

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БАЛЬНЕОЛОГІЯ

УДК 616.44

С.В. ІВАСІВКА, М.М. КОВБАСНЮК, В.Р. БІЛАС, Л.О. ХОДАК

### ВПЛИВ ВОДИ НАФТУСЯ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ПУХЛИНИ У ЩУРІВ

*Установлено, що противоопухолове действие води Нафтуса базирується на способности её органических веществ-ксенобиотиков запускать общую адаптационную реакцию организма. Активность индивидуальных составляющих этой реакции определяется природой перевивной опухоли.*

\* \* \*

#### ВСТУП

Школою Р.Є. Кавецького переконливо доказано [17, 18], що злоякісні новоутвори є дистрофічно-проліферативною реакцією організму на глибинні неадекватні якісні зміни процесів обміну речовин, котрі спотворюють диференціацію, спеціалізацію і кооперацію новоутворених клітин.

Як і будь-яка патологія, онкогенез протікає на фоні суттєвого зниження загальної опірності організму до агресивної дії будь-яких факторів. Тому ліквідація імунної депресії і активація неспецифічної резистентності організму залишається базовим механізмом підвищення його протипухлинної резистентності [2, 4, 23].

Випробовуються різноманітні біологічні, хімічні і синтетичні адаптогени.

Зокрема, підвищенню протипухлинної резистентності організму сприяють вакцинні штами мікроорганізмів, що містять ендотоксин і біологічно активні полісахариди [3, 7], котрі активують природні кілерні клітини і фагоцитарну функцію макрофагів, що зумовлює деструкцію пухлинних клітин [19, 28].

Антиметастазні властивості водорозчинних сполук прополісу [29] також зумовлені активацією перитоніальних макрофагів, реакції лімфоцитів на мітогени, збільшенням ваги і клітинності селезінки.

Інгібітор ПОЛ, синтетичний аналог  $\alpha$  – токоферолу – іонол стабілізує клітинні мембрани, що, в певній мірі, протидіє приживленню перевивних пухлин [5].

Останнім часом, керуючись концепцією про еволюційну і функціональну єдність між монооксигеназною системою та системою імунітету, з'являються спроби ув'язати механізм утворення і дію антитіл при канцерогенезі ксенобіотичними властивостями канцерогенів [6]. Припускають, що монооксигенази, зокрема цитохром Р-450, перетворюють хімічно інертні канцерогени в хімічно активні метаболіти (1-а фаза біотрансформації), котрі кон'югуються з глютатіоном, залишками глюкуронової, сірчаної та інших кислот (2-а фаза біотрансформації) і в такому вигляді виводяться з організму. Надлишки активних метаболітів утворюють аддукти з макромолекулами організму, набувають імуногенності і індуюють синтез антитіл. На думку авторів, антитіла до хімічних канцерогенів виконують дві функції – захисну і регуляторну. Захисна здійснюється шляхом зв'язування хімічних канцерогенів і їх аддуктів в середовищах організму, регуляторна – за рахунок взаємодії антитіл з окремими ізоформами цитохромів, ковалентно зв'язаних з канцерогенами. Селекція ізоформ ензиму, які найадекватніше взаємодіють з ксенобіотиками впродовж їх хронічного поступлення в організм, гальмує індукцію цитохромів і синтез антитіл.

Проте, роль систем захисту організму від ксенобіотиків у формуванні його протипухлинної резистентності є набагато об'ємнішою, що засвідчують наші багаторічні дослідження ксенобіотичних властивостей мінеральної води Нафтуса [9, 10, 16].

Індукція її гідрофобними органічними речовинами цитохром Р-450-залежних монооксидаз в гепатоцитах, мікро- і макрофагах, забезпечує можливість трансформації ксенобіотиків-гаптенів в антигени шляхом зв'язування їх з альбуміном, що супроводжується активацією систем неспецифічного захисту та імунітету, зокрема, і в хворих після радикального лікування онкопатології [11]. Індукція гідрофільними органічними речовинами Нафтусі каналцевої секреторно-транспортної системи нирок є, мабуть, резервним регулятором обмінних процесів в лімфоїдній тканині [10, 27].

Водночас, мікросомальне окислення гідрофобної органіки Нафтусі може супроводжуватися утворенням хімічно активних метаболітів без антигенних властивостей, зокрема, фенольних сполук з антиоксидантними властивостями, що підтверджується низькою токсичністю природних фенолів Нафтусі [12] і гепатопротекторною дією цієї води [8]. Власні результати узгоджуються з літературними даними [24].

Констатовано, що тривале надходження Нафтусі в організм збільшує масу тонкого кишечника, чисельність ендокриноцитів в антрумі і 12-палій кишці, активує сукцинатдегідрогеназу парієтальних клітин [9], змінює спектр низькомолекулярних регуляторів гідролітичних ферментів ентероцитів [13], гальмує перекисне окислення ліпідів в нормі [20] і при радіаційному опроміненні [14, 15].

Отримані дані правомірно розцінювати як глибинну перебудову гомеостатичних механізмів під впливом органічних чинників Нафтусі, що може суттєво протидіяти злоякісному росту.

Задекларовані механізми протипухлинної резистентності води Нафтуса досліджували на перевивних пухлинах щурів.

## **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Всі дослідження проведені на щурах лінії Вістар обох статей, масою тіла (м.т.) 200-220 г.

Штами перевивних пухлин: карциноми Герена, лімфосаркоми Пліса і саркоми 45 отримані із Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України.

Проведено три серії експериментів. В кожній серії досліджували вплив води Нафтуса на ріст одного із зазначених штамів перевивних пухлин.

Всі пухлини (0,5 мл 10 %-ї суспензії) прищеплювали за стерильних умов підшкірно, з правого боку, між передньою і задньою лапками.

У кожній серії, після 7-денного латентного періоду приживлення пухлини, тварин рандомізували на контрольну і дві дослідні групи, згідно розмірів пухлинних вузлів. Щурів контрольної групи утримували на стандартному раціоні віварія і вільному доступі до водопровідної води з автопоїлок, впродовж 10 днів. Щурів першої дослідної групи утримували за аналогічних умов, водночас щоденно примусово поїли водою Нафтуса при допомозі зонду, в дозі 1,5 % м.т. Щурі другої дослідної групи споживали Нафтусю довільно з автопоїлок, для підтримки водного балансу організму. Харчування щурів цієї групи аналогічне контрольній, проте водопровідна вода відсутня.

У кожній серії експериментів третю дослідну групу склали щурі, котрих щоденно примусово поїли Нафтусею в дозі 1,5 % м.т., 21 день до прищеплення і 17 днів після.

Інтактні щурі служили додатковим контролем у кожній серії експериментів.

Після завершення поїння у всіх щурів кожної із серій визначали вміст гемоглобіну, підраховували чисельність еритроцитів і лейкоцитів периферійної крові та оцінювали активність секреторного транспорту в нирках, згідно відносної (%) секреції фенолроту, використовуючи властивість барвника вибірково поглинати видиме світло довжиною 540-580 нм у лужному середовищі [1].

Фенолрот (0,35 мг/кг) вводили щурам внутрішньоочередово, у формі 0,01 %-го розчину, зразу ж після перорального навантаження тварин водопровідною водою (2 % м.т.). Тривалість збору сечі – 1 год. Стандартні розчини фенолроту (5, 10 і 20 мг/л) готували із вихідного 0,01 %-го розчину, котрий вводили щурам. Проби сечі попередньо центрифугували при 3 000 об/хв, впродовж 5 хв. Стандартні розчини фенолроту і супернатант сечі змішували із 1 N розчином NaOH у співвідношенні 1: 5. Стійкість забарвлення контролювали спектрофотометрично, для чого через 10 хв для всіх стандартних розчинів і однієї із проб реєстрували суцільний спектр поглинання на спектрофотометрі Specord UV VIS (ФРН). Діапазон поглинання (540-580 нм) і максимум поглинання (560 нм) узгоджувалися з літературними даними [1]. Оптичну щільність вимірювали фотоколориметрично, при зеленому світлофільтрі (540 нм).

В подальшому тварин декапітували.

Кров забирали на 4 %-ий лимоннокислий натрій, центрифугували при 1500 об/хв впродовж 10 хв, для отримання фракції лейкоцитів. Реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) оцінювали стандартними методами [25].

Визначали масу пухлини, а також масу тимуса, селезінки, наднирників (індикатори імуногенезу, адаптації, стресу).

Отримані результати опрацьовували статистично [22].

## ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати засвідчують, що мінеральна вода Нафтуса не лише не викликає прискорення темпу росту перевивних пухлин, але зумовлює чітку тенденцію до його гальмування (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив Нафтусі на ріст експериментальних пухлин у щурів

Форма досліду	Карцинома Герена	Саркома 45	Лімфосаркома Пліса
Контроль	31,3 ± 3,6 (7)	19,2 ± 3,8 (6)	34,2 ± 4,5 (13)
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	14,5 ± 10,4 (6) Г=53,7 %	11,2 ± 3,8 (7) Г=41,7 %	12,9 ± 6,2 (6) # Г=62,3 %
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	20,2 ± 4,5 (7) Г=35,5 %	16,6 ± 4,4 (5) Г=13,3 %	29,8 ± 11,6 (5) Г=12,9 %
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	10,4 ± 4,4 (6) ### Г=66,8 %	7,6 ± 2,7 (6) # Г=59,7 %	12,6 ± 3,8 (6) ## Г=64,3 %

Примітка. Тут і в подальшому #, ##, ### -  $p < 0,05; 0,01; 0,001$  стосовно контролю.

Максимальне гальмування росту карциноми Герена, саркоми 45 і лімфосаркоми Пліса забезпечується курсовим примусовим поїнням щурів Настусею в дозі 1,5 % м.т. (еквівалентна тій, що призначається людям), превентивно 21 день перед трансплантацією і 17 днів після. Розпочате через 7 днів після прищеплення 10-денне курсове поїння в тій же дозі забезпечує дещо нижчий гальмівний ефект для всіх перевивних пухлин, тоді як довільне споживання Нафтусі щурами-пухлиноносцями для підтримки водного балансу організму супроводжується незначним пригнічення пухлинного росту.

Таким чином, максимальний протипухлинний ефект Нафтусі зумовлений її тривалим ритмічним надходженням в організм, що підтверджує провідну роль індукції детоксикаційних систем її органічними речовинами-ксенобіотиками в розгортанні загальної адаптаційної реакції організму [9].

Встановлено, що потужність секреторно-транспортної системи нирок, оцінена згідно інтенсивності секреції фенолроту (табл. 2), віддзеркалює протипухлинну дію Нафтусі. Двократне підсилення виведення цього барвника стосовно інтактних тварин і в 1,6 рази щодо контролю зареєстроване у щурів із саркомою 45, котрих примусово поїли Нафтусею. Аналогічне поїння щурів з карциномою Герена забезпечує вірогідний приріст секреції фенолроту лише стосовно інтактних тварин. У контрольних і дослідних щурів з лімфосаркомою Пліса інтенсивність секреції фенолроту зросла вдвічі стосовно інтактних. Проте, у контрольній групі індукція секреторного транспорту в нирках зумовлена виключно ендогенними індукторами, зокрема продуктами розпаду пухлинної тканини, а в дослідних групах в якості індуктора підключаються гідрофільні органічні речовини води Нафтуса і їх роль полягає в пришвидшенні детоксикації організму від продуктів катаболізму, який превалює в організмі пухлиноносців.

Останнє узгоджується зі змінами в системі червоної крові.

Суттєве зниження чисельності еритроцитів і вмісту гемоглобіну у всіх контрольних щурів, незалежно від природи пухлини, зумовлене загальною інтоксикацією організму [26].

Максимальна стимуляція Настусею детоксикаційних систем перед прищепленням досліджуваних пухлин забезпечує вірогідне збільшення чисельності червонокривців в 1,2 р. у всіх пухлиноносців, незалежно від природи пухлини. 10-денне примусове поїння щурів Настусею через 7 днів після прищеплення пухлини запобігає розвитку еритропенії при карциномі Герена і лімфосаркомі Пліса. У щурів з саркомою 45 спостерігається тенденція до відновлення популяції червонокривців, їх чисельність зросла в 1,2 р. стосовно контролю. Вільний доступ до автопоїлок з Настусею впродовж 10 днів після 7-денного лат-періоду є ефективним лише при лімфосаркомі Пліса.

Таблиця 2. Порівняльна оцінка впливу Нафтусі на детоксикаційну функцію нирок і червону кров

Форма досліджу	Карцинома Герена	Саркома 45	Лімфосаркома Пліса
Секреція фенол роту, % / год			
Інтактні	28,0 ± 1,4 (9)	28,0 ± 1,4 (9)	20,8 ± 1,4 (5)
Контроль	27,4 ± 9,6 (5)	36,9 ± 9,0 (6)	41,8 ± 3,3 (11) ***
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	48,0 ± 7,7 (5)*	58,6 ± 3,1 (6) *** #	47,4 ± 7,4 (5) **
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	28,1 ± 6,8 (5)	47,0 ± 9,0 (5)	42,7 ± 6,6 (4) *
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	39,0 ± 3,2 (6) **	59,1 ± 3,1 (5) *** #	42,9 ± 5,1 (6) **
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л			
Інтактні	6,97 ± 0,12 (5)	7,31 ± 0,19 (5)	7,31 ± 0,22 (5)
Контроль	6,09 ± 0,10 (5) ***	5,84 ± 0,25 (5) ***	6,19 ± 0,34 (10) *
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	6,99 ± 0,28 (5) #	6,33 ± 0,31 (5) *	7,19 ± 0,36 (5)
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	6,01 ± 0,15 (5) ***	5,90 ± 0,49 (5) *	7,21 ± 0,43 (5)
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	7,40 ± 0,34 (5) ##	7,29 ± 0,28 (5) ##	7,42 ± 0,34 (5) #
Гемоглобін, г/л			
Інтактні	120 ± 4 (5)	115,8 ± 3,2 (5)	104 ± 2 (5)
Контроль	105 ± 1 (5) **	97,2 ± 3,6 (5) **	89 ± 2 (10) ***
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	110 ± 2 (5)	113,2 ± 2,9 (5) ##	108 ± 4 (5) ###
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	106 ± 3 (5) *	108,8 ± 2,7 (5) #	103 ± 3 (5) ##
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	108 ± 3 (5) *	119 ± 3 (5) ##	107 ± 2 (5) ###
Кольоровий показник			
Інтактні	0,52	0,48	0,43
Контроль	0,52	0,50	0,43
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	0,47	0,54	0,45
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	0,53	0,55	0,43
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	0,44	0,49	0,43

Примітка. Тут і в подальшому \*, \*\*, \*\*\* - p <0,05; 0,01; 0,001 стосовно інтактних.

Вміст гемоглобіну є вірогідно вищим стосовно контролю у всіх дослідних щурів із саркомою 45 і лімфосаркомою Пліса, незалежно від способу споживання Нафтусі. У всіх дослідних щурів із карциномою Герена вміст гемоглобіну ідентичний контрольній величині.

Відомо, що індукція цитохрому Р-450 у 12-палій кишці супроводжується активацією всмоктування харчового заліза, зв'язування з трансферином і засвоєння на синтез гемоглобіну [30]. Гідрофобні органічні речовини Нафтусі є потенційними індукторами мікросомальних монооксигеназ ентероцитів. Разом з тим встановлено, що Нафтусі властива виражена трофічна дія на тонкий кишечник щурів, що включає гіперплазію і гіпертрофію ендокринних клітин дванадцятипалої кишки і їх збагачення аргірофільними гранулами [9].

Таким чином правомірно стверджувати, що активація синтезу гемоглобіну у дослідних щурів з перевивними пухлинами саркомою 45 і лімфосаркомою Пліса зумовлена місцевою адаптаційною реакцією, що включає активацію еритроцитів і кишечних ендокриноцитів органічними речовинами Нафтусі.

Разом з тим, еритроцити щурів з карциномою Герена є, мабуть, філогенетично чутливі до ендотоксинів цієї пухлини епітеліального походження, що гальмує дію Нафтусі.

Таблиця 3. Порівняльна оцінка впливу Нафтусі на білу кров, центральні і периферичні органи імунопоезу

Форма досліджу	Карцинома Герена	Саркома 45	Лімфосаркома Пліса
Лейкоцити, $10^9$ / л			
Інтактні	11,48 ± 0,89 (5)	7,94 ± 0,75 (5)	9,19 ± 0,63 (5)
Контроль	17,08 ± 1,63 (5) *	24,10 ± 1,51 (5) ***	13,8 ± 0,99 (10) **
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	21,55 ± 1,6 (5) ***	26,53 ± 3,14 (5) ***	12,12 ± 0,80 (5) *
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	23,73 ± 3,71 (5) *	24,56 ± 3,6 (5) **	17,87 ± 2,94 (5) *
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	17,02 ± 2,67 (5)	16,64 ± 0,54 (5) *** ##	12,19 ± 1,88 (5)
Міелокаріоцити, $10^{12}$ / л			
Інтактні	1,24 ± 0,04 (5)	1,27 ± 0,06 (5)	1,04 ± 0,05 (5)
Контроль	1,35 ± 0,06 (5)	0,95 ± 0,10 (5) *	1,28 ± 0,08 (8) *
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	1,59 ± 0,17 (5)	0,99 ± 0,05 (5) **	1,67 ± 0,11 (11) *** #
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	1,43 ± 0,11 (5)	1,46 ± 0,21 (5)	1,12 ± 0,09 (5)
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	1,33 ± 0,08 (5)	1,65 ± 0,05 (5) *** ###	1,28 ± 0,07 (5) *
Маса тимуса, % м.т.			
Інтактні	0,09 ± 0,004 (5)	0,08 ± 0,006 (9)	0,03 ± 0,001 (5)
Контроль	0,06 ± 0,005 (5) **	0,04 ± 0,005 (5) ***	0,03 ± 0,002 (10)
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	0,06 ± 0,004 (5) ***	0,05 ± 0,007 (5) **	0,06 ± 0,004 (5)*** ###
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	0,07 ± 0,01 (5)	0,07 ± 0,008 (5) #	0,03 ± 0,003 (5)
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	0,05 ± 0,003 (5) ***	0,07 ± 0,008 (5) #	0,04 ± 0,001 (5)*** ###
Маса селезінки, % м.т.			
Інтактні	0,35 ± 0,05 (5)	0,36 ± 0,02 (5)	0,26 ± 0,03 (5)
Контроль	0,42 ± 0,02 (5)	0,68 ± 0,07 (5) **	0,26 ± 0,04 (10)
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	0,35 ± 0,04 (5)	0,5 ± 0,06 (5)	0,31 ± 0,02 (5)
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	0,44 ± 0,05 (5)	0,6 ± 0,06 (5) **	0,32 ± 0,05 (5)
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	0,38 ± 0,03 (5)	0,43 ± 0,06 (5) #	0,28 ± 0,01 (5)

Суттєвий лейкоцитоз щурів всіх контрольних груп (табл.3) є базовою захисною реакцією при пухлинному рості [17] і зумовлений у щурів з карциномою Герена виключно зменшенням масової частки тимуса, у щурів з лімфосаркомою Пліса вірогідним збільшенням чисельності міелокаріоцитів, а виснаження кісткового мозку і тимуса у щурів із саркомою 45 компенсується гіпертрофією селезінки, її масова частка зросла вдвічі.

Інакше кажучи, загальна інтоксикація організму при пухлинному рості спричинює суттєву дисгармонію мієлоїдної і лімфоїдної тканин в продукуванні імунокомпетентних клітин, що дозволяє перевивним пухлинам будь-якої природи “уникати” ефективного імунного нагляду.

Превентивне поїння щурів Нафтусею найкраще в нормує чисельність лейкоцитів після трансплантації їм пухлин.

Двократне збільшення чисельності лейкоцитів у щурів цієї групи із саркомою 45 зумовлене суттєвою активацією проліферативних процесів у кістковому мозку (чисельність мієлокаріоцитів вірогідно зростає в 1,3 р.) при збереженні масової частки тимуса і селезінки в межах норми. У щурів аналогічної групи із лімфосаркомою Пліса помірний лейкоцитоз супроводжується вірогідним приростом чисельності мієлокаріоцитів і масової частки тимуса, тоді як у щурів з карциномою Герена проліферативні процеси в тимусі пригнічені (масова частка зменшена в 1,8 р. щодо норми), однак простежується тенденція до збільшення чисельності мієлокаріоцитів і масової частки селезінки.

Таким чином, здатність Нафтусі стимулювати гемопоєз при згаданому курсовому навантаженні [21] запобігає його виснаженню при пухлинному рості.

10-денне примусове поїння всіх пухлиноносіїв Нафтусею, як і вільний доступ до автопоїлок з цією водою, розпочаті через 7 днів після інокуляції відповідних пухлин, дещо слабше ліквідують напруження у центральних і периферичних органах імуногенезу (табл.3), внаслідок чого чисельність лейкоцитів у відповідних дослідних групах така ж, як і у контрольних тварин, незалежно від типу пухлини.

Таблиця 4. Вплив Нафтусі на реакцію бласттрансформації лімфоцитів

Форма дослідження	Карцинома Герена	Саркома 45	Лімфосаркома Пліса
Чисельність бластів на 100 лімфоцитів у середовищі з ФГА, дослід			
Інтактні	20,4 ± 1,1 (5)	20,6 ± 1,2 (5)	20,0 ± 0,7 (5)
Контроль	15,4 ± 0,4 (5) **	13,2 ± 0,6 (5) ***	15,4 ± 0,7 (5) **
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	17,6 ± 0,5 (5) * ##	15,2 ± 0,5 (5) ** #	15,8 ± 0,4 (5) ***
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	18,4 ± 0,6 (5) ##	15,8 ± 0,5 (5) ** ##	18,8 ± 0,4 (5) ##
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	16,6 ± 0,5 (5) *	17,2 ± 0,6 (5) * ##	17,6 ± 0,4 (5) * #
Чисельність бластів на 100 лімфоцитів у середовищі без ФГА, контроль			
Інтактні	13,5 ± 0,7 (5)	13,1 ± 0,7 (5)	12,8 ± 0,4 (5)
Контроль	12,4 ± 0,3 (5)	10,4 ± 0,5 (5) *	12,2 ± 0,2 (5)
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	13,0 ± 0,4 (5)	11,4 ± 0,3 (5)	12,6 ± 0,2 (5)
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	13,2 ± 0,4 (5)	11,6 ± 0,3 (5)	12,8 ± 0,2 (5)
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	12,8 ± 0,4 (5)	11,6 ± 0,3 (5)	13,0 ± 0,3 (5)
Дослід / контроль			
Інтактні	1,51 ± 0,06 (5)	1,56 ± 0,06 (9)	1,57 ± 0,07 (5)
Контроль	1,24 ± 0,02 (5) **	1,27 ± 0,02 (5) **	1,26 ± 0,04 (5) **
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	1,35 ± 0,02 (5) * ##	1,33 ± 0,03 (5) **	1,29 ± 0,02 (5) **
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	1,39 ± 0,03 (5) ##	1,36 ± 0,03 (5) * #	1,47 ± 0,02 (5) ##
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	1,30 ± 0,02 (5) **	1,46 ± 0,05 (5) ##	1,36 ± 0,02 (5) *

Крім цього, застосування Нафтусі вірогідно відновлює здатність лімфоцитів до бласттрансформації (табл.4).

Таким чином, певне підвищення імункомпетентності організму щурів-пухлиноносіїв є одним із механізмів гальмівної дії Нафтусі на неопластичний процес.

Ступінь гіпертрофії наднирників залежить, перш за все, від природи перевивної пухлини (табл. 5). Нафтуса регулює їх ріст лише у щурів з лімфосаркомою Пліса.

Отримані дані переконливо засвідчують перевагу анаболічних процесів у щурів-пухлиноносіїв, котрих поїли Настусею, що правомірно розцінювати як суттєву перебудову клітинного метаболізму, внаслідок додаткового залучення енергії і пластичного матеріалу, завдяки запуску процесу індукції органічними речовинами-ксенобіотиками цієї води.

Таблиця 5. Вплив Нафтусі на ріст наднирників

Форма досліджу	Карцинома Герена	Саркома 45	Лімфосаркома Пліса
Маса наднирників, % м.т.			
Інтактні	0,02 ± 0,001 (5)	0,02 ± 0,002 (9)	0,02 ± 0,002 (5)
Контроль	0,03 ± 0,002 (5)***	0,04 ± 0,001 (5)***	0,03 ± 0,002 (5)**
Нафтуса в дозі 1,5 % м.т. інтрагастрально	0,03 ± 0,002 (5)***	0,04 ± 0,003 (5)***	0,03 ± 0,002 (5)**
Нафтуса при вільному доступі до автопоїлок	0,03 ± 0,002 (5)***	0,04 ± 0,003 (5)***	0,02 ± 0,001 (5)
Нафтуса превентивно 21 день в дозі 1,5 % м.т. перед трансплантацією	0,03 ± 0,002 (5)***	0,04 ± 0,002 (5)***	0,02 ± 0,002 (5)

Враховуючи деякі розбіжності в характеристиках антиоксидантної резистентності організму, його імунологічної компетентності і активності місцевих адаптаційних реакцій при різних типах пухлин, правомірно припустити, що Нафтуса підтримує оптимальне для кожного типу досліджуваних пухлин співвідношення нетрансформованої форми ксенобіотиків та кількісний і якісний склад їх метаболітів, чим забезпечує оптимальне поєднання детоксикаційного та імунomodulatory ефекту, а отже, і суттєву протипухлинну дію.

Таким чином, протипухлинна дія води Нафтуса ґрунтується на здатності її органічних речовин-ксенобіотиків запускати загальну адаптаційну реакцію організму. Активність індивідуальних складових цієї реакції визначається природою перевивної пухлини.

#### Література

1. Бреслер В.М., Никифоров А.А. Транспорт органических кислот через плазматические мембраны. - Л.: Наука, 1981.- 203 с.
2. Булбук Г.А. Противоопухолевая резистентность и некоторые механизмы ее формирования при неспецифических воздействиях / Повреждения и регуляторные процессы организма : Тез. докл. - М., 1982. - С. 307.
3. Векслер И.Г. Биологически активные полисахариды как неспецифические стимуляторы противоопухолевой резистентности организма // Эксперим. онкология.- 1981.- 3, № 4.- С. 10-17.
4. Воронцов В.А., Фролов Б.А., Филиппов В.К. О роли измененной естественной резистентности организма в патогенезе опухолевого процесса / Патогенез, диагностика и лечение злокачественных новообразований.- Куйбышев, 1984.- С. 36-39.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 1977.- 119 с.
6. Глушков А.Н. Механизмы образования и действия антител при канцерогенезе // Эксперим. онкология.- 1999.- 21, № 1.- С. 3-8.
7. Зильфян В.Н., Кумкумаджян В.А., Нерсесян А.К., Фичиджян Б.С. Повышение противоопухолевой резистентности крыс при иммунизации туляремийной вакциной // Эксперим. онкология.- 1986.- 8, № 1.- С. 60-62.
8. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.Н., Унковская Д.М. Гепатопротекторное действие воды "Нафтуса".- Деп в ВИНТИ, № 3486-В. 05.88.- 14 с.
9. Ивасивка С.В. Биологически активные вещества воды Нафтуса, их генез та механизмы физиологической дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 111 с.
10. Ивасивка С.В., Попович Л.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець: Трускавецькурорт, 1999.- 125 с.
11. Ивасивка С.В., Білас В.Р., Ходак О.Л. Реабілітація імунологічного статусу пацієнтів після радикального лікування онкопатології бальнеотерапевтичним комплексом Трускавця // Мед. гідрол. та реабіліт. – 2003. - Т. 1, № 1.- С. 18-26.
12. Ивасивка С.В., Бубняк А.Б., Ковбаснюк М.М., Попович Л.Л. Походження та роль фенолів у водах родовища Нафтусі // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Львів, 1994.- 15.- С. 6-11.
13. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.М., Гучко Б.Я., Петрів М.М. Вплив мінеральної води Нафтуса на склад низькомолекулярних сполук слизової тонкого кишечника щурів // Физиол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 330.
14. Ивасивка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радиопротекторна дія мінеральної води Нафтуса // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах: тез. доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 19-20.
15. Ивасивка С.В., Корзун В.Н., Чайло П.П. та ін. Вплив води "Нафтуса" на обмін цезію-137 та деякі біохімічні показники організму // Укр. радіол. журн.- 1997.- 5, вип.3.- С. 283-285.
16. Ивасивка С.В., Гавдяк М.В., Ковбаснюк М.М. Органічні речовини та металорганічні комплекси мінеральних вод як мітогени // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації : Мат. доп. наук.-практ. конф., присв. 30-річчю сан. "Прикарпаття".- Трускавець, 1998.- С. 30-31.
17. Кавецкий Р.Е. Опухоль и организм.- К.: Гос. мед. изд-во УССР, 1962.- 304 с.
18. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие опухоли и организма.- К.: Наук.думка, 1977.- 236 с.

19. Киндзельский Л.П., Бутенко А.К. Естественные клетки-киллеры и их роль в противоопухолевой защите организма // Эксперим. онкология.- 1983.- 5, № 3.- С. 3-9.
20. Ковальчук Г.Я., Івасівка С.В., Попович І.Л., Білас В.Р. Вплив води Нафтуся на процес ліпопероксидації та імунітет у щурів // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Львів, 1996.- 17.- С. 181-184.
21. Ломейко С.М., Івасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Гемопоетична активність води Нафтуся та її відтворення метаболітами автохтонної мікрофлори // Укр. бальнеол. журн. – 1998.- Т. 1, № 2-3.- С. 20-24.
22. Мондевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Пат физиол. – 1964.- № 4.- С. 71-74.
23. Пинчук В.Г. Развитие идей А.А. Богомольца в области изучения реактивности организма при опухолевом процессе // Физиол. журн.- 1981.- 27, № 3.- С. 327-331.
24. Продукты гидроксирования гидрофобных ксенобиотиков – стабилизаторы цитохрома Р-450 в гепатоцитах / Гепатоцит/ Под ред. д.б.н. Л.Д. Лукьянова.- М.: Наука, 1985.- С. 165-169.
25. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / Под ред. акад. РАМН Р.М. Хаптова.- Львов, 1997.- 303 с.
26. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритрон и почка.- Л.: Наука, 1985.- 222 с.
27. Рябов С.И., Ракирянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета.- Л.: Наука, 1989.- 150 с.
28. Уманский Ю.А., Пинчук В.Г. Лимфоциты и опухолевый рост.- Киев: Наук. думка, 1978.- 208 с.
29. Orsolic N., Basic I. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity // J. Ethnopharmacol.- 2003.- 84, № 2-3.- P. 265-273.
30. Thomas F.B., McCullough F.S., Greenberger N.J. Effect of phenobarbital on the absorption of inorganic and hemoglobin in the rat // Gastroenterology.- 62, №4.- P. 590-599.

**S.V. IVASSIVKA, M.M. KOVBASNYUK, V.R. BILAS, L.O. KHODAK**  
**INFLUENCE OF THE WATER NAFTUSSYA ON THE EXPERIMENTAL TUMOURS IN RATS.**

It is established, that the antitumour effect of the water Naftussya is based on the ability of its organic substances-xenobiotics to trigger off the common adaptative reaction of the organism. The activity of the individual constituents of this reaction is determined of the nature of the transplantative tumour.

Відділ експериментальної бальнеології, м. Трускавець

Дата поступлення: 15 квітня 2005 р.