

УДК 616—006.3.04—085.277.3

М. А. МОВСЕСЯН, Л. Х. БАРХУДАРЯН, Л. Н. МЕЛИК-МКРТЧЯН,  
Д. Е. АРУΤЮНЯН, Е. М. ГАРИБЯН, А. С. ИШХАНЯН

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА 142 (ДИЭТИЛЕНИМИД 2,4-ДИМЕТИЛ-  
ПИРИМИДИЛ-5-П-БУТОКСИБЕНЗИЛ-6-АМИДОФОСФОРНОЙ  
КИСЛОТЫ) И РАДИАЦИИ НА КРОВЬ И НЕКОТОРЫЕ ПОКА-  
ЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У  
КРЫС С ПЕРЕВИТОЙ ОПУХОЛЬЮ

На крысах с перевитой опухолью саркома-45 было изучено сочетанное влияние препарата 142 и радиации на картину периферической крови, факторы свертывания и некоторые показатели неспецифического иммунитета. Установлено, что предварительное введение крысам терапевтических доз препарата 142 перед сеансом облучения опухоли не усугубляет отрицательного влияния  $\gamma$ -лучей на организм. По исследуемым показателям противопоказаний для сочетанного применения препарата 142 и радиации в целях химио-лучевой терапии опухоли не выявлено.

Препарат 142 (диэтиленимид 2,4-диметилпиримидил-5-п-бутоксибензил-6-амидофосфорной кислоты) синтезирован в Институте тонкой органической химии АН Арм. ССР [2]. В эксперименте было показано, что этот препарат обладает противоопухолевым действием [1]. Нами установлено, что противоопухолевый эффект препарата 142 усиливается при сочетанном его применении с лучевой терапией. Следовательно, препарат 142 заслуживает внимания в качестве противоопухолевого средства, особенно при сочетанном его применении с ионизирующей радиацией, и подлежит дальнейшему всестороннему изучению.

Изыскание новых противоопухолевых химических препаратов и возможность их применения в сочетании с лучевой терапией является весьма актуальной проблемой. В данной статье приводятся результаты исследований форменных элементов и свертывания крови, фагоцитарной активности лейкоцитов и титра лизсцима в сыворотке крови крыс с перевитой опухолью саркома-45 при сочетанном воздействии на них препарата 142 и  $\gamma$ -лучей. Вышеуказанные показатели исследовались также у интактных крыс и у животных с перевитой опухолью саркома-45, не подвергшихся лечению (контроль).

Целью наших исследований было выяснить, не усугубляется ли отрицательное влияние радиации на организм при сочетанном ее применении с препаратом 142 в целях химио-лучевой терапии опухоли. Сведений по этому вопросу в литературе нами не обнаружено.

Препарат 142 вводили внутрибрюшинно один раз в день ежедневно в течение 9 дней из расчета 45—50 мг на один кг веса животного. При сочетанной терапии химиопрепарат вводился за 10—15 мин перед облучением. Облучение опухоли проводилось на установке РОКУС. Облучалась опухоль ( $2 \times 2$  см), кожно-фокусное расстояние—75 см, разовая доза—200 рад.

Исследования проводились через 24 часа, на 10- и 20-й дни после окончания курса. В эти дни аналогичные исследования проводились также в контрольной группе.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования картины периферической крови приводятся в табл. 1. Из приведенных данных следует, что у крыс после перевивки опухоли саркома-45 наступает лейкоцитоз с явлениями умеренного моноцитоза. В отдаленные сроки после перевивки саркомы-45, когда опухоль достигает больших размеров и больные крысы истощены, наступает умеренная анемия.

Непосредственно после окончания курса лечения независимо от его вида у крыс отмечается лейкопения. Она сравнительно выражена в группе, где проводилось сочетанное химио-лучевое лечение (препарат 142+ $\gamma$ -лучи). В дальнейшие сроки количество лейкоцитов постепенно восстанавливается. В группе, где проводилось комбинированное лечение (препарат 142+ $\gamma$ -лучи) нормализация количества лейкоцитов наступает сравнительно позже. Необходимо отметить, что количество лейкоцитов во всех подопытных группах не достигает величины, наблюдаемой у животных с перевитой опухолью саркома-45, не подвергшихся лечению.

Результаты исследований некоторых факторов свертывания крови приводятся в табл. 2. Из данных табл. 2 видно, что опухоль сама по себе влияет на свертывание крови, отмечается явление гиперкоагуляции: укорочение времени свертывания крови и толерантности плазмы к гепарину. Явление гиперкоагуляции сохраняется при лечении во всех группах. Необходимо лишь отметить, что в группе, где проводилось чисто лучевое лечение опухоли, явление гиперкоагуляции было менее выражено.

Результаты исследования фагоцитарной активности лейкоцитов и титра лизоцима в крови приводятся в табл. 3.

В наших исследованиях титр лизоцима в сыворотке крови здоровых крыс колеблется от 1:80 до 1:200 ( $M=1:143$ ). После перевивки животным саркомы-45 активность этого фермента резко снижается: титр колеблется от 1:10 до 1:40 ( $M=1:24$ ). Препарат 142 благоприятно влияет на активность лизоцима: после окончания курса лечения активность этого фермента постепенно восстанавливается, однако не достигает нормального уровня. На 20-й день после окончания курса лечения

Таблица 1

## Картина периферической крови у контрольных и подопытных крыс

Сроки исследования	Группа животных	Общее число эритроцитов в 1 мл <sup>3</sup> крови (в млн)	Общее число лейкоцитов в 1 мл <sup>3</sup> крови (в тыс.)	Лейкоформула (в %)					
				сегментоядерные нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	палочкоядерные нейтрофилы	эозинофилы	базофилы
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
24 часа	Здоровые крысы (контроль 1) n=20	6,5±0,2	11±0,8	34±5,3	62±3,4	0,8±0,4	0,2±0,2	1±0,6	0,2±0,2
	Крысы с саркомой-45 без лечения (контроль 2), n=40	7,8±0,57 $P_1 < 0,02$	18±2,4 $P_1 < 0,01$	26±3,6 $P_1 = 0,2$	64±2,5 $P_1 = 0,5$	5,6±1,0 $P_1 < 0,001$	—	3,6±0,8 $P_1 < 0,02$	0,3
	Лечение $\gamma$ -лучами, n=40	7,0±0,3 $P_1 = 0,2$ $P_2 > 0,2$	5±1,2 $P_1 < 0,001$ $P_2 = 0,02$	47±5,0 $P_1 = 0,1$ $P_2 > 0,001$	54±5,4 $P_1 = 0,2$ $P_2 < 0,05$	3,0±0,7 $P_1 = 0,02$ $P_2 > 0,02$	—	1±0,3	0,2±0,1
	Лечение препаратором 142, n=30	5,4±0,24 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	6±0,6 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	63±5,3 $P_1 = 0,02$ $P_2 < 0,001$	35±5,3 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,5±0,4 $P_1 < 0,2$ $P_2 < 0,001$	0,2	0,3	0,1
	Комбинированное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -луча), n=30	5,6±0,18 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	3,0±0,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 = 0,05$	54±8,0 $P_1 = 0,05$ $P_2 < 0,01$	43±8,0 $P_1 < 0,05$ $P_2 = 0,02$	2,0±0,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	—	0,4±0,2 $P_1 = 0,5$	—

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10 дней	Крысы с саркомой-45 без лечения (контроль 2), n=20	$5,4 \pm 0,27$ $P_1 < 0,01$	$14 \pm 2,0$ $P_1 < 0,2$	$32 \pm 1,2$ $P_1 > 0,5$	$62 \pm 1,7$ $P_1 > 1,0$	$3,6 \pm 0,4$ $P_1 < 0,01$	—	$1,2 \pm 0,02$ $P_1 = 0,001$	—
	Лечение $\gamma$ -лучами, n=20	$5,8 \pm 0,38$ $P_1 = 0,1$ $P_2 = 0,5$	$11 \pm 1,1$ $P_1 = 1,0$ $P_2 = 0,2$	$34 \pm 4,4$ $P_1 = 1,0$ $P_2 > 0,5$	$61 \pm 5,0$ $P_1 = 0,5$ $P_2 > 0,5$	$2 \pm 0,5$ $P_1 = 0,1$ $P_2 > 0,5$	—	$3,0 \pm 1$ $P_1 > 0,2$	—
	Лечение препаратом 142, n=20	$6,0 \pm 0,24$ $P_1 = 0,1$ $P_2 < 0,1$	$13 \pm 1,8$ $P_1 > 0,2$ $P_2 = 0,5$	$51 \pm 9$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,05$	$39 \pm 8,6$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	$2,4 \pm 1$ $P_1 > 0,1$ $P_2 = 0,2$	$0,7 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,24$
	Комбинированное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи), n=20	$5,3 \pm 0,3$ $P_1 = 0,01$ $P_2 = 0,5$	$8,0 \pm 0,9$ $P_1 = 0,01$ $P_2 < 0,02$	$39 \pm 3,8$ $P_1 = 0,5$ $P_2 > 0,1$	$50 \pm 5,4$ $P_1 < 0,1$ $P_2 = 0,05$	$4 \pm 0,7$ $P_1 = 0,001$ $P_2 > 0,5$	$0,4 \pm 0,2$ $P_1 < 0,5$	$0,6 \pm 0,3$ $P_1 = 0,5$	$0,3 \pm 0,1$ $P_1 > 0,5$
20 дней	Крысы с саркомой-45 без лечения (контроль 2), n=10	$5,0 \pm 0,37$ $P_1 < 0,05$	$18 \pm 4,0$ $P_1 = 0,1$	$45 \pm 4,5$ $P_1 = 0,2$	$45 \pm 5,7$ $P_1 < 0,5$	$3,3 \pm 1,3$ $P_1 = 0,1$	0,5	1,0	—
	Лечение $\gamma$ -лучами, n=10	$6,3 \pm 0,36$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,05$	$9 \pm 0,9$ $P_1 < 0,1$ $P_2 = 0,05$	$17 \pm 2,4$ $P_1 = 0,01$ $P_2 < 0,001$	$68 \pm 10,0$ $P_1 = 0,5$ $P_2 = 0,05$	$3 \pm 0,7$ $P_1 > 0,02$ $P_2 > 0,5$	—	—	—
	Лечение препаратом 142, n=10	$5,4 \pm 0,19$ $P_1 < 0,001$ $P_2 = 0,5$	$7,8 \pm 2,1$ $P_1 > 0,1$ $P_2 = 0,05$	$32 \pm 3,9$ $P_1 = 0,5$ $P_2 = 0,05$	$63 \pm 3,0$ $P_1 < 0,5$ $P_2 > 0,05$	$3,0 \pm 0,6$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,5$	—	$1,6 \pm 0,5$ $P_1 < 0,5$	0,4
	Комбинированное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи), n=10	$6,7 \pm 0,6$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,02$	$9 \pm 1,7$ $P_1 > 0,2$ $P_2 < 0,05$	$32 \pm 3,8$ $P_1 = 0,5$ $P_2 > 0,02$	$64 \pm 5,0$ $P_1 = 0,5$ $P_2 > 0,02$	$3 \pm 0,3$ $P_1 = 0,001$ $P_2 > 0,02$	$0,3 \pm 0,2$ $P_1 = 0,2$ $P_2 > 0,5$	$1,4 \pm 0,3$ $P_1 = 0,5$	$0,4 \pm 0,2$ $P_1 < 0,5$

Примечание.  $P_1$  — показатель достоверности различия данных по сравнению с данными первой контрольной группы.

$P_2$  — тот же показатель по сравнению с данными второй контрольной группы.

n — количество животных.

Таблица 2

Показатели свертывания крови до и после лечебного воздействия  
на опухолевый рост

Сроки исследования	Группа животных	Показатели свертывания крови			
		время свертывания крови (в сек.)	протромбиновое время (в сек.)	толерантность плазмы к гепарину (в сек.)	гепариновое время (в сек.)
24 часа	Здоровые крысы (контроль 1)	269±16,3	22±0,9	188±20,6	29±2,0
	Крысы с саркомой-45 без лечения (контроль 2)	123±11,6 $P_1 < 0,001$	21±1,2 $P_1 > 0,5$	106±8,8 $P_1 < 0,05$	35±2,6 $P_1 = 0,1$
	Лечение $\gamma$ -лучами	179±12,1 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	24±1,5 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,1 < 0,2$	204±17,3 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,01$	31±1,5 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,2$
	Лечение препаратором 142	136±13,7 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,2$	28±1,6 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	99±15,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,2$	29±1,1 $P_1 > 1,0$ $P_2 = 0,05$
10 дней	Сочетанное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи)	122±11,3 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	23±1,1 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,2$	140±21,2 $P_1 = 0,1$ $P_2 > 0,2$	29±2,0 $P_1 > 1,0$ $P_2 > 0,05 < 0,1$
	Без лечения (контроль 2)	106±5,1 $P_1 < 0,001$	22±1,0 $P_1 > 1,0$	136±15,1 $P_1 < 0,05$	24±0,9 $P_1 = 0,05$
	Лечение $\gamma$ -лучами	103±15,3 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,5$	24±1,5 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,2$	173±19 $P_1 > 0,5$ $P_2 = 0,2$	22±1,5 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$
	Лечение преп. 142	83±2,2 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	21±0,8 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,2$	109±14,4 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,2$	23±1,3 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$
20 дней	Сочетанное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи)	95±9,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1 < 0,2$	20±0,7 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,5$	133±20,5 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$	29±1,7 $P_1 > 1,0$ $P_2 < 0,05$
	Без лечения (контроль 2)	165±9,5 $P_1 < 0,001$	22±1,6 $P_1 > 1,0$	167±16,0 $P_1 > 0,2$	30±1,9 $P_1 > 0,5$
	Лечение $\gamma$ -лучами	218±26,5 $P_1 > 0,1 < 0,2$ $P_2 = 0,05$	21±0,5 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,5$	134±29,5 $P_1 < 0,1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$	28±2,4 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,2$
	Лечение преп. 142	122±12 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	21±2,2 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	161±9,0 $P_1 > 0,2$ $P_2 > 0,5$	28±0,8 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,05$
	Сочетанное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи)	115±9,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	22±0,9 $P_1 > 1,0$ $P_2 > 1,0$	203±2,6 $P_1 = 0,2$ $P_2 < 0,05$	26±1,6 $P_1 > 0,1$ $P_2 < 0,05$

$P_1$ —показатель достоверности различия данных по сравнению с данными первой контрольной группы.

$P_2$ —тот же показатель по сравнению со второй контрольной группой.

Таблица 3

Фагоцитарная активность лейкоцитов и титр лизоцима в сыворотке крови у контрольных и подопытных крыс

Сроки исследования	Группа животных	Фагоцитарная активность		Титр лизоцима (колебался)
		ЧФГ	ФИ	
24 часа	Здоровые (контроль 1)	1078	$0,80 \pm 0,15$	$1/80 - 1/200$ $M = 1/143$
	Животные с саркомой-45 без лечения (контроль 2)	1296	$1,24 \pm 0,31$ $P_1 > 0,2$	$1/10$ до $1/40$ $M = 1/24$
	Лечение $\gamma$ -лучами	748	$1,16 \pm 0,17$ $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,5$	$1/10 - 1/20$ $M = 1/11$
	Лечение препаратом 142	1134	$0,93 \pm 0,17$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,2$	$1/20$ до $1/80$ $M = 1/32$
	Комбинированное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи)	259	$0,40 \pm 0,1$ $P_1 > 0,02$ $P_2 > 0,02$	$1/40 - 1/160$ $M = 1/80$
10 дней	Животные с саркомой-45 без лечения (контроль 2)	794,6	$0,32 \pm 0,07$ $P_1 = 0,02$	$1/20 - 1/80$ $M = 1/34$
	Лечение $\gamma$ -лучами	925,6	$0,54 \pm 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	$1/40 - 1/80$ $M = 1/50$
	Лечение препаратом 142	2002	$0,80 \pm 0,09$ $P_1 > 0,5$ $P_2 = 0,001$	$1/40 - 1/160$ $M = 1/51$
	Комбинированное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи)	1088	$1,13 \pm 0,2$ $P_1 = 0,2$ $P_2 > 0,001$	$1/20 - 1/160$ $M = 1/41$
20 дней	Животные с саркомой-45 без лечения (контроль 2)	331	$0,23 \pm 0,09$ $P_1 = 0,01$	$1/20 - 1/80$ $M = 1/45$
	Лечение $\gamma$ -лучами	232,3	$0,33 \pm 0,1$ $P_1 = 0,02$ $P_2 = 0,5$	$1/40 - 1/160$ $M = 1/63$
	Лечение препаратом 142	955,4	$0,83 \pm 0,08$ $P_1 > 0,2$ $P_2 = 0,001$	$1/80 - 1/160$ $M = 1/111$
	Комбинированное лечение (преп. 142+ $\gamma$ -лучи)	713	$0,42 \pm 0,05$ $P_1 > 0,02$ $P_2 = 0,5$	$1/40 - 1/160$ $M = 1/51$

Примечание. ЧФГ—число гранулоцитов, участвующих в фагоцитозе в  $1 \text{ м}^3$  крохи,  
ФИ—фагоцитарный индекс.

$P_1$ —показатель достоверности различия данных по сравнению с данными первой контрольной группы,

$P_2$ —тот же показатель по сравнению с данными второй контрольной группы.

опухоли препаратом 142 титр лизоцима в сыворотке крови колеблется от 1:80 до 1:160 ( $M=1:111$ ).

Лучевая терапия опухоли, наоборот, еще больше снижает активность лизоцима. В этой группе опытов непосредственно после окончания курса лечения титр лизоцима колеблется от 1:10 до 1:15 ( $M=1:11$ ). Однако такое подавляющее влияние лучевой терапии имеет временный характер. В дальнейшем после окончания курса облучения активность лизоцима медленно восстанавливается, хотя не достигает нормального уровня. На 20-й день титр лизоцима в сыворотке крови животных, подвергшихся лучевому лечению, колеблется от 1:40 до 1:160 ( $M=1:63$ ).

В группе животных, где проводилось сочетанное химио-лучевое лечение опухоли, характер изменения титра лизоцима такой же, как и при одном лучевом лечении.

После перевивки крысам саркомы-45 фагоцитарная активность лейкоцитов вначале не изменяется, а затем постепенно угнетается. Лечение опухоли препаратом 142 предотвращает это угнетение. У животных этой группы фагоцитарная активность сохраняется на нормальном уровне. Лучевое лечение не предотвращало снижения фагоцитарной активности лейкоцитов, наблюдавшегося после перевивки саркомы-45. При комбинированной химио-лучевой терапии опухоли наблюдаются фазовые изменения фагоцитарной активности лейкоцитов: фаза угнетения, фаза временной нормализации, а затем вновь наступает угнетение.

Таким образом, предварительное введение препарата 142 перед сеансом облучения опухоли (саркома-45) заметно не усугубляет отрицательного или побочного влияния  $\gamma$ -лучей на организм, в некоторых случаях, наоборот, смягчает. Результаты показывают, что по исследуемым нами показателям нет противопоказаний для сочетанного применения препарата 142 с  $\gamma$ -лучами в целях химио-лучевого лечения опухоли.

Научно-исследовательский институт  
рентгенологии и онкологии

Поступила 30/XII 1975 г.

Ա. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Լ. Խ. ԲԱՐՅՈՒԴԻՐՅԱՆ, Լ. Ն. ՄԵԼՔ-ՄԿՐՏՅԱՆ,  
Զ. Ե. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Ա. Ս. ԻՇԽԱՆՅԱՆ

142 ՊՐԵՊԱՐԱՏԻ (2,4-ԴԻՄԵԹԻԼՓԻՐԻՄԻԴԻ-5-Պ-ԲՈՒՏ-  
ՕԲՍԻՖԵՆԶԻ-6-ԱՄԻԴՈՑՈՍԱՅՈՐԱԹԹՎԱՅԻՆ  
ԳԻԷԹԻՆԵՆԻՄՄԻԴԻ) ԵՎ ՃԱՌԱԳԱՅԹՆԵՐԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՈՒՌՈՒՑՔ ՈՒՆԵՑՈՂ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՈՒ ՈՉ ՍՊԵՑԻՖԻԿ  
ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՑՈՒՑԱՆԵՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո ւ յ

№ 142 Հակառակութեալին պրեպարատը սինթեզվել է ՀՍՍՀ ԳԱ նուրբ  
օրգանական քիմիայի ինստիտուտում: Ստացված փորձերի արդյունքներից

պարզվալ է, որ ուռուցքների բուժման նպատակով այդ քիմիական պրեպարատի և գամմա-ճառագայթների համատեղ օգտագործումից չեն խորանում նրանց բացասական ներգործությունը արյան ձևավոր էլեմենտների, մակարդակիության, սպիտակ գնդիկների միկրոբներ կլանելու և արյան սինուկի լիզոցիմի ակտիվության վրա: Նման արդյունքը խոսում է ուռուցքների բուժման նպատակով № 142 պրեպարատի և իոնացնող ճառագայթների համատեղ օգտագործման հնարավորության մասին:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гарифбэжанян Б. Т., Степанян Г. М. Биологический журнал Армении, 1973, т. XXVI, 6, стр. 27.
2. Крамер М. С. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1971.