню средний диаметр опухоли в контроле составлял $2,2 \pm 0,66$ см, и только в одном случае наступило полное рассасывание новообразования. В группе электростимулированных животных средний диаметр опухоли в это же время составлял $0,4 \pm 0,19$ см, а полная резорбция опухолей наблюдалась у семи из десяти животных.

Как видно из проведенных исследований, зимозанотерапия предотвращает снижение количества РОК и показателей РБТЛ у кроликов с карциномой Брауна — Пирс. Вместе с тем под влиянием зимозана значительно возрастает спонтанная макрофагальная трансформация лимфоцитов. У этих животных полное рассасывание опухолей происходит к

37 дню, причем в процессе опыта максимальный диаметр новообразований не превышает $1,8 \pm 0,13$ см.

Полученные нами данные о способности зимозана увеличивать спонтанную макрофагальную трансформацию лимфоцитов соответствуют в определенной степени результатам других авторов [1], отмечавших ярко выраженное стимулирующее влияние липополисахарида пирогенала на способность лимфоцитов видоизменяться в макрофагальные клетки. Отмечаемое под влиянием зимозана увеличение макрофагального потенциала организма и установленная другими исследователями [18, 21] способность зимозана индуцировать цитотоксическое действие макрофагов на опухолевые клетки, возможно, являются теми факторами, которые способствуют более быстрому рассасыванию новообразований при введении кроликам этого полисахарида.

Возвращаясь к обобщению полученных данных, необходимо подчеркнуть, что электростимуляция гипоталамуса оказывает положительное влияние на действие зимозана у кроликов с карциномой Брауна — Пирс. Это выражается в более высоком уровне протекания реакций клеточного иммунитета и еще более быстром рассасывании (к 34 дню) опухолей при комбинированном воздействии, чем при раздельном применении зимозана и электростимуляции гипоталамуса.

Полученные результаты дают основание считать, что введение зимозана на фоне повышения функциональной активности заднего отдела гипоталамуса, вызванного его электростимуляцией, обеспечивает более высокий терапевтический эффект данного полисахарида.

Все вышеизложенное указывает на участие гипоталамуса в реализации действия зимозана и других полисахаридов, усиливающих защитные функции организма. Представляется, что детальное исследование центральных механизмов позволит более целенаправленно применять подобные соединения с учетом особенностей реакции организма на их введение.

Л и т е р а т у р а

1. Аветикян Б. Г., Демченко Т. А. О макрофагальной трансформации лимфоцитов в культуре. — Вест. АМН СССР, 1975, № 12, с. 62—70.
2. Балицкий К. П., Векслер И. Г. Реактивность организма и химиотерапия опухолей. К., «Наукова думка», 1975. 254 с.
3. Балицкий К. П., Винницкий В. Б., Векслер И. Г., Придатко О. Е., Рябуха В. Н., Смелкова М. И. Некоторые пути гипоталамической регуляции иммунологических процессов при экспериментальном бластомогенезе. — Тезисы II Всесоюз. симпозиума «Физиология иммунного гомеостаза». Ростов-на-Дону, 1977, с. 8—9.
4. Басс-Шадхан Х. Ф. Зимозан. Рига, «Зинатне», 1970. 314 с.
5. Вайсберг Г. Е., Жуковская Л. Н., Крымская М. Л., Маломина Г. Г. О целесообразности применения продигозана совместно с антибиотиками при хронических сальпингоофоритах. — Антибиотики, 1967, № 10, с. 944—949.
6. 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.
7. Веселкин П. Н. О механизме лечебного действия пирогенала. — В кн.: Пирогенал. Под ред. Х. Х. Плanelьеса, М., 1965, с. 7—16.
8. Винницкий В. Б., Цапенко В. Ф. Изменение биоэлектрической активности заднего гипоталамуса кроликов при моделировании различных иммунологических процессов. — Онкология, в. 9. К., «Наукова думка», 1977, с. 34—37.
9. Воронцова А. Л. Об изменении и роли некоторых защитных реакций системы соединительной ткани в процессе развития и рассасывания карциномы Брауна — Пирс. — Вопросы экспериментальной онкологии. в. 1. К., «Здоров'я», 1965, с. 192—203.
10. Демченко Т. А. Определение макрофагальной трансформации лимфоцитов крови в культуре для оценки иммунологического ответа организма. — Лабораторное дело, 1975, № 6, с. 357—360.

11. Ермольева
12. Здродовск
13. Копелян
14. Корнева
15. Пухальск
16. Фролов
17. Benacerrai
18. Bomford
19. Bradner
20. Mankowsk
21. Schultz

Отдел за
при канцеро

A proble
as zymoza
and resorpt
conditions of
for possibility
of substances

Department
in Canceroge
Acad

11. Ермольева З. В., Вайсберг Г. Е. Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. М., «Медицина», 1976. 182 с.
12. Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М., «Медицина», 1969. 344 с.
13. Копелян И. И., Григорьева М. П. Разработка микромодификаций культивирования клеток крови человека.— Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1972, № 8, с. 119—122.
14. Корнева Е. А., Хай Л. М. О влиянии раздражения различных структур промежуточного мозга на протекание иммунологических реакций.— Физиол. журн. СССР, 1967, 53, № 1, с. 42—47.
15. Пухальский А. Л. Изучение иммунологической реактивности организма человека на клеточном уровне с помощью феномена образования розеток. Автореф. канд. дис., М., 1973, 18 с.
16. Фролов Е. П. Нейро-гуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов. М., «Медицина», 1974. 264 с.
17. Benacerraf B., Sebastyen M. Effect of bacterial endotoxins on the reticuloendothelial system.— Med. Proc., 1957, 16, N 3, p. 860—867.
18. Bomford R., Moreno C. Mechanism of the anti-tumour effect of glucans and fructosans: a comparison with *C. parvum*.— Br. J. Cancer, 1977, 36, p. 41—48.
19. Bradner W., Clarke D. Stimulation of host defense against experimental cancer.— Cancer Res., 1959, 19, N 6, p. 673—678.
20. Mankowsky Z., Diller J., Fischer M. The effect of various fungi on mouse tumors with special reference to sarcoma 37.— Cancer Res., 1957, 17, N 5, p. 382—386.
21. Schultz R., Papamatheakis J., Luetzeler J., Ghirigos M. Association of macrophage activation with antitumor activity by synthetic and biological agents.— Cancer Res., 1977, 37, p. 3338—3343.

Отдел защитно-регуляторных механизмов
при канцерогенезе Института проблем онкологии
АН УССР

Поступила в редакцию
13.III 1978 г.

K. P. Balitskij, I. G. Veksler, V. B. Vinnitskij,
V. N. Rjabukha

HYPOTHALAMUS AND EFFECT OF NONSPECIFIC STIMULATORS OF POLYSACCHARIDE NATURE

Summary

A problem on the effect of a nonspecific stimulator of polysaccharide nature such as zymozan was studied on the cellular immunity reactions and on character of growth and resorption of subcutaneously inoculated Brown-Pierce carcinoma in rabbits under conditions of posterior hypothalamus electrostimulation. The data obtained evidences for possibility of the hypothalamus participation in realization of the biological effect of substances of polysaccharide nature.

Department of Protective-Regulatory Mechanisms
in Cancerogenesis, Institute for Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR