

15. Johnson E. H., Kirkwood T. B. Z., Stirling Y. et al. *Thromb. Haem.*, 1976, v. 35, p. 586—591.
16. Lee R. J., White P. D. *Am. J. Med. Sci.*, 1913, 145, 495.
17. Low J., Biggs J. C. *Thromb. Haemost.*, 1978, 40, 397.
18. Molinari M. L., Zoni G. *Haematologica* [Pavia], 1975, 60, 466.
19. Raby C., Vairel E. G. *Vie Med.*, 1966, 47, 167.
20. Raby C., Vairel E. G. *Rev. Sci. Med.*, 1967, 179, 103.
21. Sue T. K., Jaefues L. B., Yelland J. *Can. J. Physiol. pharmacol.*, 1976, 54, 613.
22. Thomas D. P., Sagar S., Stakamakis J. D. et al. *Thromb. Res.*, 1976, 9, 241.
23. Thomas D. P., Barrowcliffe T. M., Johnson E. A. *Scand. J. Haematol.*, 1980, 25, 36.
24. Toulemonde F., Kher A., Bertrand H. *Cahiers Med.*, Lyon, 1974, 50, 1983.

УДК 616.155.392—085.28—0.92.9

С. А. МАКАРЯН, Т. Г. ЛОБОВА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА НА МОДЕЛИ ЛИМФОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ α -1210 ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ПРОГРАММЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Представлены результаты экспериментов на мышах-гибридах ВДФ₁ с переливаемым лейкозом α -1210, показавшие возможность повышения противоопухолевой эффективности при применении препаратов платины в низких неэффективных дозах в сочетании с фторафуром и циклофосфаном.

В настоящее время с целью повышения терапевтического эффекта в онкологической практике используются препараты платины в высоких дозах при одновременном применении разных химических соединений, снижающих нефротоксичность [1, 4, 5]. Одновременно ведутся поиски других методов, повышающих избирательность действия препаратов платины. Мы попытались повысить противоопухолевую эффективность применения низких доз цис-диамминдихлорплатины (ДДП) путем сочетанного применения ее с известными противоопухолевыми препаратами фторафуром (ФТ) и циклофосфаном (ЦФ). Токсичность и эффективность трехкомпонентной комбинации ФТ+ДДП+ЦФ ранее не оценивались ни в эксперименте, ни в клинике.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 149 мышах-гибридах ВДФ₁ с внутрибрюшинно переливаемым лейкозом α -1210. Лечение начинали через 48 часов после переливки 10^6 опухолевых клеток. Противоопухолевую эффективность оценивали по общепринятому критерию—увеличению продолжительности жизни (УПЖ) мышей в процентах к нелеченым (контроль) и летальной токсичности. Контрольные и опытные группы сформированы из 6—8 мышей. ФТ применяли подкожно, ДДП и ЦФ—внутрибрюшинно. ФТ и ДДП вводили мышам трехкратно на 1, 5, 9-й дни, ЦФ—двукратно на 1 и 5-й дни.

Продолжительность жизни мышей-гибридов ВД_F₁ с лейкозом α-1210 после лечения ДДП, ФТ и ЦФ в разных дозах при совместном и раздельном применении

Группы животных	Доза, мг/кг × число введений			УПЖ, %
	ДДП	ФТ	ЦФ	
1	2,7×3	—	—	69
2	1,35×3	—	—	35
3	0,7×3	—	—	10
4	—	500×3	—	107
5	—	250×3	—	31
6	—	125×3	—	33
7	—	—	50×2	67
8	2,7×3	—	50×2	143
9	0,7×3	250×3	50×2	150
10	—	250×3	50×2	100
11	0,7×3	—	50×2	100
12	1,35×3	250×3	50×2	157*
13	2,7×3	250×3	50×2	179*
14	0,7×3	250×3	—	33
15	2,7×3	250×3	—	107
16	2,7×3	125×3	—	69
17	2,7×3	125×3	50×2	107
18	1,35×3	125×3	25×2	93
19	0,7×3	125×3	25×2	50

Примечание. *—2 из 6 мышей в каждой группе погибли от летальной токсичности.

Результаты и обсуждение

В таблице показана суммация противоопухолевого эффекта после лечения мышей комбинацией ДДП с ЦФ (группы 1, 7, 8). Так ДДП, примененный в дозе, равной и меньшей МПД, 2,7 мг/кг×3 и ЦФ в дозе, составляющей 1/2 МПД, 50 мг/кг×2 при раздельном и совместном применении привели к УПЖ на 69, 67 и 143% соответственно. Эти данные согласуются с результатами клинических наблюдений [2, 3]. Введение в эту комбинацию третьего компонента—ФТ в дозе, составляющей 1/2 МПД, дало возможность уменьшить почти в 4 раза дозу ДДП, а противоопухолевый эффект сохранить на том же высоком уровне—УПЖ 150% (гр. 9). Таким образом, ДДП в низкой (1/4 МПД) терапевтически неэффективной дозе потенцировала противоопухолевое действие двухкомпонентной комбинации ФТ+ЦФ и ЦФ (гр. 3, 9, 11). Увеличение дозы ДДП приводило лишь к усилению летальной токсичности (гр. 12, 13). Снижение доз ФТ и ЦФ вдвое вызвало уменьшение противоопухолевой эффективности втрое (гр. 19). Значение ФТ состоит в том, что он потенцирует терапевтическую активность обоих компонентов ДДП и ЦФ (гр. 10, 15). Экспериментальное изу-

чение трехкомпонентной комбинации ДДП+ФТ+ЦФ будет продолжено.

Таким образом, в опытах на мышах-гибридах α -1210 нами выявлена возможность повышения противоопухолевой активности при использовании цис-диамминодихлорплатины в низкой ($1/4$ МПД) неэффективной дозе в сочетании с ФТ и ЦФ.

ВОНЦ

Поступила 25/XII 1987 г.

Ս. Ա. ՄԱԿԱՐԻԱՆ, Տ. Գ. ԼՈԲՈՎԱ

ՀԱՎԱՌՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԿՈՄԲԻՆԱԾՎԱԾ ՔԻՄԻՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԵՌԱՐԱՆԱԴՐԱՄԱՍՍՍՈՅԻՆ ՄՐԱԳՐԻ ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄՇԱԿՈՒՄԸ ԼԻՄՖՈՒԴ ԼԵՅԿԵՄԻԱ-Լ-1210 ՄՈՒԵԼԻ ՎՐԱ

Փորձնական BDF₁ հիբրիդ մկներին ներորովայնային Լ-1210 լեյկոզով պատվաստելուց հետո մշակվել են հայտնի հակառուցքային դեղորայքների՝ ֆթորուդոսիլինի, ցիկլոֆոսֆանի և ցիսդիքլորդիամինոպլատինի համադրածակցության ռեժիմ, որի ժամանակ առաջանում է թերապևտիկ սիներգիզմ, ավելացնելով տոքսիկ մահացությունը:

Նշված հակառուցքային քիմիոթերապիայի եռաբաղադրամասային ծրագրի մշակումը հնարավորություն է տալիս օգտագործելու ցիսդիամինոպլատինը, ոչ էֆեկտիվ, $1/4$ ցածր օգտագործվող դոզաներով:

S. A. MAKARIAN, T. G. LOBOVA

ON THE MODEL OF LYMPHOID LEUKEMIA. L-1210 THE EXPERIMENTAL ELABORATION OF THE THREE-COMPONENT PROGRAM OF COMBINED CHEMOTHERAPY OF TUMORS

In experiments on hybridic mice BDF₁ with intraperitoneally inoculated leukosis L-1210 the regimen of the combination of traditionally used antitumoral preparations phluorafur, cytoxan, DDP, which results in therapeutic synergism without parallel increase of the lethal toxicity. The worked out three-component program of chemotherapy of tumors is characterized by the use of low doses of DDP.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Blumenreich M. S., Woodcock T. M. et al. Cancer, 1-85, 55, 5, 1118.
2. Israel L., Aguilera Z., Breau Z. L. Am. J. Clin. Oncol., 1983, 6(1), 85.
3. Giannattasto M. R., Rizzi P. et al. Eur. J. gynaecol. Oncol., 1983, 4(1), 41.
4. Orols R. F., Osschega Y., Myers G. E. et al J. Clin. Oncol., 1985, 3, 1246.
5. Phillip A. D., Eurtigue D., Reter R. V. et al. Cancer Treatment Reports, 1986, 70, 10, 1229.