

УДК 616-006:546.287

ГИСТОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН СССР М. Г. ВОРОНКОВ,
Г. А. ГРИГАЛИНОВИЧ, Г. И. ЗЕЛЧАН

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНИЯ НА РОСТ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В начале нашего столетия морфологические исследования привели Н. Н. Финогенова ⁽¹⁾ к заключению, что опухолевая клетка не является всемогущей и решающей в исходе заболевания. При этом он впервые обратил внимание на барьерную роль соединительнотканной стромы. Спустя 20 лет А. А. Богомолец ⁽²⁾ вновь поднял вопрос о защитной функции соединительной ткани при борьбе организма с ростом опухоли. Сравнительно недавно Ю. М. Васильев ⁽³⁾ экспериментально доказал, что не любая соединительная ткань препятствует росту злокачественной опухоли. Так, например, молодая грануляционная ткань способствует росту опухолевых клеток, тогда как созревающая соединительная ткань тормозит их развитие. Выполненные в течение последнего десятилетия гистологические, гистохимические, ферментологические и люминесцентномикроскопические исследования злокачественных опухолей ⁽⁴⁾ позволили установить взаимоотношение между клетками опухолевой паренхимы и соединительнотканной стромой. Мощный барьер, создаваемый организмом против развития и роста злокачественной опухоли, обусловлен совокупностью ряда факторов, свидетельствующих об активном состоянии соединительной ткани: интенсивное развитие соединительнотканной стромы, отличающейся наличием нейтральных мукополисахаридов и относительно низкими значениями э. д. с. интенсивности люминесцентного свечения, присутствие лимфоидноклеточных элементов, содержащих протеолитические ферменты, и наличие плазматических клеток.

Современная химиотерапия располагает солидным арсеналом противоопухолевых препаратов, обладающих различной химической структурой и неодинаковым механизмом действия. Однако существующие химиотерапевтические средства, к сожалению, не только малоэффективны, но и высокотоксичны. Их токсическое действие не ограничивается опухолевой клеткой, но губительно влияет и на соединительную ткань, лимфоидноклеточные элементы, кроветворную систему, паренхиматозные органы и т. д. Более перспективным направлением в химиотерапии нам представляется интенсификация функции самого организма против злокачественных новообразований, обусловленной развитием соединительнотканной стромы.

Будучи убежденными в перспективности этого нового подхода, мы приступили к поиску средств, стимулирующих образование и созревание соединительнотканной стромы. Работая продолжительное время в области физиологически активных соединений кремния и тщательно анализируя всю мировую литературу по этому вопросу ⁽⁵⁻⁷⁾, мы, естественно, обратили внимание, что некоторые соединения кремния стимулируют образование соединительной ткани. В частности, они интенсифицируют биосинтез коллагена — основной части соединительной ткани.

Известно (⁷), что многие патологические процессы, в том числе и злокачественные новообразования, сопровождаются резкими изменениями содержания и распределения кремния в организме и, прежде всего, значительным повышением его содержания в опухолевой ткани, что, возможно, является защитной реакцией организма. Необходимо отметить также определенные положительные результаты при лечении рака костей, легких и простаты с использованием комплексов метилсиликоната калия (⁸).

Можно полагать, что полученный положительный терапевтический эффект обусловлен стимулированием соединениями кремния образования и укрепления соединительной ткани. Подобная гипотеза позволила нам предположить, что введение определенных соединений кремния в организм повысит его сопротивляемость развитию злокачественной опухоли. Результаты экспериментальной проверки этого предположения подтвердили наши ожидания.

Экспериментальное исследование проведено на беспородных белых крысах, которые разбивались на группы (по числу исследуемых веществ). В каждой группе животным ежедневно внутрибрюшинно вводилось определенное соединение кремния в дозе 250 мг/кг в течение 5 дней. Контрольной группе вводился физиологический раствор. На шестой день всем животным прививалась карцинома Уокера. После этого введение соединений кремния продолжалось еще 10 дней (за исключением животных контрольной группы). На одиннадцатый день подопытные животные умерщвлялись. Опухоли и внутренние органы подвергались патоморфологическому исследованию. Кусочки ткани фиксировались 10% формалином и из них изготовлялись гистологические срезы на замораживающем микротоме. Остальные кусочки ткани заливались целлоидин-парафином. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, суданом III + IV, пикрофуксином, а также флуорохромировались корифосфином с последующим исследованием на люминесцентном микроскопе.

Гистологические, гистохимические и люминесцентномикроскопические исследования показали, что после введения ряда соединений кремния в опухоли у животных обнаруживаются микронекрозы, дистрофические измененные опухолевые клетки и начинается развитие коллагена. Некоторые соединения в применявшейся нами дозе оказали токсическое влияние на паренхиматозные органы. Однако одно из изученных кремнеорганических соединений — МГГ-2 не проявило какого-либо токсического действия на внутренние органы. Более того, в клетках печени не наблюдались явления жировой дистрофии, а также опустошения селезенки лимфоидноклеточными элементами, обычно имеющие место при наличии в организме злокачественных опухолей. Опухолевая ткань характеризовалась обширными некрозами и пролиферацией соединительной ткани по периферии опухоли с коллагенообразованием. В некоторых местах в центральных участках опухоли наблюдались глыбы коллагена. Так называемые жизненные клетки опухолевой паренхимы с пикнотическими ядрами не имели обычной для опухоли Уокера структуры, а скорее всего напоминали клетки асцитной опухоли Эрлиха (рис. 1). Торможение роста опухоли превышает 50%. Данные статистически достоверны (рис. 1 см. вклейку к стр. 965).

В контрольной группе животных, которым соединения кремния не вводились, подобного рода изменения в опухолях не были обнаружены. У них наблюдались дистрофические явления печени и опустошение селезенки с ничтожным количеством белой пульпы.

Таким образом, нам удалось обнаружить соединения кремния, которые, стимулируя образование коллагена, интенсифицируют развитие соединительнотканной стромы, эффективно препятствуя тем самым росту опухолевой паренхимы. Самым ценным качеством препаратов этого типа является их нетоксичность, что дает возможность достичь желаемого результата без ущерба для здоровых органов и тканей. На наш взгляд, подобными свойствами в большей или меньшей мере должны обладать многие соединения

кремния. Наилучшее химиотерапевтическое действие, по-видимому, будут проявлять определенные производные ортокремневой и олигокремневых кислот, в качестве которых кремний и входит в состав соединительных тканей.

Иркутский институт органической химии
Сибирского отделения Академии наук СССР

Поступило
15 III 1974

Институт органического синтеза
Академии наук ЛатвССР
Рига

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Н. Н. Фигоменов, О развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции организма, Докторская диссертация, СПб., 1909. ² А. А. Богомолец, Роль физиологической системы соединительной ткани в явлениях иммунитета и неоплазмы, Избр. тр., 2, Киев, 1957. ³ Ю. М. Васильев, Соединительная ткань и опухолевый рост в эксперименте, М., 1961. ⁴ Г. А. Григалинович, Взаимодействия паренхимы и стромы раковых опухолей, Автореф. докторской диссертации, Рига, 1971. ⁵ M. G. Vologkov, Pure and Appl. Chem., 19, 399 (1969). ⁶ М. Г. Воронков, Э. Я. Лукевич, Усп. хим., 38, 12, 2473 (1969). ⁷ М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Я. Лукевич, Кремний и жизнь. Биохимия, токсикология и фармакология соединений кремния, Рига, 1971. ⁸ J. Janet, Soc. Sci. Phys. Nat. Bordeaux, 1967, p. 143.