

УДК 615.771.7

Б. Т. Гарибджанян, Р. А. Захарян

**Действие ионов магния на токсичность и антибластическую
активность Тио-ТЭФ**

(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыном 1/X 1967)

За последние 15—20 лет для лечения раковых заболеваний используется большое число лекарственных средств. Среди них видное место принадлежит препаратам из группы алкилирующих агентов. Однако, используемые в медицинской практике противоопухолевые препараты алкилирующего типа имеют существенные недостатки, обусловленные их относительно небольшой избирательностью влияния на опухолевую ткань и сравнительно небольшой широтой терапевтического действия. Кроме того, в эффективных дозах все известные химиотерапевтические препараты резко подавляют пролиферативные процессы в особо важных тканях (кроветворные органы, желудочно-кишечный тракт), вызывая лейкопению, тромбоцитопению, диспептические расстройства (общетоксический эффект), угнетение защитных реакций организма (1—3).

Наряду с изысканием новых лекарственных средств, выгодно отличающихся от уже известных, представляют интерес исследования, направленные на снижение токсичности и повышение антибластической активности известных химиотерапевтических препаратов.

В более раннем исследовании (4) было показано, что ионы магния *in vitro* ингибируют алкилирование диметилсульфатом гуанина по N(7) в составе нуклеиновой кислоты. Не исключается, что и *in vivo* ионы магния, образовав хелатные связи с самыми разнообразными реакционноспособными центрами, будут угнетать их алкилирование. Отличительные особенности биохимии опухолей (5) позволяют предполагать, что защитный эффект от ионов магния в нормальных тканях будет выражен значительно резче, нежели в опухоли. Кроме того, как было показано в ряде работ (6,7), повышенные концентрации ионов магния *in vitro* нарушают однозначность соответствия кодона информационной РНК к антикодону т-РНК, что в свою очередь извращает процесс синтеза полипептида. Можно ожидать, что и *in vivo* ионы магния в высоких концентрациях способны извратить митотические процессы в опухолевой ткани и влиять на дальнейший ход злокачественного роста.

Переносимость организмом значительных концентраций магния характеризует последний в качестве приемлемого катиона для подобных исследований.

Опыты на токсичность проводили на белых беспородных мышамсамцах весом 18—20 г. Была установлена абсолютно смертельная доза (ДЛ₁₀₀) Тио-ТЭФ для мышей при однократном внутрибрюшинном введении. 25 мг/кг — та минимальная доза препарата, которая вызывает гибель всех подопытных мышей. В последующих опытах изучали влияние ионов магния (однократное внутрибрюшинное введение в дозе 500 мг/кг, вызывающее снотворный эффект в течение 1,5—2 часов) на выживаемость мышей, получавших летальную дозу Тио-ТЭФ.

Комбинирование препаратов проводили следующим образом.

Контрольная группа мышей получала только Тио-ТЭФ;

I группа — Тио-ТЭФ и одновременно сульфат магния;

II группа — сульфат магния, через 20 минут Тио-ТЭФ;

III группа — сульфат магния, через 40 минут Тио-ТЭФ;

IV группа — Тио-ТЭФ, через 20 минут сульфат магния;

V группа — Тио-ТЭФ, через 40 минут сульфат магния;

VI группа — Тио-ТЭФ, через 60 минут сульфат магния;

VII группа — Тио-ТЭФ, через 2 часа сульфат магния;

VIII группа — Тио-ТЭФ, через 4 часа сульфат магния.

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние ионов магния на выживаемость мышей, получивших летальные дозы Тио-ТЭФ

Препарат	Дозы, мг/кг	Группы животных								
		Контрольные, получившие Тио-ТЭФ	Тио-ТЭФ + MgSO ₄							
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Тио-ТЭФ MgSO ₄	25 500	20/0	8/0	8/0	8/4	8/0	8,0	8/0	8/0	8/0
СПЖ		4,5	3,1	4	7	5,1	6,3	5,6	5,2	6

Условные обозначения: В числителе — число животных в группе; в знаменателе — число выживших животных; СПЖ — средняя продолжительность жизни погибших мышей (сутки).

Применение MgSO₄ за 40 минут до введения летальной дозы Тио-ТЭФ существенно снижает токсичность препарата: 50% подопытных мышей выживает. Кроме этого, продолжительность жизни погибших животных несколько удлиняется по сравнению с контролем (табл. 1).

Применение сульфата магния после введения Тио-ТЭФ существенно не изменяет токсичность препарата, хотя и отмечается некоторое продление жизни животных по сравнению с контролем.

Во второй и третьей сериях опытов на крысах с перевивной саркомой 45 изучали изменение антибластической активности Тио-ТЭФ при комбинировании с сульфатом магния. Опухоль перевивали и полученные результаты оценивали по методу В. А. Чернова (8). Лечение животных проводили с 5 дня перевивки саркомы. Подопытные животные Тио-ТЭФ и сульфат магния получали внутривентриально, 1 раз в день в течение 8 дней в дозах соответственно 2,5 и 500 мг/кг ($MgSO_4$ вводили за 40 минут до введения Тио-ТЭФ). На 15—17 день перевивки животных забивали и определяли вес тела и опухоли. О влиянии препарата на рост опухоли судили по проценту торможения; оценку общего действия на организм производили по изменению веса подопытных животных по сравнению с контрольными. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние Тио-ТЭФ, $MgSO_4$ и Тио-ТЭФ + $MgSO_4$ на рост саркомы 45

№ опыта	Число животных опыт+конт- роль	Препараты	Дозы, мг/кг	Вес опухоли, г опыт контроль	K_a %	α	Изменение веса живот- ных опыт контроль	K_n %
I	16	Тио-ТЭФ	2,5	$\frac{1 \pm 0,1}{9,2 \pm 1,1}$	+88	>0,9	$\frac{-11,2}{-1,9}$	-12
	16	$MgSO_4$	500	$\frac{4,8 \pm 1,2}{9,2 \pm 1,1}$	+51	=0,9	$\frac{+0,8}{-1,9}$	+3
	16	$MgSO_4$ + Тио-ТЭФ	500 2,5	$\frac{2,1 \pm 0,2}{9,2 \pm 1,1}$	+79	>0,9	$\frac{+0,6}{-1,9}$	+3
	20	Тио-ТЭФ	2,5	$\frac{2,0 \pm 0,5}{12,5 \pm 0,8}$	+82	>0,9	$\frac{-1,2}{+5,4}$	-8
II	20	$MgSO_4$	500	$\frac{7,1 \pm 0,8}{12,5 \pm 0,8}$	+41	=0,9	$\frac{+4,6}{+5,4}$	-2
	20	$MgSO_4$ + Тио-ТЭФ	500 2,5	$\frac{2,3 \pm 0,3}{12,5 \pm 0,8}$	+80	>0,9	$\frac{+4,9}{+5,4}$	-3

Условные обозначения: K_a — коэффициент активности, со знаком + означает торможение роста опухоли; K_n — коэффициент прироста, со знаком + указывает на большую прибавку в весе или на меньшее похудание, со знаком — на меньшую прибавку в весе животных подопытной группы или на большее их похудание за время опыта по сравнению с контролем.

Представленные данные свидетельствуют о том, что Тио-ТЭФ вызывает значительное торможение роста опухоли. Однако, препарат оказывает также выраженное общетоксичное действие на организм, о чем свидетельствует отрицательное значение K_n . При комбинированном применении Тио-ТЭФ с сульфатом магния отмечается незначительное снижение активности препарата, однако, подопытные животные

по сравнению с группой крыс, получавших только Тио-ТЭФ, гораздо меньше теряют в весе. Сульфат магния сам по себе угнетает рост саркомы 45 (41—50%) без особого токсического влияния на организм.

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что применение ионов магния в комбинировании с Тио-ТЭФ при лечении саркомы 45 позволит в определенных пределах повысить его терапевтическую дозировку. Представляет интерес комбинированное применение сульфата магния с другими алкилирующими химиотерапевтическими агентами и на других опухолевых штаммах.

Институт биохимии
Академии наук Армянской ССР

Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ, Ռ. Ա. ԶԱՔԱՐՅԱՆ

Մագնեզիումի իոնների ազդեցությունը Թիո-ՏէՖ-ի տոքսիկության և հակաուռուցքային ակտիվության վրա

Սպիտակ ոչ ցեղային մկների և սարկոմա—45 պատվաստած առնետների վրա ուսումնասիրված է մագնեզիումի իոնների ազդեցությունը Թիո-ՏէՖ-ի տոքսիկության և հակաուռուցքային ակտիվության վրա:

Պարզված է, որ Թիո-ՏէՖ-ի ներվորովայնային ներարկումից 40 րոպե առաջ մագնեզիում սուլֆատի մաքսիմալ տանհիլ դոզայի ներարկումը (500 մգ/կգ) իջեցնում է կենդանիների մահացությունը մոտ 50 տոկոսով: Թիո-ՏէՖ-ի և մագնեզիում սուլֆատի համատեղ օգտագործումը սարկոմա—45 պատվաստած առնետների մոտ նվազեցնում է առաջինի տոքսիկությունը՝ շփոփոխելով նրա հակաուռուցքային ակտիվությունը: Մագնեզիում սուլֆատը 500 մգ/կգ դոզայով ցուցաբերում է ճնշող ազդեցություն (41—50%) սարկոմա — 45 ածի նկատմամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

- ¹ Л. Ф. Ларионов, в кн. Химиотерапия злокачественных опухолей. М., 1962.
² В. А. Чернов, Т. А. Сафонова, „Хирургия“, № 4, 142—151, 1966. ³ Б. Т. Гарибджанян, „Вопросы онкологии“, X, 12, 49—52, 1964. ⁴ Р. А. Захарян, Т. В. Венкстерн, А. А. Баев, „Биохимия“, 32, 5, 1068—1078, 1967. ⁵ У. Росс, в кн. Биологические алкилирующие агенты, М., 1962. ⁶ А. С. Спириг. Информационный бюллетень № 4 по материалам Гордоновской конференции VI Международного биохимического конгресса, 1965. ⁷ А. А. Баев, Успехи биологической химии, т. 7, 67, 1965. ⁸ В. А. Чернов, в кн. Методы экспериментальной химиотерапии, М., 294—340, 1959.