

ВЛИЯНИЕ ДИМЕФОСФОНА НА МИЭЛОТОКСИЧЕСКИЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

И. С. Мокринская, И. А. Студенцова, Р. Х. Хафизьянова,
Н. Н. Новожилова, Л. Н. Залялютдинова, С. З. Сафина, Ф. Ш. Ахметзянов

Кафедра фармакологии (зав.—проф. Р. С. Гараев), курс онкологии (зав.—доц. Ф. Ш. Ахметзянов) Казанского медицинского университета

В настоящей работе приведены результаты изучения влияния димефосфона в сочетании с циклофосфаном на гематологические показатели животных-опухоленосителей, а также в сочетании с полихимиотерапией у больных со злокачественными новообразованиями.

Экспериментальная часть работы выполнена на 50 крысах с перевитой асцитной опухолью яичника. Через сутки после перевивки опухоли животные были разделены на группы по 10 особей в каждой. Крысам контрольной группы вводили внутривенно дистиллированную воду, 1-й опытной — димефосфон в желудок в дозе 200 мг/кг, 2-й — циклофосфан внутривенно в дозе 10 мг/кг, 3-й — циклофосфан и димефосфон в тех же дозах. Препараты вводили ежедневно в течение 9 дней. Интактные животные взяты для сопоставления показателей.

До перевивки опухоли и в конце курсов лечения у крыс определяли в периферической крови содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, цветовой показатель, общее число лейкоцитов и лейкограмму. Общее количество ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости крыс устанавливали методом Жерара.

Через сутки после завершения курсов лечения животных декантировали под легким эфирным наркозом, определяли объем асцитической жидкости с подсчетом процента торможения роста опухоли, выделяли бедренные кости для подсчета ядросодержащих клеток костного мозга. Вычисляли коэффициент прироста (КП) массы подопытных животных.

На 10-е сутки после перевивки опухоли у контрольных крыс было в среднем $28,4 \pm 2,5$ мл асцитической жидкости. У них выявлено увеличение как общего числа лейкоцитов (на 92,4%), так и числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Уровень гемоглобина был снижен на 49,3%, отмечена тенденция к уменьшению содержания эритроцитов. Количество ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости возросло на 44,4% по сравнению с таковым у интактных крыс (табл. 1).

У животных, которым вводили димефосфон, было в среднем по $12,6 \pm 7,1$ мл асцита; разница с контролем составила 55,3% ($P=0,06$). Наблюдалось нормализующее влияние на число лейкоцитов палочкоядерных нейтрофилов и уровень гемоглобина (табл. 2).

Циклофосфан сократил объем асцитической жидкости до $7,3 \pm 2,3$ мл и замедлил развитие опухоли на 74,1% ($P<0,001$). Уменьшилось как общее число лейкоцитов (на 75,3%), так и количество всех их видов, преимущественно лимфоцитов (на 88,8%) и моноцитов (на 85,8%), а также тромбоцитов (на 55,9%), ядросодержащих клеток костного мозга (на 38,3%), эритроцитов (на 36,5%), уровень гемоглобина (на 13,7%). Цветовой показатель повысился на 37,7% (табл. 1).

Сочетанное применение димефосфона и циклофосфана приводило к отчетливому сдвигу изучаемых гематологических показателей в сторону нормализации. Содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, цветовой показатель практически не изменились в сравнении с исходным уровнем. Лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов оказалось больше, чем после введения одного циклофосфана (соответственно на 132%, 127% и 116%).

Инъекции циклофосфана вызвали снижение КП до —3,73; под действием димефосфона он был значительно меньше (—0,58).

Результаты экспериментальных исследований, выявивших гематопротекторное действие димефосфона при интоксикации антибластомными алкилирующими цитостатиками, послужили основанием для клинического изучения этого эффекта.

На базе Казанского городского онкологического диспансера проведена оценка димефосфона как корректора лейкопенического эффекта цитостатической терапии злокачественных новообразований. Под наблюдением находились больные (32 чел.) раком молочной железы III—IV ст. ($T_3N_1M_0$ — $T_4N_2M_{1-2}$), которым была проведе-

Влияние циклофосфана и его сочетания с димефосфоном на гематологические показатели крыс с перевитой опухолью яичника

Гематологические показатели	В контроле			У леченных циклофосфаном			У леченных циклофосфаном+димефосфоном		
	исходный уровень М ₁	на 9-е сутки М ₂	% к исходному уровню	исходный уровень М ₁	на 9-е сутки М ₂	% к исходному уровню	исходный уровень М ₁	на 9-е сутки М ₂	% к исходному уровню
Эритроциты, ·10 ¹² в 1 л	6,74	3,93	58,3	7,72	4,90	63,5*	7,62	7,03	92,3
Гемоглобин, ммоль/л	2,09	1,06	50,7*	2,12	1,83	86,3*	2,09	2,09	109,9
Цв. показатель	0,61	0,63	103,3	0,53	0,73	137,7*	0,53	0,58	109,4
Лейкоциты, ·10 ⁹ в 1 л	10,76	20,70	192,4*	10,99	2,72	24,7*	11,82	6,31	53,4*
Тромбоциты, ·10 ⁹ в 1 л	921,30	954,10	103,5	1865,6	822,2	44,1*	1598,7	1268,5	79,3
Лейкограмма, ·10 ⁹ в 1 л									
Палочкоядерные	0,376	1,333	354,5	0,440	0,118	26,8	0,309	0,332	107,4
Сегментоядерные	3,229	12,304	381,0*	4,528	1,559	34,4*	2,695	3,750	139,2
Лимфоциты	6,714	8,206	122,2	7,858	0,879	11,2*	8,422	2,001	23,7*
Моноциты	0,243	0,464	190,9	0,416	0,059	14,2*	0,813	0,128	69,9
Эозинофилы	0,196	0,326	166,3	0,270	0,103	38,2	0,215	0,101	47,0
Общее число ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости	интактных 284,5±±47,8	контрольные 411±±23,97	% к уровню интактных 144,4*	% к контролю 61,7*	253,6±±26,1	% к уровню интактных 89,1	% к контролю 80,7*	331,8±±21,5	% к уровню интактных 116,6

. P=0,10; * P<0,01—0,05; * P<0,001—0,008.

Таблица 2

Влияние димефосфона на показатели крыс с перевитой опухолью яичника

Показатели	Исходный уровень М ₁	На 9-е сутки М ₂	% к исходному уровню	P
Эритроциты, ·10 ¹² в 1 л	7,44	5,94	79,8	<0,01
Гемоглобин, ммоль/л	2,04	1,93	94,6	>0,1
Цв. показатель	0,55	0,63	114,5	>0,1
Лейкоциты, ·10 ⁹ в 1 л	11,85	13,96	117,8	>0,1
Тромбоциты, ·10 ⁹ в 1 л	1901,7	1289,2	67,8	>0,1
Число ядросодержащих клеток костного мозга бедренной кости	у интактных 284,5±±47,8	490,4±±24	% к уровню интактных 172,2	<0,004
			% к контролю 119,	>0,1

на полихимиотерапия по схеме Купера, а для защиты гемопоэза — традиционная лекарственная фоновая терапия (лейкоген или метилурацил, витамины В₁, В₆, С, гемостимулин, внутривенные инъекции глюкозы). Больные были разделены на 2 группы. 14 пациентам основной группы, кроме традиционной фоновой терапии, дополнительно назначен 15% раствор димефосфона по 1 десертной ложке внутрь три раза в день в течение 10 дней. 18 больным контрольной группы была проведена только традиционная фоновая терапия. До начала лечения и

после его завершения на 10-е сутки у всех больных определены общее число лейкоцитов и лейкограмма. У больных контрольной группы после завершения полихимиотерапии количество лейкоцитов уменьшилось на 33,4% (до лечения — 5,6·10⁹ в 1 л, после — 3,739·10⁹ в 1 л; P<0,003), лимфоцитов — на 38,5% (до лечения — 1,381·10⁹ в 1 л, после — 0,85·10⁹ в 1 л; P<0,001). У больных, получивших дополнительно димефосфон, разницы в сравнении с исходным уровнем лейкоцитов и лимфоцитов не отмечено — соответственно 5,2·10⁹ в 1 л и 5,65·10⁹ в 1 л; 1,527·10⁹ в 1 л и 1,573·10⁹ в 1 л. Кроме того, у них улучшилось самочувствие, сон, значительно уменьшилась тошнота.

Таким образом, димефосфон не снижает противоопухольевую активность циклофосфана, но уменьшает его токсическое действие на продукцию лейкоцитов, тромбоцитов, ядросодержащих клеток костного мозга и эритропоэз, проявляя адаптогенный характер действия независимо от направленности отклонения от показателей интактных животных. Клинические наблюдения подтвердили способность димефосфона предупреждать лейко- и лимфопению при полихимиотерапии по Куперу. Следовательно, он может быть использован как эффективное лекарственное средство для коррекции гематотоксических эффектов при химиотерапии злокачественных новообразований.