

К. Л. БАЗИКЯН, А. А. АКИМОВ

О ВЛИЯНИИ МАГНИЯ НА ТОКСИЧНОСТЬ И ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФОСФАНА

Попытки применения магния в лечении злокачественных опухолей делались неоднократно. При этом некоторые исследователи убежденно говорят об антибластомных свойствах солей магния. Так, Дельбе [6] сообщил о полном рассасывании опухолей у мышей при применении солей магния. Используя сернокислую магнезию, Рединг [7] из 161 больного раком в 10% случаев смог добиться полного исчезновения опухоли и в 20%—уменьшения ее размеров. Н. И. Нагнибеда [2] из 63 больных, леченных сернокислой магнезией, значительное улучшение наблюдал у 8, временное облегчение—у 12. Увеличение продолжительности жизни раковых больных и улучшение самочувствия от приема солей магния и кальция отмечает С. П. Шиловцев с сотрудниками [1, 3]. Однако другие авторы отрицают эффективность магния при лечении опухолевых заболеваний [5].

Еще в 1937 г. Фикера [4], обсуждая имевшиеся в литературе работы, посвященные роли магния в терапии рака, высказал мнение, что магний вряд ли может разлагать раковые клетки, наблюдаемый же рядом авторов положительный эффект, вероятно, связан с опосредованным действием магния на организм животного, пораженного опухолью. Так, Фикера полагал, что магний скорее всего способствует понижению отношения калия к кальцию, которое у раковых больных повышено по сравнению с нормой, уменьшению алкалоза, а также благоприятному действию на ферменты и катоболические процессы. Дельбе [6], в свою очередь, подчеркивает, что магний может повышать фагоцитоз и сопротивляемость организма к инфекциям.

Учитывая, что существующие в настоящее время противоопухолевые препараты обладают высокой токсичностью и угнетают защитные силы организма, а также что соли магния вызывают в организме ряд благоприятных сдвигов, мы сочли полезным испытать совместное применение магния с одним из противоопухолевых препаратов—циклофосфаном.

Проведено 5 серий опытов на 212 мышцах-самцах весом 20—25 г. В первой серии опытов (46 мышей) мы изучали влияние хлористого магния на острую токсичность циклофосфана. Циклофосфан вводился мы-

шам внутривентриально однократно в дозах 300 или 500 мг/кг. Хлористый магний вводился через зонд в желудок один раз в сутки в дозе 60 мг/кг. Животных наблюдали 20 дней. Критериями для оценки защитного действия магния служили продолжительность жизни и число выживших животных.

В остальных четырех опытах на 166 мышах с подкожной опухолью Эрлиха мы исследовали влияние хлористого магния на токсичность циклофосфана. В каждой из этих серий опытов животные были разбиты на четыре группы: I—мыши, получавшие циклофосфан, II—циклофосфан и хлористый магний, III—один хлористый магний, IV—контрольная группа. Лечение обоими препаратами начинали на 5-й день после прививки опухоли. Хлористый магний животные получали через зонд в желудок ежедневно в разовой дозе 60 мг/кг в течение 12 дней, а циклофосфан—внутрибрюшинно, во второй серии опытов—50 мг/кг через 72 ч., в третьей серии опытов—40 мг/кг через 72 ч., в четвертой и пятой сериях опытов—20 мг/кг ежедневно. По ходу опытов следили за весом животных, и каждые три дня измеряли опухоли. На 13-й день лечения животных убивали, опухоли взвешивали и вычисляли процент торможения. Кроме того, определяли весовые коэффициенты селезенки и надпочечников. Данные обрабатывали статистически.

При остром отравлении больше мышей выжило в группе, где они получили циклофосфан в дозе 300 мг/кг вместе с хлористым магнием. К 20-у дню опыта в I группе в живых осталось 30% мышей, во II—69%, в III—20%. В отношении продолжительности жизни погибших мышей существенных различий не было. Так, даже в I и II группах животных, где выживаемость наибольшая, погибшие животные I группы прожили в среднем $8,66 \pm 1,55$, а во второй группе— $7,25 \pm 3,05$ дней.

Во второй серии опытов мышам с опухолью Эрлиха (46 мышей) циклофосфан вводился в токсической дозе 50 мг/кг с 5-го дня прививки. Всего было сделано четыре инъекции через каждые 72 ч. Что касается влияния хлористого магния на противоопухолевое действие циклофосфана, то из 11 мышей, получавших это средство, в живых остались лишь 2. Иная картина была в группе мышей, которым циклофосфан вводился одновременно с хлористым магнием, в живых осталось 8 мышей из 12 ($P < 0,01$).

В табл. 1 представлены результаты трех серий опытов, где циклофосфан применялся в терапевтических дозах. Оценивая результаты этих опытов, можно сказать, что хлористый магний не влиял на противоопухолевую активность циклофосфана. Небезынтересно, что в этих экспериментах мы использовали две наиболее распространенные схемы приема циклофосфана: лечение ударными дозами (3-я серия опытов) и ежедневное введение небольших количеств препарата (4-ая и 5-ая серии) опытов.

Во всех опытах без исключения мыши, получившие циклофосфан вместе с магнием, выглядели лучше и были более активными, чем жи-

Таблица 1

Влияние хлористого магния на противоопухолевое и токсическое действие циклофосфана у мышей с опухолью Эрлиха

Серия опыта	Лечение	Число животных		Доза		Средний вес опухоли в г	% торможения роста опухоли
		взято в опыт	в конце опыта	циклофосф. в/б	с питьем ежедневно		
III	Контроль	10	10	—	—	3,17±0,62	
	Хлористый магний	10	10	—	60	3,10±0,55	22
	Циклофосфан	10	7	40	—	0,95±0,10	69,5
	Циклофосфан+хлористый магний	10	9	40	60	0,84±0,11	73
IV	Контроль	10	10	—	—	2,15±0,21	
	Хлористый магний	10	10	—	60	2,46±0,25	
	Циклофосфан	10	10	20	—	1,22±0,15	43
	Циклофосфан+хлористый магний	10	9	20	60	1,25±0,15	42
V	Контроль	10	10	—	—	2,28±0,16	
	Хлористый магний	10	10	—	60	2,34±0,36	
	Циклофосфан	10	8	20	—	1,16±0,11	49
	Циклофосфан+хлористый магний	10	10	20	60	0,51±0,13	34

вотные, которым давался только циклофосфан. Вес тела также при введениях магния и циклофосфана снижался меньше, чем при воздействии одного только циклофосфана (табл. 2).

Таблица 2

Весовые коэффициенты некоторых органов и изменения в весе мышей, получавших хлористый магний и циклофосфан (средние данные 4 и 5-й серии опытов)

Лечение	Среднее изменение веса тела к концу опыта в %	Весовые коэффициенты органов	
		селезенка	надпочечники
Контроль	+10,4	14,23±1,27	0,245±0,0148
Хлористый магний	+3,7	13,26±1,12	0,248±0,015
Циклофосфан	-12,0	8,6±1,07	0,274±0,017
Циклофосфан+хлористый магний	-6,0	9,0±0,64	0,255±0,0137

Таким образом, хлористый магний оказывает благоприятное влияние на мышей с опухолью Эрлиха, что, в первую очередь, проявляется при воздействии циклофосфана токсическими дозами. Исходя из вышеизложенного, мы рекомендуем хлористый магний для комплексного лечения при раковых заболеваниях.

Лаборатория лекарственных методов профилактики и лечения злокачественных новообразований института онкологии им. Н. Н. Петрова, Армянский институт рентгенологии и онкологии

Поступило 2/Х 1969 г.

Կ. Լ. ԲԱԶԻՎՅԱՆ, Ա. Ա. ԱԿԻՄՈՎ

ՄԱԳՆԵՑԻՈՒՄԻ ԱՂԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՑԻԿԼՈՑՈՍՅԱՆԻ ԹՈՒՆԱՎՈՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԹՈՒԼԱՑՄԱՆ ԵՎ ՆՐԱ ՀԱԿԱՈՒՌՈՒԹՅԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐՁՐԱՑՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ելնելով մագնեզիումի աղերի բուժական և հակաուռուցքային ազդեցության մասին գրականության մեջ ¹եղած առանձին հաղորդումներից, մենք փորձեցինք ուսումնասիրել նրանց դերը օնկոլոգիական պրակտիկայում հիվանդների բուժման համար լայնորեն օգտագործվող ցիկլոֆոսֆանի թունավոր ազդեցության թուլացման և նրա հակաուռուցքային ակտիվության բարձրացման գործում: Այդ նպատակով դրվեցին 5 շաբաթ փորձեր ոչ ցեղական 212 մկների վրա: Առաջին շաբաթ մկների (46 հատ) վրա ուսումնասիրվեց ցիկլոֆոսֆանի առավել թունավոր ազդեցությունը: Հաջորդ 4 շաբաթ փորձերի ընթացքում ստուգվեց ցիկլոֆոսֆանի բուժական և թունավոր ազդեցությունը 166 մկների վրա, որոնք նախօրոք պատվաստված էին էրլիխի քաղցկեղային ուռուցքով: Հիշյալ 4 շաբաթ փորձերի ընթացքում մկները բաժանված էին շորսխամբերի՝ 1. Մկներ, որոնք ստանում էին միայն ցիկլոֆոսֆան. 2. Մկներ, որոնք ստանում էին ցիկլոֆոսֆան և մագնեզիումի ըլորական աղ. 3. Մկներ, որոնք ստանում էին միայն մագնեզիումի ըլորական աղ. 4. Ստուգման ենթակա (կոնտրոլ) խումբ: Երկու պրեպարատները մկներին տրվում էին էրլիխի քաղցկեղային ուռուցքով պատվաստման 5-րդ օրվանից: Մագնեզիումի ըլորական աղը տրվում էր զոնդի միջոցով, ամեն օր 60 մգ/կգ դոզայով, 12 օրվա ընթացքում, իսկ ցիկլոֆոսֆանը տրվում էր ներորովայնային սրսկման ձևով (2-րդ շաբաթ փորձ), 40 մգ/կգ, յուրաքանչյուր 72 ժամը մեկ անգամ: Փորձի ընթացքում հետևում էինք մկների քաշին և 3 օրը մեկ անգամ չափում ուռուցքի մեծությունը: Բուժման 13-րդ օրը կենդանիներին սատկեցնում էինք, ուռուցքները կշռում և որոշում ուռուցքների բուժման և աճի արգելակման ցուցանիշները:

Փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ բոլոր այն մկները, որոնք ստացել էին ցիկլոֆոսֆանը մագնեզիումի ըլորական աղի հետ համատեղ, ավելի ակտիվ էին իրենց պահում, քան այն մկները, որոնք ստացել էին միայն ցիկլոֆոսֆան: Այն մկները, որոնք ստացել էին ցիկլոֆոսֆան և մագնեզիում, նրանց քաշը ավելի քիչ էր պակասում, քան նրանցը, որոնք ստացել էին միայն ցիկլոֆոսֆան:

Կատարված ուսումնասիրությունը թույլ է տալիս նշելու, որ մագնեզիումի ըլորական աղը էքսպերիմենտում բարերար ազդեցություն է ունենում ցիկլոֆոսֆանի թունավոր ազդեցության թուլացման և նրա հակաուռուցքային ակտիվության բարձրացման վրա: Կատարված էքսպերիմենտը միաժամանակ հնարավորություն է տալիս խորհուրդ տալ օգտագործել մագնեզիումի աղերը քաղցկեղի կոմպլեքսային թերապիայի զինանոցում, մասնավորապես, երբ անհրաժեշտ է թուլացնել ցիկլոֆոսֆանի կամ այլ ուժեղ ազդող հակաուռուցքային դեղամիջոցների թունավոր ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кожевникова Л. И. В сб.: Вопросы онкологии. М., 1963, стр. 42.
2. Нагибеда Н. И. Вопросы онкологии, 1957, III, 5, стр. 562.
3. Шиловцев С. П., Шиловцева А. С., Школьников С. А., Кричевский А. А. Труды Куйбышевского медицинского института, 24. 1963, стр. 11.
4. Фикера Г. Химиотерапия рака. М.—Л., 1937.
5. Brumpt E. Bull. Acad. med., 1936, 115, 400.
6. Delbet P. Presse med., 1928, 36, 147.
7. Reding R. Bull. du cancer. 1949, 36, 4, 292.