

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
НЕКОТОРЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. К. НЕРСЕСЯН, В. И. ЗИЛЬФЯН, В. А. КЭМКУМАДЖИАН

ОНЦ им. В. А. Фанарджяна МЗ Армении, Ереван

*Препараты противоопухолевые—хромосомные aberrации*

При лечении злокачественных новообразований применяется большое количество препаратов, относящихся к различным группам химических соединений [4]. Важное место среди них занимают алкилирующие агенты и антибиотики антрациклинового ряда. В литературе имеется большое количество данных о кластогенном действии некоторых из этих соединений, но они получены на разных биологических объектах с использованием разных доз препаратов [2, 5]. Это затрудняет сравнение их цитогенетической активности. В настоящем сообщении представлены результаты изучения кластогенной активности 14 противоопухолевых препаратов на клетках костного мозга крысы.

*Материал и методика.* Эксперименты проведены на 80 крысах-самцах линии Вистар (Паракевский питомник, Армения) массой 110 г. Исследовали кластогенную активность 10 алкилирующих препаратов и 4 антибиотиков антрациклинового ряда. Среди алкилатов было 4 производных хлорэтиламинов—ЦФ, ЭХ, СЛ и ДН (Гедон Рихтер, Венгрия), 2 производных этиленов—ТТ и ДД—относились к различным группам химических соединений—МММ, МН, СБ и ЦМБ (Слофа, ЧСФР). Исследовались следующие антибиотики—АБ и ФР (оба производства фирмы Фармиталия Карло Эрба, Италия), АК—(Лейрас, Финляндия) и АКР. АК и АКР коммерческие названия аклациномина; А. Кластогенная активность ДД, АН, ФР, АК и АКР была определена впервые. Эти препараты находились на стадии клинической апробации в ОНЦ им. В. А. Фанарджяна. Препараты, рядом с которыми не указана фирма, были произведены в СССР. Все препараты растворили в дистиллированной воде и вводили крысам однократно интубирующе в дозах эквивалентных 1/5 от LD<sub>50</sub>. В каждой экспериментальной группе было по 5 крыс, в контрольной (для изучения спонтанного уровня ХА) им вводили дистиллированную воду—растворитель мутагена—10. Хромосомные препараты из костного мозга крыс готовили через 26 ч после введения препаратов и через 2 ч после введения колхицина (1 мг/кг), как это описывалось ранее [3]. Этот интервал времени выбран на основании данных о максимальном выходе ХА у крыс именно через 24 ч после введения мутагена [2]. От каждой крысы изучали по 100 метафаз, от каждой экспериментальной группы—по

Сокращения: ЦФ—циклофосфан, СЛ—саркозин, ДН—дегранол, ЭХ—эпихин, ТТ—тиоТЭФ, ДД—диоксидит, МММ—метилнитрозомочевина, АН—арабиноз, СБ—эпиробристин, ЦМБ—цитембена, АБ—адрибластин, ФР—фарморубинин, АК—аклаккур, АКР—акларубинин, ХА—хромосомные aberrации.

500, всего изучено 8000 метафаз. Статистическая обработка проведена с применением критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Результаты экспериментов представлены в таблице. Видно, что все исследованные препараты достоверно увеличивают количество aberrантных метафаз в клетках костного мозга крысы по сравнению с контролем, составляющим  $0,8 \pm 0,2\%$ . Кластогенную активность мутагенов можно с легкостью сравнить, так как все препараты вводились крысам в дозах 1/5 от LD<sub>50</sub>. Наиболее сильными кластогенами оказались алкилирующие агенты хлорэтиламинового и этилениминового ряда, которые повышали уровень aberrантных клеток до 30 и более процентов. Самым сильным мутагеном среди изученных препаратов оказался ЦФ, индуцирующий  $44,6 \pm 0,9\%$  aberrантных метафаз. 5 препаратов (СЛ, ДН, ЭХ, ГТ и ДД) обладали практически одинаковой кластогенной активностью и индуцировали около 30% aberrантных метафаз. Следует отметить, что спектр хромосомных aberrаций при действии всех 6 препаратов сходен—50—60% от общего числа нарушений составляли хроматидные разрывы, 15—25% aberrации обменного типа. Остальную часть составляли хромосомные разрывы метафазы с множественными нарушениями хромосом (n=10) и акроматинные пробелы (гепы).

4 алкилирующих препарата, относящихся к различным группам химических соединений, обладали слабой, по сравнению с указанными выше алкилатами, цитогенетической активностью (7,8—14,8%). Эти препараты не вызвали образования метафаз с множественными нарушениями хромосом.

*Цитогенетические нарушения, индуцируемые в клетках костного мозга крысы 14 противоопухолевыми препаратами.*

Препарат	Доза, мг/кг	Кол-во aberrантных клеток, %	Число нарушений на 100 клеток				
			разрывы		обмены	метафазы с множественными нарушениями	гепы
			одиночные	сложные			
ЦФ	30	$44,6 \pm 0,9$	69,2	6,8	28	4,2	12
ЭХ	0,4	$28,8 \pm 1,2$	33,8	2,8	10,2	10,2	12
СЛ	3	$34,2 \pm 1,0$	58,2	7,8	14	2,6	7,8
ДН	16	$30,8 \pm 1,4$	40,2	6,8	18,6	2,8	6,2
ГТ	1,7	$32,8 \pm 1,0$	48,8	10,6	22,4	4,2	8,6
ДД	1,2	$30,2 \pm 0,9$	56,8	14,6	19,1	2,0	9,2
МНМ	30	$12,0 \pm 0,9$	16,2	0,6	3,0	—	0,8
АН	50	$7,5 \pm 1,1$	8,2	—	0,2	—	—
СБ	160	$14,8 \pm 0,8$	15,2	—	0,4	—	0,2
ЦМР	31	$8,2 \pm 0,8$	8,2	—	—	—	—
АБ	1,4	$22,5 \pm 0,6$	24	2	1,4	—	1,2
ФР	3	$18,7 \pm 0,8$	20	1	—	—	0,6
АК	6	$5,8 \pm 0,9$	5,8	—	—	—	—
АКР	6	$7,2 \pm 0,6$	7,2	—	—	—	—
Контроль		$0,8 \pm 0,2$	0,4	—	—	—	—

Среди антрациклиновых антибиотиков самым сильным кластогенным агентом был АБ (22,5% aberrантных клеток) и ФР, его производное, менее токсичный, почти в 2 раза, индуцировал в эквитоксический дозе почти равное с АБ количество aberrантных метафаз, АК и АКР обладали одинаковой кластогенной активностью, которая была ниже, чем у АБ и ФР.

Согласно классификации, предложенной Бочковым и Чеботаревым [1], мутагены, повышающие уровень спонтанного мутирования до 10 раз, считаются слабыми, от 10 до 25 раз—средними, больше 25 раз—сильными. В соответствии с этим ЦФ, ЭХ, ДН, СЛ, ГТ, ДД и АБ относятся к сильным мутагенам, МНМ, АН, СБ и ФР—к средним, ЦМБ, АК и АКР—к слабым. По кластогенному потенциалу исследованные препараты можно расположить в следующий убывающий ряд: ЦФ, СЛ, ГТ, ДН, ДД, ЭХ, АБ, ФР, СБ, МНМ, АН, ЦМБ, АКР, АК.

Таким образом, все 14 исследованных препаратов являются кластогенами, 7 из них—сильные мутагены (все производные хлорэтиламины и этиламины, а также антибиотик АБ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. Г., Чеботарев А. Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М., 1989.
2. Курлов О. В., Койфман Э. К. В кн. Биологическое действие психотропических препаратов. 5, 98, Томск, 1973.
3. Нерсисян А. К. Экспериментальная онкология, 7, 1, 38, 1985.
4. Противоопухолевая химиотерапия (Под ред. Н. Н. Перельмановой), 208, М., 1986.
5. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of humans. Supplement 6, Lyon, 1987.

Получило 14/II 1991 г.

Биол. журн. Армении, № 2 (44), 1991

УДК 612.014.15:612.886+612.858

## ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИИ НА СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВЫЗВАННЫЕ ОТВЕТЫ КОРЫ ПРИ ДУВУСТОРОННЕЙ ЛАБИРИНТЭКТОМИИ

С. Г. СААКЯН

Ереванский государственный университет,  
кафедра физиологии человека и животных

*Вибрация—вызванные ответы—двусторонняя лабиринтэктомия*

В литературе отсутствуют данные о роли лабиринтов в механизме изменений специфических и неспецифических вызванных ответов коры при вибрации. В настоящем сообщении приводятся результаты изучения влияния вибрации на вестибуло-, ретикуло-корковую систему интеграции в условиях двусторонней лабиринтэктомии.

Сокращения: ВК—вестибуло-корковые; РК—ретикуло-корковые; ВО—вызванные ответы; ЛВЯ—латеральное вестибулярное ядро; ВП—вестибулярное поле; ССК—смагосенсорная кора; МК—моторная кора; ДЛ—двусторонняя лабиринтэктомия; ЛП—латентный период.