

УДК 615.277.3

М. А. МОВСЕСЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН, Л. Х. БАРХУДАРЯН,  
Д. Е. АРУТЮНЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, М. С. КРАМЕР, А. Г. АДАМЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ 141 И 142  
ИЗ ГРУППЫ ДИЭТИЛЕНИМИДОВ  
АЛКОКСИБЕНЗИЛПИРИМИДИЛАМИДОФОСФОРНЫХ  
КИСЛОТ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ  
С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

На модели крысиной опухоли саркома-45 было установлено, что диэтиленимид-2,4-диметилпиримидил-5-п-изопропоксibenзил-6-амидофосфорной кислоты (препарат 141) не может быть применен в качестве противоопухолевого средства.

В качестве потивоопухолевого средства, особенно при сочетании с лучевой терапией, заслуживает внимания и дальнейшего всестороннего изучения диэтиленимид-2,4-диметилпиримидил-5-п-бутоксibenзил-6-амидофосфорной кислоты (препарат 142), синтезированный в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна АН Арм. ССР.

Изыскание новых противоопухолевых химических соединений является весьма актуальной проблемой. С этой целью в Институте тонкой органической химии АН Арм. ССР синтезированы новые противоопухолевые соединения, где в качестве носителя этилениминных групп, обладающих цитотоксическим свойством, были использованы производные алкоксibenзилпиримидина [1, 3].

По данным Б. Т. Гарибджаняна и Г. М. Степаняна [2], среди этих вновь синтезированных соединений имеются такие, которые по действию на крысиные опухоли ничем не отличаются от известных в литературе высокоэффективных противоопухолевых соединений. Заслуживают внимания диэтиленимид-2,4-диметилпиримидил-5-п-изопропоксibenзил-6-амидофосфорной кислоты (препарат 141) и диэтиленимид-2,4-диметилпиримидил-5-п-бутоксibenзил-6-амидофосфорной кислоты (препарат 142). Эти данные были получены на основании изучения процента торможения опухолевого роста, который определялся непосредственно после окончания курса химиотерапии. Необходимо отметить, что на основании этих опытов нельзя ответить на следующие очень важные вопросы: 1) Торможение опухолевого роста, возникающего под действием испытуемых препаратов, носит временный или постоянный характер? 2) Какова продолжительность жизни больных животных, подвергшихся лечению указанными препаратами? 3) Можно ли эти химические препараты использовать в сочетании с лучевой терапией при опухолях? С

целью выяснения вышеперечисленных вопросов нами и была выполнена настоящая работа.

### Материал и методика

Исследования проводились на белых лабораторных крысах, которым перевивали саркому-45. На 5—6-й день после перевивки опухоли животные были разделены на четыре группы. 1-я контрольная, животные этой группы не подвергались лечению; 2-я группа животных подвергалась только химиотерапии препаратами 141 (первая подгруппа) и 142 — вторая; 3-я группа подвергалась только лучевому лечению; 4-я — сочетанному химио-лучевому лечению.

Токсичность и оптимальная терапевтическая доза испытуемых препаратов 141 и 142 были определены Б. Т. Гарибджаняном и Г. М. Степанином [2]. Нами была заимствована лечебная доза. Курс химиотерапии состоял из 9-кратного внутрибрюшинного введения препарата (один раз в день по 45—50 мг/кг веса животного). Химиопрепарат животным IV группы вводился за 10—15 мин до облучения. Облучение проводилось на установке РОКУС. Условия облучения: фокусное расстояние—75 см, местное поле 2×2 см ежедневно. В предварительных опытах разовая доза облучения была 400, а суммарная — 3600 рад. Но в дальнейшем дозы были в два раза уменьшены, ибо при сочетанной химио-лучевой терапии крысы погибали в процессе курса лечения. Процент торможения опухолевого роста определяли непосредственно и через 10 дней после окончания курса лечения.

В специальных опытах проводились наблюдения над течением опухолевой болезни, определялся процент выживаемости, а у погибших — продолжительности жизни. У животных всех групп исследовалась периферическая кровь и некоторые показатели неспецифического иммунитета (эти данные приводятся в отдельной статье).

Процент торможения темпа опухолевого роста и коэффициент прироста веса подопытного животного определяли по методике, описанной В. А. Черновым [4].

### Результаты и их обсуждение

Ближайшие результаты влияния соответствующей терапии на рост опухоли приводятся в табл. 1.

Из результатов, приведенных в табл. 1, видно, что во всех группах опытов под воздействием соответствующей терапии у крыс наблюдался высокий процент торможения темпа опухолевого роста. Однако по своему противоопухолевому действию испытуемые химиопрепараты уступают  $\gamma$ -лучам. Наибольший процент торможения темпа опухолевого роста отмечается в группе, где применялось сочетанное химио-лучевое лечение. Судя по проценту коэффициента прироста веса животных, можно отметить, что как облучение, так и химиопрепараты 141 и 142

Таблица 1

Процент торможения роста опухоли саркома-45 непосредственно после окончания курса лечения

Вид лечения	Количество животных	Торможение роста опухоли			Кп
		%	$P_1$	$P_2$	
Препарат 141	28	81	—	<0,05	+ 0,7
Препарат 142	15	70	—	<0,05	- 4,0
Лучевая терапия	41	85,5	>0,05	—	- 6,7
Препарат 141 + лучевая терапия	33	93	<0,05	<0,1	-16,0
Препарат 142 + лучевая терапия	15	92,5	0,05	>0,05	-11,0

Примечание.  $P_1$  — показатель достоверности различия по сравнению с группой, подвергшейся химиотерапии.  $P_2$  — показатель достоверности различия по сравнению с группой, подвергшейся лучевой терапии. Кп — коэффициент прироста веса.

токсично действуют на организм в целом. Наиболее токсично на организм действует сочетание препаратов 141 и 142 с облучением.

У определенной части подопытных крыс процент торможения темпа опухолевого роста вычисляли через 10 дней после окончания курса соответствующего лечения (табл. 2).

Таблица 2

Процент торможения роста опухоли штамма саркома-45 через 10 дней после окончания курса лечения

Вид лечения	Торможение роста опухоли			Кп
	%	$P_1$	$P_2$	
$\gamma$ -лучи	56,2	<0,05	—	+10,4
Препарат 141	80	—	<0,05	- 2,1
Препарат 142	77,5	—	<0,05	- 3
Сочетание препарата 141 с $\gamma$ -лучами	90,4	<0,05	<0,05	-25
Сочетание препарата 142 с $\gamma$ -лучами	91	<0,05	<0,05	+ 4,3

Эти данные показывают, что темп роста опухоли во всех группах отстает по сравнению с контрольной (нелеченной) группой. Однако, сравнивая эти данные с данными, представленными в табл. 1, можно отметить очень интересные факты: в группах, где проводилось сочетанное химио-лучевое лечение, процент торможения роста опухоли остается на высоком уровне, а в группе, где проводилась лучевая терапия, наоборот, процент торможения уменьшался.

Коэффициент прироста веса животных становится резко отрицательным в группе, где препарат 141 применялся в сочетании с лучевой

терапией. У животных этой группы развивается общее угнетение, взъерошенность волосяного покрова, животные плохо едят, наблюдается сильное истощение.

Интересные данные были получены в отношении выживаемости животных (табл. 3).

Таблица 3  
Выживаемость крыс с перевитой опухолью (саркома-45)  
при различных видах лечения

Группа животных	Колич. животных	30-дневные наблюдения после перевивки опухоли		60-дневные наблюдения после перевивки опухоли	
		живы	пали	живы	пали
Нелеченные (контр.)	40	23	8	13	27
Леченные препаратом 141	16	9	7	4	12
Леченные препаратом 142	20	18	2	8	12
Лучевая терапия	35	26	4	11	24
Леченные 141 + лучевая терапия	15	5	10	—	15
Леченные 142 + лучевая терапия	20	18	2	10	10

Оказалось, что падеж крыс раньше всего начинается в группах, где лечение проводилось препаратом 141, независимо от того, применялся ли он отдельно или в сочетании с лучевой терапией. Причем в последнем случае все подопытные животные пали в течение 35 дней. По данным 30-дневного наблюдения, сравнительно лучший терапевтический эффект наблюдался в группах, где применялся препарат 142 и лучевая терапия, а также их сочетание. По данным 60-дневного наблюдения, сравнительно лучший лечебный эффект получен в группе, где применялся препарат 142 в сочетании с лучевой терапией. Худший эффект получен в группе, где проводилось сочетанное лечение препаратом 141 и лучами. Поэтому препарат 141 не может быть применен в качестве противоопухолевого средства, особенно в сочетании с лучами.

Из полученных результатов видно, что препарат 142 заслуживает внимания в качестве противоопухолевого средства, особенно при сочетанном применении с  $\gamma$ -лучами, что подлежит дальнейшему всестороннему изучению.

Институт рентгенологии и онкологии МЗ Арм.ССР  
и Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Минджояна АН Арм.ССР

Поступила 30/XII 1975г.

Մ. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Բ. Թ. ԳԱՐԻԲԶՅԱՆ, Լ. Խ. ԲԱՐԽՈՒԴԱՐՅԱՆ,  
Ջ. Ե. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ, Ա. Գ. ԱԴԱՄՅԱՆ

ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆՁԻԼՊԻՐԻՄԻԳԻԼԱՄԻԴՈՖՈՍՖՈՐԱԹՔՎԱՅԻՆ  
ԴԻԷԹԻԼԵՆԻՄԻԳԱՅԻՆ ԽՄԲԻՑ 141 ԵՎ 142 ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ  
ՀԱԿԱՌՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՏԻՆ  
ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԱՄԱՏԵՂ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅԱՆ  
ՓՈՐՁԱՌԱՎԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է ՀՍՍՀ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված երկու նյութերի՝ 2,4-դիմեթիլ պիրիմիդիլ-5-պ-իզոպրոպոքսիբենզիլ-6-ամիդոֆոսֆորաթթվային դիէթիլենիմիդ (պրեպարատ 141) և 2,4-դիմեթիլ պիրիմիդիլ-5-պ-բուտոքսիբենզիլ-6-ամիդոֆոսֆորաթթվային դիէթիլենիմիդ (պրեպարատ 142) հակաուռուցքային ազդեցության և ճառագայթային բուժման համատեղ օգտագործման հնարավորությունը:

Սարկոմա—45 պատվաստված առնետների վրա կատարված փորձերի արդյունքներից պարզվել է հետևյալը՝

ա) 141 և 142 պրեպարատները օժտված են ուռուցքային աճն արգելակելու հատկությամբ:

բ) Ուռուցքի համատեղ բուժման համար 141 պրեպարատը պիտանի չէ, քանի որ նրա և իոնացնող ճառագայթների համատեղ օգտագործումը խիստ թունավորիչ ազդեցություն ունի օրգանիզմի վրա:

գ) Ուռուցքների քիմիա-ճառագայթային համատեղ բուժման նպատակով ուշադրության արժանի է 142 պրեպարատը: Ուռուցքը ճառագայթավորելուց անմիջապես առաջ այդ պրեպարատի ներարկումն առնետներին բարձրացնում է ճառագայթային բուժման արդյունավետությունը, առանց նկատելի թունավոր երևույթների առաջացման:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ароян А. А., Крамер М. С. Арм. хим. журнал, 1970, т. XXIII, 13, стр. 268.
2. Гарибджанян Б. Т., Степанян Г. М. Биологический журнал Армении, 1973, т. XXVI, 6, стр. 27.
3. Крамер М. С. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1971.
4. Чернов В. А. Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1971.