

УДК 616—006.446:615.771.7

К. А. АНТОНЯН, А. Г. ЧИЛИНГАРЯН

ДЕЙСТВИЕ ТИМИНА, ЦИТОЗИНА И 6-МЕРКАПТОПУРИНА НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРЕВИВНОГО ЛЕЙКОЗА МЫШЕЙ

В связи с установлением роли нуклеиновых кислот в синтезе белка резко возрос интерес к пуриновым и пиримидиновым основаниям.

Особый интерес представляют сообщения об эффективности пиримидиновых оснований в терапии злокачественных новообразований.

На способность тимина ослаблять канцерогенное действие уретана еще в 1957 г. указывал Роджерс [11, 12].

Исследованиями Ди-Марго [цит. по 3], К. М. Кельманзона [4] и др. установлено, что тимин и цитозин, подавляя рост карциномы Уокера крыс, оказывают выраженное химиотерапевтическое действие.

По данным А. М. Полищука [6], цитозин значительно подавляет рост плотной опухоли Эрлиха у мышей и рост первичного узла саркомы ССК у крыс, а исследованиями И. Ф. Греха и др. [1—3, 9] установлено, что он не оказывает существенного влияния на рост сарком Крокера, 37 и 57.

Исследованиями А. М. Полищука [5, 6] выявлено, что тимин в дозе 5 мг/кг стимулирует рост плотной формы опухоли Эрлиха у мышей, и что тимин и цитозин в дозе 100 мг/кг способствуют росту лимфосаркомы Плисса у крыс и плотной формы опухоли Эрлиха у мышей.

Литературные данные позволяют заключить, что направленность и степень действия тимина и цитозина определяется как величиной используемой дозы, так и характером опухолевого процесса.

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляют результаты использования пиримидиновых оснований при терапии лейкозов.

Г. И. Фелистович [7, 8] установила эффективность тимина и цитозина при лечении спонтанного лейкоза у мышей линии а/в.

В то же время использование тимина и цитозина при лечении перевивного лейкоза не было предметом специальных исследований.

В настоящей работе нами изучалось химиотерапевтическое действие тимина при перевивном лимфолейкозе мышей штаммов NK/Ly и ЛИО-1.

С этой целью в части экспериментов изучалось химиотерапевтическое действие цитозина при перевивном лимфолейкозе мышей штамма ЛИО-1. Предпосылкой для исследования химиотерапевтического дей-

ствия 6-меркаптопурина при перевивном лимфолейкозе мышей штаммов NK/Ly и ЛИО-1 в известной мере послужили данные Лоу [10] и Скипер [13] о способности 6-меркаптопурина значительно увеличивать продолжительность жизни мышей с лимфоидной лейкемией L-1210.

Изучение противолейкозного действия тимина, цитозина и 6-меркаптопурина проводилось на 150 беспородных белых мышах весом 18—20 г разводки Кировабадского зоокомбината.

Экспериментальной моделью служили: асцитная форма лимфолейкоза NK/Ly и лимфосаркома ЛИО-1. Опыты проводились в двух сериях.

В первой серии опытов изучалось химиотерапевтическое действие тимина при асцитной форме лимфолейкоза мышей штамма NK/Ly. Подопытные мыши были распределены на четыре группы по 10 мышей в каждой: I группа мышей служила контролем; II—получала тимин под кожу в дозе 100 мг/кг; III—тимин под кожу в дозе 100 мг/кг; IV—6-меркаптопурин внутривенно в дозе 30 мг/кг.

Во второй серии опытов изучалось химиотерапевтическое действие тимина при лимфосаркоме мышей штамма ЛИО-1. Опыты проводились в два этапа. В первом этапе исследований подопытные мыши были разделены на три группы по 10 мышей в каждой: I группа служила контролем; II—получала тимин внутривенно в дозе 100 мг/кг; III—6-меркаптопурин в дозе 30 мг/кг.

Во втором этапе исследований подопытные мыши также были разделены на три группы по 10 мышей в каждой: I группа мышей служила контролем; II—получала тимин под кожу в дозе 100 мг/кг; III—цитозин внутривенно в дозе 100 мг/кг.

Введение препаратов начинали через 48 ч. после перевивки лейкозного штамма, но в дальнейшем 6-меркаптопурин вводили ежедневно, а тимин и цитозин через каждые два дня и прекращали к моменту гибели первой мыши в контрольной группе.

Изучение химиотерапевтического действия тимина, цитозина и 6-меркаптопурина выявило способность этих соединений значительно удлинять продолжительность жизни мышей с перевивным лейкозом штаммов NK/Ly и ЛИО-1. Таким образом, если средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы после прививки лимфолейкоза штамма NK/Ly составляла 18,2 дня (21,26±15,26), то в группе мышей, получавших подкожно тимин в дозе 100 мг/кг, она равнялась 31,9 дням (44,7±18,1).

Сравнительная оценка результатов этих наблюдений показала, что подкожное введение тимина оказывает выраженное терапевтическое действие, удлиняя среднюю продолжительность жизни мышей подопытной группы по сравнению с контрольной на 75%. При этом последняя мышь из подопытной группы погибла лишь на 66-й день после прививки лейкозного штамма, в то время как к 23-у дню все мыши контрольной группы уже пали. Внутривенное введение тимина в дозе 100 мг/кг увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей подопытной груп-

пы по сравнению с контрольной на 39,7%. Средняя продолжительность жизни мышей этой группы составляет 25,4 дня ($26,32 \pm 24,48$).

Выраженный терапевтический эффект нами был обнаружен также в группе мышей, получавших 6-меркаптопурин в дозе 30 мг/кг. Химиотерапевтическое использование 6-меркаптопурина увеличивало среднюю продолжительность жизни мышей на 63,1%. Средняя продолжительность жизни мышей в этой группе составляла 29,7 дня ($3806 \pm 21,34$).

В первом этапе наших наблюдений, проведенных на мышах с перевивным лейкозом штамма ЛИО-1, было установлено, что, если средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы после перевивки штамма ЛИО-1 составляла 27,9 дня ($43,9 \pm 11,9$), то в группе мышей, получавших с химиотерапевтической целью внутрибрюшинно тимин в дозе 100 мг/кг, она составляла 36 дней ($43,7 \pm 28,2$).

Сопоставление этих данных показало, что внутрибрюшинное введение тимина по сравнению с контрольной группой увеличивает продолжительность жизни мышей опытной группы на 8,1 дня (29,03%). Разница недостоверна.

В группе мышей, получавших с химиотерапевтической целью 6-меркаптопурин, средняя продолжительность жизни подопытных мышей равнялась 29,3 дня ($44,8 \pm 13,7$), и ее увеличение по сравнению с контрольной группой составляло лишь 1,4 дня или 5,01%.

Последующий этап наших исследований показал, что подкожное введение тимина продлевает жизнь подопытных мышей всего на 2,3 дня (12,8%). Так, если средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы составляла 18,8 дня ($19,9 \pm 16,6$), то в группе мышей, получавших подкожно тимин, она составляла 21,1 дня ($36,5 \pm 5,5$).

Более значительное и достоверное увеличение продолжительности жизни на 4,4 дня (23,4%) было констатировано в группе мышей, получавших с химиотерапевтической целью внутрибрюшинно цитозин в дозе 100 мг/кг.

Сопоставление полученных данных показало, что подкожное введение тимина и 6-меркаптопурина оказывает выраженное противолейкозное действие у мышей с перевивным лимфолейкозом штамма NK/Ly.

Опыты, проведенные на мышах с перевивным лимфолейкозом ЛИО-1, позволили заключить, что сравнительно лучший терапевтический эффект достигается от внутрибрюшинного введения в организм мышей тимина и цитозина. Подкожное введение тимина, особенно 6-меркаптопурина, сопровождается слабым или незначительным терапевтическим действием.

Полученные нами данные, свидетельствующие об эффективности использования тимина при лечении перевивного лимфолейкоза мышей, подтверждают литературные [7, 8 и др.], установившие способность пиримидинового основания удлинять продолжительность жизни мышей а1в, больных спонтанной формой лейкоза, особенно при раннем приме-

нении. Одновременно наши исследования показывают, что степень выраженности терапевтического эффекта испытуемых нами препаратов в одних и тех же условиях введения в организм определяется характером лейкозного процесса.

Результаты проведенных исследований позволяют нам высказать мнение о целесообразности использования тимина и 6-меркаптопурина в комплексе лечения лимфолейкоза.

В ы в о д ы

1. Курсовое (10 дней) подкожное введение тимина в дозе 100 мг/кг по сравнению с контрольной группой на 75% увеличивает продолжительность жизни мышей с перививным лимфолейкозом штамма NK/Ly.

2. Курсовое (10 дней) внутрибрюшинное введение 6-меркаптопурина в дозе 30 мг/кг по сравнению с контрольной группой на 63,1% увеличивает продолжительность жизни мышей с перививным лимфолейкозом штамма NK/Ly.

3. Курсовое (10 дней) внутрибрюшинное введение цитозина в дозе 100 мг/кг по сравнению с контрольной группой на 23,4% увеличивает продолжительность жизни мышей с перививным лимфолейкозом штамма ЛИО-1.

4. Степень химиотерапевтической активности тимина, цитозина и 6-меркаптопурина определяется характером лейкоза и местом введения их в организм.

Ереванский институт
гематологии и переливания крови

Поступило 18/III 1969 г.

Ք. Ա. ԱՆՏՈՆՅԱՆ, Ա. Գ. ՉԻԼԻՆԳԱՐՅԱՆ

ՏԻՄԻՆԻ, ԳԻՏՈՉԻՆԻ, 6-ՄԵՐԿԱՊՏՈՊՈՐԻՆԻ ԶԱԿԱՌԻՌՈՒՅՔԱՅԻՆ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊԱՏՎԱՍՏՎԱԾ ԼԵՅԿՈԶԻ ԸՆԹԱՑՔԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ն. Վ. Լազարևի և Գ. Ի. Ֆելիստովիչի (1959—1969 թթ.) աշխատանքներում ցույց է տրված ցիտոզինի և մասնավորապես տիմինի դրական ազդեցությունը մկների մոտ ինքնաբեր լեյկոզի բուժման վրա:

Սույն աշխատանքում ուսումնասիրվել է տիմինի, ցիտոզինի և 6-մերկապտոպուրինի քիմիոթերապևտիկ ազդեցությունը մկների մոտ NK (Ly և ЛИО) շտամներով պատրաստված լեյկոզների ընթացքի վրա:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ տիմինը՝ 100 մգ/կգ դոզայով և 6-մերկապտոպուրինը՝ 30 մգ/կգ դոզայով, օժտված են որոշակի հակալեյկոզային ակտիվությամբ:

Փորձարկված նյութերի քիմիոթերապևտիկ ազդեցության աստիճանը որոշվում է լեյկոզների ձևերով և նրանով, թե ինչպիսի ճանապարհներով են նրանք ներարկվում օրգանիզմ:

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксимитная И. А. Вопросы онкологии, 1963, IX, 10, стр. 29.
2. Грех И. Ф., Карлинская Р. С., Турбина И. Л. Вопросы онкологии, 1963, IX, 9, стр. 23.
3. Грех И. Ф., Карлинская Р. С., Турбина И. Л. Вопросы онкологии, 1964, X, 2, стр. 98.
4. Кельманзон К. М. Тезисы докладов I Ленинградской студенческой онкологической конференции. Л., 1962, 45.
5. Полищук А. М. Тезисы докладов I Ленинградской студенческой конференции. Л., 1962, стр. 29.
6. Полищук А. М. Материалы конференции по применению пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины. Л., 1963, стр. 74.
7. Фелистович Г. И. Вопросы онкологии, 1959, V, 4, стр. 420.
8. Фелистович Г. И. Вопросы онкологии, 1964, X, 8, стр. 82.
9. Barcer G. R., Dhar M. M. Brit. J. Cancer., 1951, 5, 1, 124.
10. Low L. W. Cancer Res., 1954, 14, 695.
11. Rogers S. J. Exp. Med., 1957, 105, 4, 279.
12. Rogers S. Arch. Patholog., 1960, 70, 6, 661.
13. Skipper H. E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1954, 60, 315.