

заканчивается восстановлением полной проходимости сосуда и должна найти применение в клинике.

6. Возникает необходимость овладения техникой сосудистого шва более широким кругом практических хирургов. В практике большой и неотложной хирургии надо иметь консервированные гомотрансплантаты, наравне с дежурной кровью.

Поступила 10 марта 1958 г.

АНТИБЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОИНА ПО ДАННЫМ ЭКСПЕРИМЕНТА

(ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

Канд. биол. наук О. К. ЭЛПИДИНА

Из кафедр общей биологии Казанского медицинского института (зав.— проф. В. В. Изосимов) и патологической физиологии Казанского ГИДУВа (зав.— доц. Н. И. Вылегжанин)

Актуальность поисков новых средств борьбы со злокачественными опухолями вытекает из ограниченной эффективности их хирургического и лучевого лечения. Особенно заманчиво использование антибиотиков, имеющих в других областях медицины огромный успех. В Советском Союзе в этом направлении проводится немало изысканий.

Уже обсуждались исследования антибиотиков — актиноксантина С, пурамицина, а в последнее время на 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам были доложены новейшие данные о саркомицине, неоциде, аурантине, актиноксантине¹.

Судя по экспериментальным наблюдениям, искания в этой области имеют большие перспективы.

Так, саркомицин [4, 13] успешно применялся для лечения крысиной саркомы Йошида и асцитного рака Эрлиха у мышей. Лечебными дозами были 50—100 мг/кг, а токсичными — 1600 мг/кг. Саркомицин был применен для лечения 78 неоперабельных больных, у 26 было отмечено улучшение.

Неоцид [6, 7] при лечении вызывает некробиотические процессы опухолевой ткани. В опытах на мышах с карциномой Эрлиха он давал торможение, достигающее 80 %. Лечебные дозы неоцида оказались нетоксичными и успешно используются в эксперименте (на кроликах в дозе 1—2 мг/кг, а на крысах в дозе 10—30 мг/кг). Ведутся наблюдения за применением неоцида на больных.

Аурантин [14, 5] в дозе 0,05—0,10 мг/кг предохранял крыс от развития саркомы М. в 73,3 %, при развитии эпителиомы Герена вызывал дегенерацию опухоли в 1/3 случаев; на мышах с аденокарциномой Эрлиха давал дегенерацию опухолей у 20—40 % животных, а во всех остальных случаях уменьшал размеры и вес опухоли. Доза в 0,30 мг/кг вызывала гибель кролика через 24 часа. Применение аурантина при развитии эксплантатов некоторых нейроэктодермальных опухолей человека показало полное подавление митотической активности опухолевых клеток и отсутствие действия на клетки головного мозга.

Актиноксантин [1, 2, 3, 11] оказывал резко выраженное антибластическое действие по отношению к клеткам карциномы Эрлиха у мышей. При лечении ежедневное применение его более эффективно, чем разовое, но оказывает общетоксическое действие. Максимально переносимая доза для мышей при пероральном применении — 19,5 мг/кг, при подкожном и внутримышечном — 1,2 мг/кг, а в 50 % летальная доза равна 1,8 мг/кг.

¹ См. тезисы 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, состоявшейся в июне 1957 г. в Москве.

По своему антибластическому действию все эти четыре антибиотика представляют несомненный интерес. Продуцентами их являются актиномицеты.

В процессе более чем десятилетней работы нам удалось выделить новый антибиотик — *поин*, о котором автором было сообщено 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам¹. В качестве продуцента был использован гриб фузариум поэ (*Fusarium poae*), а по новой терминологии — *Fusarium sporotrichiella* var *poae* Bilai².

Выбирая данный продуцент, мы имели в виду, что он, будучи одним из возбудителей септической ангины, или алиментарно-токсической алейки, имеет резко выраженное избирательное действие, подавляя пролиферацию клеток кроветворной системы.

Антилейкозные свойства этой группы грибов уже привлекали внимание исследователей. Так, Нестеров [12] относительно успешно применил токсичное зерно для лечения 5 лейкозных больных.

Исследованием на мышах антилейкозных возможностей препарата № 3, приготовленного Рубинштейн из токсина *Fusarium sporotrichiodes*, занималась Лясс [8, 9].

Но дальнейшим изысканиям антибластические свойства фузариума не подвергались. Поэтому мы предприняли изучение действия поина на нормальных мышей, на мышей, имевших медикаментозный лейкоцитоз³, а антибластическое действие поина исследовали на мышах после прививки им саркомы Крокера, асцитного рака (карциномы Эрлиха).

Извлечение активноразрушающего вещества (поина) из убитой в аппарате Коха культуры гриба мы проводили 60% водным раствором спирта при 35—37° С. Спирт отгонялся. Экстракт выпаривался до веса исходной среды⁴.

Из экстракта легко выделяется кристаллическое вещество — *поин*. Он термостабилен, температура плавления его 142—143°, при сжигании появляется запах фурфурола, растворимость в воде при температуре 16—20° — 0,27%. Содержит углерода 59,70%, водорода — 7,77%, кислорода — 32,53%. Водный раствор его обесцвечивает марганцовокислый калий и метиленовую синь.

С целью сравнения поина с некоторыми органическими веществами были проделаны пробы растворов поина на белки, аминокислоты, аммиак, азот, на липиды, на поли-моносахара и на их отдельные группировки. Оказалась положительной только резорциновая проба. По некоторым химическим особенностям, появлению фурфурола и другим данным, мы предполагаем циклическую природу поина.

Исследование биологических свойств поина было проведено на 560 мышах.

Для исследования влияния поина на уровень лейкоцитов в крови мышей, наряду с общепринятыми показателями, систематически контролировался морфологический состав крови. Данные нормоцитоза приведены на кривой 1, где по вертикали фиксировалось количество лейкоцитов в тысячах, а гранулоцитов — в %, по горизонтали же отмечены дни наблюдений.

¹ См. тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, Москва, июнь 1957 г.

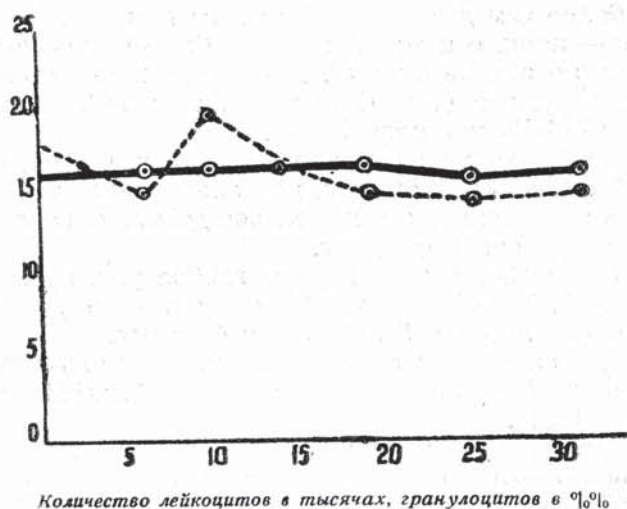
² Культура этого гриба была получена из Микробиологического института АН СССР в 1947 г. от д-ра биол. наук В. И. Билай.

³ Материал доложен на Киевской конференции по микотоксикозам в 1956 г.

⁴ Активность действия экстракта испытывалась на парамециях (*Paramecium caudatum*). Для этого из молочной или сеной культуры парамеции брались бактериологической петлей и помещались на предметное стекло (лучше с ямочкой); к ним добавлялись 2 капли экстракта. Гибель парамеций в 1 минуту являлась показателем достаточной активности экстракта.

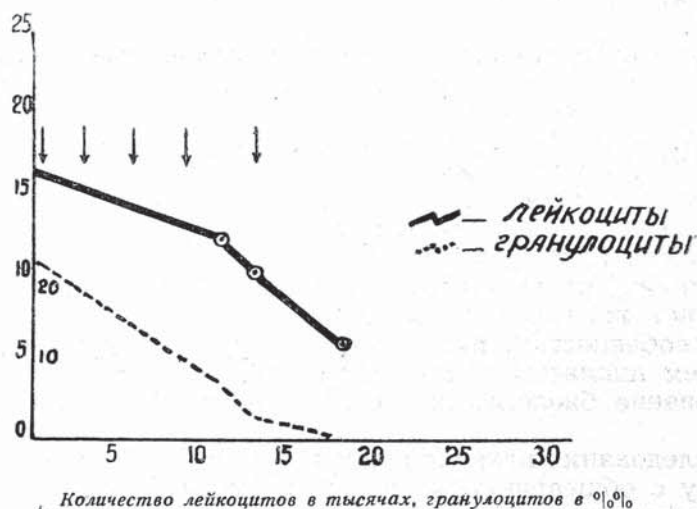
Нормоцитоз у мышей

Табл. 1.



Поиновая лейкопения у мышей

Табл. 2.



Для подыскания подходящей дозировки поин вводился мышам подкожно в виде водного раствора в различных концентрациях и дозах. Дозы около 150—100 мг на 1 кг веса мышей вызвали гибель животных через 1—2 суток. При этом наблюдались типичные для алиментарно-токсической алейки явления, то есть точечные кровоизлияния в различных внутренних органах, вокруг пальцев, около рта и ноздрей. При дозе в 100 мг на 1 кг веса часть животных выживала, а доза в 60 мг на 1 кг веса переносилась хорошо и даже наблюдалось последующее размножение мышей.

Суточной дозой, пригодной для терапевтических целей, то есть для лечения мышей, оказались 5—6 мг на 1 кг веса; при систематическом введении здоровым мышам такая доза вызывала типичное лейкопеническое

состояние, которое удавалось довести почти до исчезновения гранулоцитов из периферической крови при общем неплохом состоянии мышей (см. кривую 2, где каждое введение поина на протяжении многодневного опыта отмечено стрелками).

При применении таких суточных доз поина кумулятивного эффекта не наблюдалось. После прекращения длительного введения поина в этих дозах, а также после разового введения десятикратной его дозы, мыши выглядели хорошо, поправились, и наблюдалось их последующее размножение.

При многократном нанесении поина на кожу кролика (до 10 раз на протяжении нескольких дней) кожных изменений не обнаружено.

Для исследования влияния поина на лейкоцитоз мы использовали у мышей экспериментальный медикаментозный пентоксиловый лейкоцитоз¹.

Подкожное применение поина у мышей с таким лейкоцитозом, достигавшим 70 тысяч лейкоцитов в куб. мм крови, показало, что во всех случаях происходило снижение количества лейкоцитов до нормы. Результаты приведены на кривых 3, 4, 5, где дни введения пентоксила обозначены стрелками вверх, а поина — стрелками вниз².

Опыты с асцитным раком проводились в трех следующих вариантах: 1) после внутрибрюшинного введения мышам клеток асцитного рака поин инъецировался подкожно; 2) после взятия асцитной жидкости от зараженных мышей она обрабатывалась 12—24 часа в холодильнике поином *in vitro*, а затем вводилась внутрибрюшинно; 3) асцитная жидкость обрабатывалась так же, но прививалась подкожно по методике, предложенной нам лично М. М. Маевским.

Опыты проведены на 210 мышах. В каждый опыт бралось по 20 мышей.

При применении поина мышам с развивающимся асцитным раком вес асцитной жидкости в среднем на 10—11 день достигал 1,6—1,9 г, а в контроле без применения поина составлял 4,8—5,2 г.

После прививки предварительно обработанного поином ракового асцита вес асцитной жидкости в опыте оказался на 11—13 день в среднем в десять раз меньше (0,6—0,8 г), чем в контроле (5—7 г). Торможение поином асцитного рака достигало 98%. При этом у 50—60% мышей асцитной жидкости не образовалось вовсе.

В третьем варианте опыта, после 43 часов обработки поином (и отдельно с целью контроля его растворителем), клетки асцитного рака прививались 10 мышам подкожно с одной стороны, а с другой стороны инъецировалась контрольная взвесь раковых клеток, не обработанная поином. В контроле все опухоли развились, а в опыте с применением поина даже в течение 30 дней опухолей не возникло, то есть наблюдалось полное торможение роста раковой опухоли.

Наряду с этим, исследование антибластических свойств поина проведено на саркоме Крокера. Она прививалась мышам подкожно маленькими, обязательно равными в каждой серии, кусочками или, после измельчения инъецировалась взвесь клеток; после прививки начиналось в разные сроки лечение мышей подкожными инъекциями поина. Опыты были поставлены на 220 мышах. Поин инъецировался подкожно вдали от места прививки опухоли.

Обычно для каждой серии опытов брали по 20—40 мышей, у которых величина и вес опухоли определялись в виде средних арифметических величин. У контрольных животных вычисленные данные принимались за 100%, а у подопытных животных — выражались в процентах по отноше-

¹ В опыт взято 70 мышей, лейкоцитоз получен лишь у части.

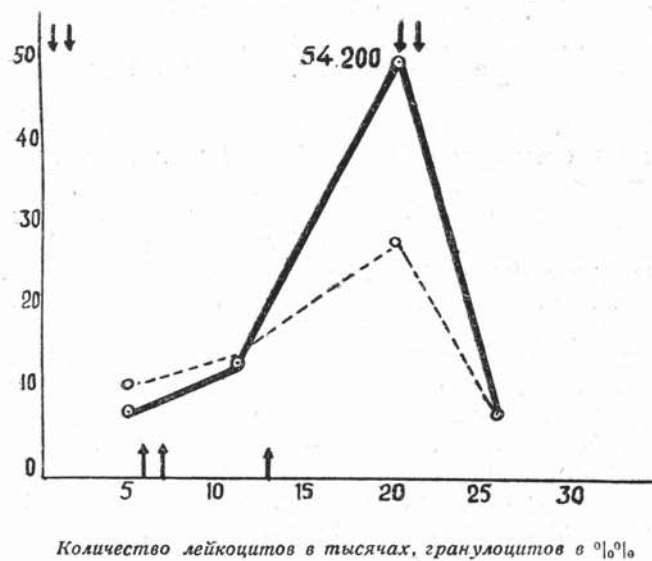
² Первые стрелочки вниз показывают предварительную обработку мышей.

Табл. 3.

Снижение под влиянием поина пентоксилового лейкоцитоза



Табл. 4.



нию к контрольным. Кроме того, рассчитывался процент торможения по Маевскому № [10]¹.

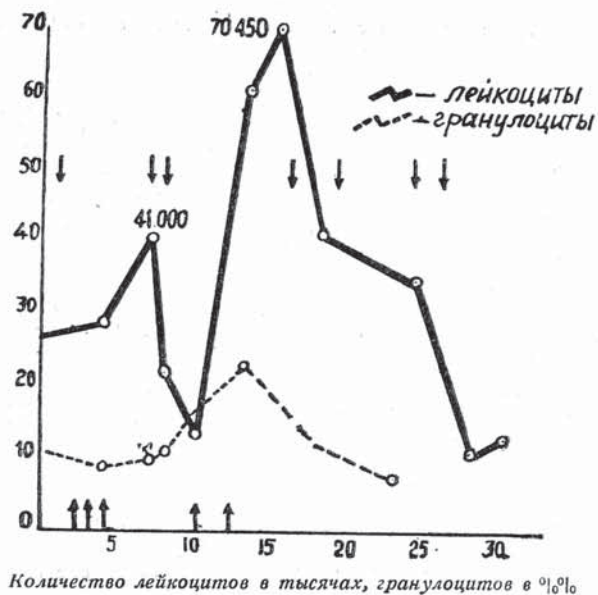
В виде иллюстрации к полученным данным приводятся три кривые (№№ 6, 7, 8), на которых по вертикали отложены размеры опухолей, по горизонтали — дни наблюдений, а стрелками, направленными вниз, обозначены дни инъекций поина. Точками по вертикали изображен вес опухолей.

Лечение поином мышей с саркомой Крокера во всех сериях опытов (даже при получении в общей сложности 32—39 мг на 1 кг веса) давало замедление развития саркомы.

¹ Для этого из веса опухоли в контроле вычитается вес опухоли в опыте, разница делится на вес опухоли в контроле и умножается на 100.

Двухразовое снижение под влиянием поина пентоксилового лейкоцитоза

Табл. 5.



При введении поина в количестве от 60 до 112 мг на 1 кг веса наблюдалась стабилизация, то есть рост опухоли приостанавливался на 80—88%, а в 30% случаев отмечено (по весу) даже рассасывание опухоли (табл. 6, 7, 8).

Табл. 6

Влияние поина на величину саркомы Крокера

(прививка кусочком) при ежедневном введении его по 7 мг/кг, всего 112 мг/кг

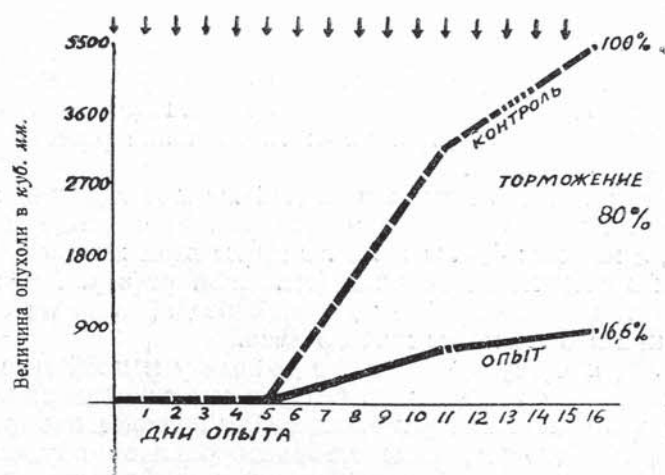
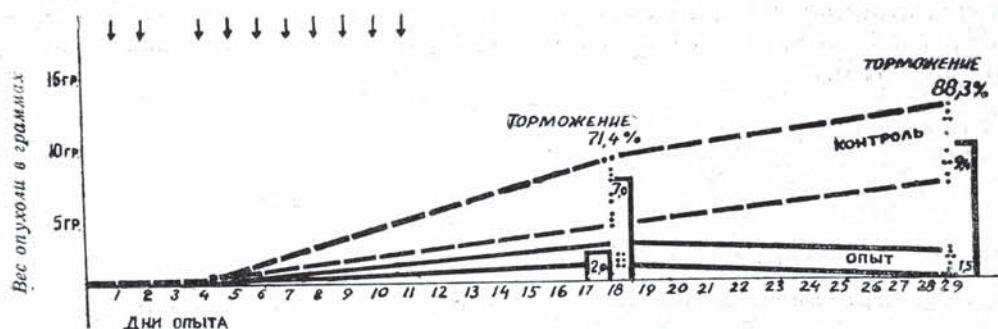




Табл. 8.
Влияние поина на вес саркомы Крокера (прививка взвесью клеток)
при введении его 6 мг/кг, всего 63,2 мг/кг.



В двух сериях опыта (по 40 мышей в каждой) лечение проводилось только вначале, до ясной стабилизации опухоли. Примером этого служит результат, изображенный на кривой 8; торможение развития опухоли к концу опыта достигло 88%.

Проверяя пригодность дозы поина в 6 мг для лечения зараженных саркомой мышей, мы одновременно испытывали влияние и больших, и меньших доз, а именно: 4,4 мг и 7,5 мг на кг веса животных. Результаты приведены в следующей таблице (см. табл. на стр. 103):

Как видно из таблицы, более эффективное действие на саркому оказала доза поина в 6 мг на кг живого веса.

Во время лечения опухолей такими дозами у мышей не наблюдалось токсических явлений и лейкопении. Отсюда мы сделали заключение, что действие поина в отношении развивающейся опухоли избирательно.

После оперативного удаления стабилизированной опухоли у мышей наблюдалось на протяжении нескольких месяцев хорошее состояние, с отсутствием рецидивов, всегда имевшихся в контрольных опытах, то есть без поина.

**Торможение развития крокеровской саркомы
при подкожном применении различных доз поина¹**

№№ п/п	Дозы в мг на кг	Количество мышей		Количество введений	Количество дней наблюдений		Средний вес опухоли		% торможения	Рассчитана ли досто- верность по форму- ле Стьюдента в мо- дификации Машков- ского	День начала лечения
		до опыта	после опыта		всего	после прекраще- ния лечения	в опыте	в контроле			
1	4,4	9	9	16	24	16	2,7	7,2	62,5	да	2 и 4
2	5,0	10	10	16	33	16	2,2	7,8	72,0	"	2
3 ²	6,0	9	8	10	18	7	2,0	7,1	71,0	"	2
4 ²	6,0	11	11	10	29	18	1,1	9,4	83,0	"	2
5	6,0	10	10	12	23	10	1,7	9,2	81,7	"	2 и 4
6	6,0	10	10	12	23	10	1,1	9,2	88,0	"	2 и 4
7	7,0	5	5	16	17	2	1,0	4,5	80,0	"	1
8	7,5	10	10	11	23	13	1,3	9,2	83,7	"	2 и 4

Гистологический анализ состояния опухолевых клеток будет опублико-
ван особо.

Таким образом, фузариозный антибиотик поин обладает в экспери-
менте на мышях антибластическими, или противоопухолевыми, свой-
ствами.

Исследование свойств поина продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Авцин, Е. К. Березина, М. А. Петрова. Патогистологический анализ действия актиноксантина на карциному Эрлиха у белых мышей. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 114—115.
2. Р. А. Вейс. Экспериментальное изучение фармакологических свойств противоопухолевого антибиотика актиноксантина. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 175—176.
3. Н. М. Вихрова, А. С. Хохлов, М. А. Петрова, Т. И. Крючкова и Е. В. Преображенская. Получение и некоторые свойства антибиотика актиноксантина. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 97—98.
4. Г. Ф. Гаузе. О влиянии антибиотиков на рост вирусов у злокачественных опухолей. Антибиотики. Медгиз. 1956, стр. 103—109.
5. А. Е. Гошева. Изучение действия антибиотика аурантина на рост нейротодермальных опухолей человека в условиях тканевых культур. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 130.
6. В. С. Деркач, А. И. Савченко, С. А. Согамонов, С. Н. Леданов, Л. В. Автоматова, В. А. Благодетелева, Е. В. Пискарева, Н. А. Мухина, З. П. Черняковская, М. Л. Гарфункель, И. М. Лейбова. Изучение противоопухолевых веществ, образуемых микроорганизмами. Тезисы докладов, кн. 2. XIII Всесоюзный съезд гигиенистов, эпидемиологов и микробиологов, 20—28 июня 1956, стр. 242—243.
7. В. С. Деркач. Дальнейшее экспериментальное изучение нового антибиотика неоцида. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 115—116.
8. Л. С. Лясс. Экспериментальные исследования по микотерапии лейкозов. Кандидатская диссертация (руководитель — Л. М. Шабал), 1950.
9. Л. С. Лясс. Опыт лечения лейкоза мышей препаратом из гриба фузариум. Вопросы онкологии, 1955, № 6, стр. 79—84.
10. М. М. Маевский. Некоторые вопросы отбора антибиотиков, обладающих противоопухолевым действием. Антибиотики, 1956, стр. 110—117.

¹ Работа проведена с концентратом серии VI, полученной из соломенной культу-
ры гриба с активностью 7 мг в 1 мл.

² Привиты взвесью клеток по 0,5 мл; остальные равными кусочками. На 4-й
день опухоли были вполне измеримы.

11. А. А. Мельникова, В. А. Семенова, Н. К. Соловьева. Образование актиноксантина, нового противоопухолевого антибиотика. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 10—11.
12. В. С. Нестеров. Клиника септической ангины. Труды Воронежского медицинского института, 1948, т. XV, кн. 139.
13. Г. А. Равдель. Изучение путей синтеза саркомицина и его аналогов. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 99—101.
14. М. К. Эберт, Ю. В. Соловьева, З. Н. Белова, О. Ш. Джексанбаев. Антибластомный антибиотик аурантин. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам. 1957, стр. 117.
15. О. К. Элпидина. Антибиотические и антибластические свойства поина. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по антибиотикам, 1957, стр. 137—138.

Поступила 20 июля 1957 г.

О МЕХАНИЗМЕ ГЕТЕРОТРАНСФУЗИОННОГО ШОКА

Доктор мед. наук М. А. ЕРЗИН

Из кафедры патологической физиологии (зав.— М. А. Ерзин)
Казанского медицинского института

До настоящего времени механизм гетеротрансфузионного шока остается не выясненным. Прежние представления о его механизме требуют пересмотра. Экспериментальные материалы, накопившиеся за последнее время (В. И. Бодяжина — 1939, И. Р. Петров и Л. Г. Богомолова — 1945, Д. Л. Рубинштейн и Р. А. Рутберг — 1945, Р. А. Рутберг и М. Л. Гарфункель — 1956, Н. И. Попков — 1955, Массон и Мэнн — 1951), абсолютно не увязываются с прежними теориями механизма гетеротрансфузионного шока. Исходя из новейших экспериментальных данных, возникновение гетеротрансфузионного шока нельзя объяснить ни коллоидоклазией и изменением фазы дисперсности кровяных белков, ни агглютинацией эритроцитов донора и реципиента, ни гемолизом, ни образованием нейромедиаторов или гистамина.

Н. И. Попков, изучая этот вопрос в нашей лаборатории, показал, что инициальными факторами рефлекторного механизма в развитии гетеротрансфузионного шока являются не все составные части крови. Им было установлено, что по механизму развития гетеротрансфузионный шок имеет рефлекторную природу, и инициальным фактором не является ни плазма, ни сыворотка, ни вещества типа ацетилхолина или гистамина, образующиеся в результате встречи двух несовместимых компонентов жидкой части крови. Перфузируя отдельно через изолированные сосуды отрезка кишечника, с интактной иннервацией, по методу В. Н. Черниговского, гетеросыворотку, гетероплазму, отмытые физраствором гетероэритроциты, он установил, что раздражителем химиорецепторов являются интактные гетероэритроциты, при перфузии которыми наступали все изменения, характерные для гетеротрансфузионного шока. Аналогичные данные при внутривенном введении животным интактных и обработанных гетероэритроцитов получены в лаборатории Н. А. Федорова. Было установлено, что шокогенными свойствами при внутривенном введении обладают только интактные и гемолизированные гетероэритроциты. Обработка гетероэритроцитов холиннарием снимает их шокогенные свойства.

Для выяснения вопроса, какие именно элементы гетероэритроцитов являются раздражителями химиорецепторов кишечника, мы провели опыты по перфузии сосудов изолированной петли кишечника гетероэритроцитами с измененной поверхностной и внутренней структурой.

Опыты проводились на собаках под морфинно-тиопенталнатриевым наркозом. Тиопенталнатрий вводился из расчета 0,1—0,15 мл 2,5% раствора на кг веса животного. Отсутствие болевых рефлексов при приготовлении кишечного препарата свидетель-