

ВЛИЯНИЕ ДИЭТИЛЕНИМИДОВ АЛКОКСИБЕНЗИЛПИРИМИДИЛ АМИДОФOSФОРНЫХ КИСЛОТ НА КАНЦЕРОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ИНТАКТНЫХ И ОПУХОЛЕНОСЯЩИХ КРЫС

Г. М. СТЕПАНЯН. Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН

Изучено влияние диэтиленнимидов 2,4-диметил-5-/п-изопропоксibenзил/- и 5-/п-бутоксibenзил/пиримидил-6-амидофосфорных кислот (соед. I и II) на канцеролитические свойства сыворотки крови интактных крыс и животных с трансплантированной саркомой 45.

Установлено, что у интактных животных эти препараты не угнетают канцеролитических свойств сыворотки крови, но значительно восстанавливают таковые у крыс с саркомой 45.

Установлено, что при злокачественных новообразованиях значительно ослабляются естественные защитные реакции организма [1—7]. Большинство противоопухолевых препаратов оказывает угнетающее воздействие на общую неспецифическую резистентность и иммунологическую реактивность организма и, следовательно, приводит к еще более глубокому угнетению защитных сил организма большого [2, 4—6, 8—10].

Это обстоятельство, а также то, что угнетение общей неспецифической и иммунологической реактивности организма само по себе способствует возникновению и развитию опухолевого процесса [5, 11, 12], делает понятным интерес к изучению в настоящее время иммунодепрессивных свойств противоопухолевых препаратов.

В последние годы многие исследователи об изменении общей неспецифической и иммунологической реактивности организма при злокачественном росте и противоопухолевой химиотерапии судят по канцеролитическим свойствам сыворотки крови [3, 13—18]. Было показано, что сыворотки крови здоровых людей и некоторых животных обладают способностью растворять опухолевые клетки, сыворотки же крови больных раком утрачивают эту способность; у опухоленосящих животных она значительно стимулируется при успешной химиотерапии [19—21].

Нашей целью явилось изучение изменений канцеролитических свойств сыворотки крови интактных и опухоленосящих крыс под воздействием двух высокоактивных противоопухолевых соединений—диэтиленнимидов 2,4-диметил-5-/п-изопропоксibenзил/- и 5-(п-бутоксibenзил/пиримидил-6-амидофосфорных кислот (соед. I и II) [22].

В настоящем сообщении представляются результаты этих исследований.

Материал и методика. По ранее разработанной нами методике [14] проведены 2 серии опытов. В первой серии (интактные животные) в опыт брали 24 белые беспородные крысы—самцы весом 110—120 г, их подразделяли на 3 группы по 8 животных в каждой. Крысам первых групп ежедневно в течение 8 дней внутривентриально вводили соединения I и II, в оптимальных терапевтических дозах (50 мг/кг) (в виде взвеси, приготовленной на 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы). Животные III подгруппы служили контролем и в течение 8 дней внутривентриально получали только раствор карбоксиметилцеллюлозы. На 9-е сутки опыта всех крыс забивали и полученные от них сыворотки собирали в 3 стерильные пробирки—соответственно вышеуказанным подгруппам. По 1 мл сыворотки из каждой пробирки дробно разбавляли методом серийного разведения до 1:16 и содержание каждой пробы смешивали с таким же объемом взвеси асцитных опухолевых клеток, полученных ex tempore у мышей на 10-е сутки перевивки (взвесь асцита, приготовленная на изотоническом растворе хлорида натрия, содержала 5 млн. клеток/мл).

Все пробы инкубировали в термостате при 37° в течение 30 мин, затем содержимое каждой из них вводили интактным мышам внутривентриально по 0,2 мл (1 млн. асцитных клеток) и оставляли их на выживаемость.

Во второй серии опытов двадцати четырем крысам-самцам по известной методике [23] трансплантировали С-45. На 6-е сутки после перевивки опухоли животных подразделяли на 2 подопытные и 1 контрольную группы (по 8 крыс в каждой) и опыт продолжали так, как в первой серии.

В течение опыта до гибели первых животных подопытных групп регистрировали изменение веса мышей, а погибших вскрывали для установления наличия асцита. После гибели всех мышей подсчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ) их в каждой группе. Всего в экспериментах использовано 48 крыс и 370 мышей.

Результаты и обсуждение. Результаты первой серии экспериментов, проведенных с использованием сыворотки крови здоровых крыс, представлены на рис. 1 и 2.

Как и следовало ожидать, у всех мышей первой контрольной группы (А), получавших асцитные клетки без сыворотки, отмечены положительные прививки, и животные погибли от прогрессирующего асцита. В группе мышей, получавших асцит с неразведенной сывороткой (контроль Б), положительные прививки были отмечены только у 37% животных, однако мыши этой группы погибли несколько раньше предыдущей. В следующей контрольной группе, где асцитные клетки животным были трансплантированы с разведенной 1:1 сывороткой (контроль В), жизнь мышей несколько продлевалась по сравнению с I контрольной группой (А), но вместе с тем у них асцит развивался в 45% случаев. В группе мышей, получавших асцитные опухолевые клетки с двукратно разведенной сывороткой (контроль Г), СПЖ животных по сравнению с I контрольной группой увеличивалась на 42% ($\alpha > 0,95$), а положительные прививки уже составили 50%.

В других группах, где асцит животным трансплантировали с более разведенными пробами сыворотки (1:4, 1:8, 1:16), СПЖ мышей постепенно уменьшалась, а число положительных трансплантаций увеличивалось (см. контроль Д-Ж).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что сыворотка крови здоровых крыс оказывает цитостатическое действие на асцитные опухолевые клетки Эрлиха в условиях *in vivo*. Это выра-

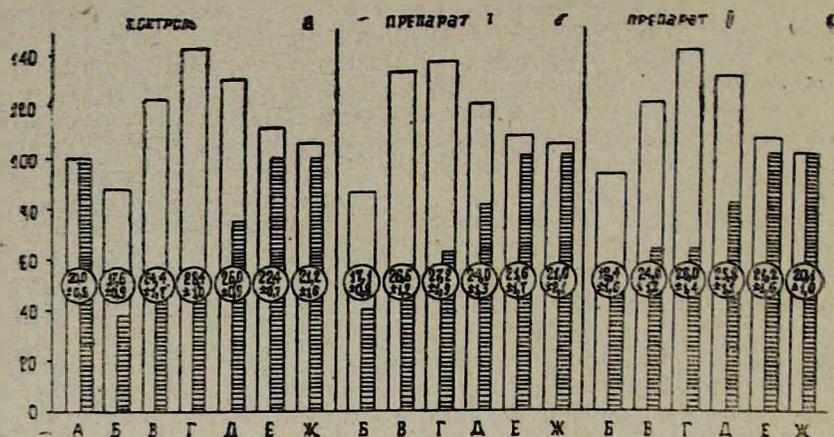


Рис. 1. Средняя продолжительность жизни и процент положительных прививок у мышей, получавших асцитные опухолевые клетки с сывороткой крови здоровых крыс. Условные обозначения: белые столбики—СПЖ в %, заштрихованные—% положительных прививок в данной группе. Кружочки—СПЖ животных в сутках; А—асцит+физ. раствор; Б—асцит+неразведенная сыворотка; В-Ж—асцит, смешанный с разведенной 1:1—1:16 сывороткой.

жается не только в снижении процента положительных прививок у животных, но и в существенном угнетении скорости накопления у них асцитной жидкости (рис. 2).

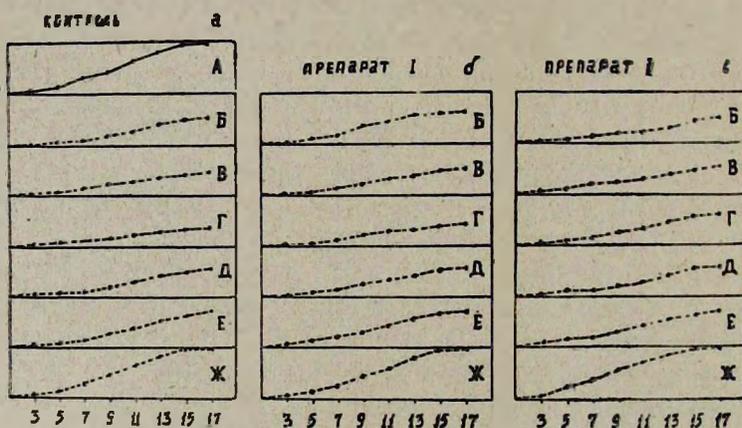


Рис. 2. Изменение веса мышей в % после внутрибрюшинной прививки 1 млн. асцитных опухолевых клеток Эрлиха, смешанных с физ. раствором (А), сывороткой крови интактных крыс (Б) или с разведенными (1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16) ее пробами.

Почти сходные результаты были получены в опытах с использованием сыворотки крови интактных крыс, получавших 8 внутрибрюшинных инъекций двух испытуемых противоопухолевых соединений (ср. рис. 1 а с рис. 1 б, в). На основании этих данных можно заключить, что испытуемые противоопухолевые соединения не изменяют канцеролитических свойств сыворотки крови у здоровых крыс.

Результаты II серии экспериментов, проведенных с сывороткой крови опухоленосащих крыс, приведены на рис. 3 и 4.

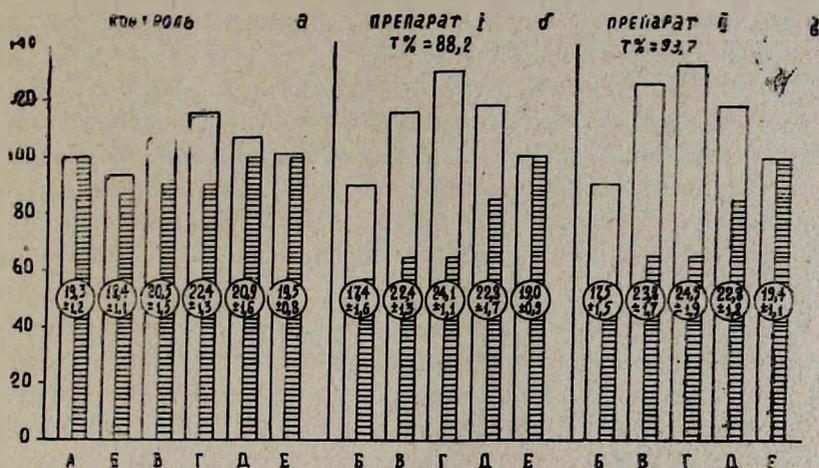


Рис. 3. Средняя продолжительность жизни и процент положительных прививок у мышей, получавших асцитные опухолевые клетки с сывороткой крови крыс с саркомой 45. Условные обозначения те же, что и на рис. 1.

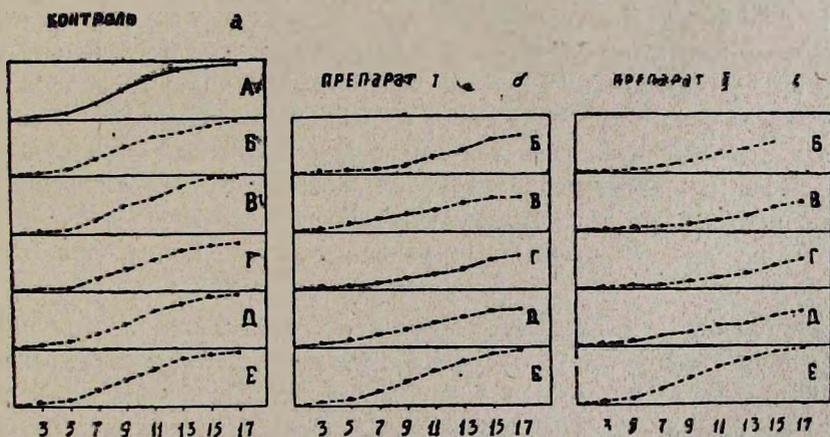


Рис. 4. Изменение веса мышей в % после внутрибрюшинной перевивки 1 млн. асцитных опухолевых клеток Эрлиха, смешанных с физ. раствором (А), сывороткой крови опухоленосащих крыс (Б) или с разведенными (1:1, 1:2, 1:4, 1:8) ее пробями.

В первой контрольной группе животных, получавших асцитные клетки без сыворотки (контроль А), положительные трансплантации были отмечены у всех мышей. В остальных группах, где асцит трансплантировали с чистой сывороткой (контроль Б) или с различными ее разведенными пробами (контроль В-Е), наблюдалось почти полное отсутствие канцеролитических свойств сыворотки, о чем свидетельствует не только высокий процент положительных прививок у животных, но и быстрая скорость накопления асцитной жидкости в их брюшной полости (рис. 4 а). Здесь незначительное продление жизни (на 16%) было получено только в группе мышей, получавших асцит с двукратно разведенной сывороткой (рис. 3 а, г).

Таким образом, очевидно, что сыворотка крови крыс с С-45, в отличие от сыворотки здоровых животных, почти полностью лишается канцеролитической активности. Эти результаты вполне совпадают как с предыдущими нашими сообщениями [3, 24], так и с данными других исследователей, отмечавших снижение общей неспецифической и иммунобиологической реактивности организма при злокачественном росте [1, 15—19].

У подопытных групп этой серии животных, получавших лечение испытываемыми противоопухолевыми соединениями, рост опухоли угнетается на 88,2% при применении препарата I и 93,7% — препарата II.

Результаты опытов, представленные на рис. 3 (б, в) и 4 (б, в), свидетельствуют о том, что под воздействием активной химиотерапии значительно восстанавливаются подавленные канцеролитические свойства сыворотки крови опухоленосящих крыс. Так, в группах мышей, получавших асцит с неразведенной сывороткой леченых крыс, хотя животные погибли несколько раньше контрольных, процент положительных прививок асцитной опухоли был значительно снижен (рис. 3 б Б и 3 в Б). У остальных групп животных, получавших асцитные клетки с различно разведенными пробами сыворотки, результаты почти такие же, что и в предыдущей серии экспериментов, проведенных с сывороткой здоровых крыс, т. е. сыворотки крови леченых крыс обнаруживали цистостатические свойства в отношении асцитных опухолевых клеток. Это выражалось в продлении СПЖ животных, уменьшении процента положительных прививок и подавлении скорости накопления асцитной жидкости у подопытных мышей (ср. рис. 1 и 2 б, в с рис. 3 и 4 б, в).

Наиболее оптимальным условием для выявления канцеролитических свойств сыворотки как здоровых, так и опухоленосящих крыс можно считать ее использование в двукратно разведенной форме.

Таким образом, сыворотка крови здоровых крыс проявляет канцеролитическую активность в отношении асцитных опухолевых клеток Эрлиха в условиях *in vivo* и одновременно оказывает общее токсическое воздействие на организм мышей. Двукратным разведением сыворотки изотоническим раствором хлорида натрия можно значительно ослабить ее общее токсическое воздействие, сохраняя при этом канце-

политическую активность. Сыворотка крови крыс с саркомой 45 почти полностью лишена канцеролитической активности. Диэтиленимиды 2,4-диметил-5-(п-изопропоксибензил)- и 5-(п-бутоксibenзил)пиримидил-6-амидофосфорных кислот (соед. № I и II) не изменяют канцеролитических свойств сыворотки у здоровых крыс и значительно восстанавливают их у крыс с саркомой 45.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 4.IV 1978 г.

ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՊԻՐԻՄԻԴԻԼ ԱՄԻԴՈՖՈՍՖՈՐԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
ԴԻԷԹԻԼԵՆԻՄԻԴԵՆԵՐԻ ԽՄՔԻ ԵՐԿՈՒ ԶԱԿԱՌՈՒԹՈՒՑՔԱՅԻՆ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՈՂՋ ԵՎ ՈՒՌՈՒՑՔԱԿԻՐ
ԱՌՆՏՆՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ՔԱՂՑԿԵՂԱԼՈՒԾ ԶԱՏԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

2. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Բ. Տ. ԴԱՐԻՋԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է 2,4-դիմեթիլ-5-(պ-իզոպրոպոքսիբենզիլ) և 5-(պ-բուտոքսիբենզիլ)պիրիմիդիլ ամիդոֆոսֆորաթթուների դիէթիլենիմիդների (I և II միացություն) ազդեցությունը առողջ և սարկոմա 45 պատվաստված առնետների արյան շիճուկի քաղցկեղալուծ հատկության վրա:

Միացությունները 8 օր շարունակ, օրական մեկ անգամ ներորովայնային ձևով ներարկվել են երկու խմբի առնետների (առողջ և ուռուցքակիր), որից հետո ստացվել է նրանց արյան շիճուկը: Վերջինիս քաղցկեղալուծ հատկությունը ուսումնասիրվել է էրլիխի ասցիտային ուռուցքի նկատմամբ:

Հաստատված է, որ I և II միացությունները առողջ առնետների արյան շիճուկի քաղցկեղալուծ հատկությունը չեն ընկճում, իսկ սարկոմա 45 պատվաստված առնետների մոտ դրանք զգալի չափով վերականգնում են այդ հատկությունը:

INFLUENCE OF TWO ANTITUMOUR COMPOUNDS OF THE
ALKOXYBENZYL-PYRIMIDYL AMIDOPHOSPHORIC ACID
DIETHYLENE IMIDE SERIES UPON THE CANCEROLYTIC
PROPERTIES OF THE SERUM OF HEALTHY AND
CANCEROUS RATS

H. M. STEPANIAN, B. T. GARIBJANIAN

The influence of 2,4-dimethyl-5-(p-isopropoxybenzyl)—and 5-(p-butoxybenzyl) pyrimidyl amidophosphoric acid diethylene imides (compounds I and II) upon the cancerolytic property of the serum of healthy and sarcoma 45—inoculated rats has been studied.

The preparations were injected intraperitoneally once a day and during 8 consecutive days, into 2 groups of rats (healthy and cancerous), after which their blood serum has been obtained. The cancerolytic property of the latter has been studied with regards to Ehrlich ascitic sarcoma.

It has been proved, that both preparations (I and II) do not inhibit the cancerolytic properties of the blood serum of healthy rats, while in case of sarcoma 45 — inoculated animals, they considerably restore that property.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вязова О. И. Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 4, 123, 1959.
2. Гарибджанян Б. Т. Вопросы онкологии, 10, 12, 49, 1964.
3. Гарибджанян Б. Т., Арсенян Ф. Г. Биологический журнал Армении, 27, 4, 93, 1974.
4. Гарибджанян Б. Т., Чернов В. А. Фармакология и токсикология, 4, 434, 1969.
5. Кавецкий Р. Е. В кн.: Проблемы химиотерапии злокачественных опухолей. М.—К., 1974.
6. Donmassar E., Bonmassar A., Vadlamudi S., Goldin A. Proc. of the National Academy of Sciences, 66, 4, 1089, 1970.
7. Straus R. R., Paul B. B., Jacobs A. A., Simmons C., Sharra A. J. Cancer Res., 30, 2, 480, 1970.
8. Адо В. А., Подколзин А. А., Горячкина Л. А. Фармакология и токсикология, 3, 322, 1970.
9. Ковалев И. Е. Фармакология и токсикология, 3, 349, 1966.
10. Bareham C. R., Grtswold D. E., Volabersl P. Cancer Res., 34, 3, 571, 1974.
11. Steber S. M. Cancer Chemoth. Rep., 59, 5, 1, 915, 1975.
12. Willam L. D., Melewicz F., Morton D. L. Cancer Res., 30, 10, 2606, 1970.
13. Freund E., Kamifer G. 1910. Цит. по Вязовой О. И. В кн.: Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей, 170, М., 1960.
14. Гарибджанян Б. Т. Биологический журнал Армении, 25, 5, 23, 1972.
15. Голубев Д. Б., Львовский Э. А., Киселев П. Н. Лабораторное дело, 5, 282, 1972.
16. Кавецкий Р. Е. Опухоль и организм, Киев, 1962.
17. Iglewski V. H., Ludwig E. H. Cancer Res., 27, 1, 179, 1967.
18. Iglewski V. H., Ludwig E. H. Cancer Res., 27, 1, 185, 1967.
19. Вязова О. И. В кн. Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей. М., 170, 1960.
20. Кононенко Л. И. Автореф. канд. дисс., Киев, 1965.
21. Поляк Н. Р. В кн.: Вопросы эксперим. онкологии. Киев, 1965.
22. Степанян Г. М., Гарибджанян Б. Т. Биологический журнал Армении, 30; 2, 46, 1977.
23. Чернов В. А. В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии, 357, М., 1971.
24. Ишханян А. Ш., Айвазян Г. Х., Гарибджанян Б. Т. Журн. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 10, 2, 96, 1970.