

УДК 612.112.94:612.014.482.4:615.778.71

ФИЗИОЛОГИЯ

Л. Б. БЕРЛИН

**ВЛИЯНИЕ ЦИСТАМИНА НА ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ
ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА
ПРИ МЕСТНОМ ФРАКЦИОНИРОВАННОМ ГАММА-ОБЛУЧЕНИИ**

(Представлено академиком Е. М. Крепом 27 X 1969)

В последние годы показано защитное влияние сульфгидрильных соединений на хромосомы клеток растений (^{1, 2}), насекомых (³), а также генетический аппарат клеток млекопитающих и человека, облученных *in vitro* (⁴⁻⁸). Имеются единичные сообщения о защите этими соединениями хромосом клеток млекопитающих, облученных *in vivo* (^{9, 10}). Сведения о влиянии радиопротекторов на хромосомы человека при общем и местном одно- и многократном облучении в доступной литературе отсутствуют. Изучение защитного влияния химических соединений тем более важно, что хорошо известны повреждения хромосом, возникающие при лучевой терапии (¹¹⁻¹⁴).

Влияние цистаминна на частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови изучено у 36 онкологических больных — женщин в возрасте от 34 до 73 лет, которым после экстирпации матки с придатками по поводу злокачественных новообразований назначали курс телегамматерапии. Больных облучали ежедневно на аппарате ЛУЧ-1 гамма-лучами с расстояния 75 см на два поля размером 6 × 14 см, чередуя через день облучение двух позадиплошных и двух крестцовых полей. Мощность дозы 50 рад/мин. В течение одного сеанса больные получали ~500 рад. За 1 час до лечения часть больных принимала 0,8 г цистаминна в таблетках, больные, не получавшие цистамин, служили контролем. Через 12—24 часа после 1, 3, 5—6, 10—11 и 16—17 сеансов облучения брали 10 мл венозной крови и культивировали лейкоциты по общепринятой методике (¹⁵) в среде Игла на растворе Эрла с глутаминовой кислотой и фитогемагглютинином Wellcome (⁶). Материал фиксировали через 50—52 часа после посева, когда большинство делящихся клеток находилось в стадии митоза. Колонии вводили в суспензию за 3 часа до фиксации. Способ приготовления препаратов и методические подходы к анализу метафазных хромосом человека описаны в сообщении (⁶). Статистическая обработка показала однородность полученных данных внутри каждой группы больных, поэтому результаты подсчетов хромосомных aberrаций у отдельных больных приводятся вместе.

Как видно из табл. 1, у необлученных больных имеется 1,5% клеток с aberrациями. После однократного местного облучения в дозе 500 рад количество клеток с aberrациями возрастает до 2,7%, а у больных, принимавших перед облучением цистамин, достигает лишь 1,6% ($p < 0,001$). После 3, 5—6, 10—11 и 16—17 сеансов облучения наблюдается зависимость выхода клеток с aberrациями, приближающаяся к линейной. Это совпадает с имеющимися данными, полученными при местном фракционированном рентгеновском облучении (^{16, 17}). Количество клеток с aberrациями у больных, принимавших перед каждым облучением цистамин, достоверно отличается от числа aberrантных клеток у больных, которые этого препарата не получали (табл. 1). Защитное влияние цистаминна отчетливо выступает при сопоставлении количества свободных парных

ацентрических фрагментов и дицентрических хромосом, являющихся наиболее частыми типами хромосомных повреждений, а также общего числа aberrаций и разрывов. Количество клеток с aberrациями и суммарное число aberrаций и разрывов под влиянием цистамина уменьшается при разных суммарных дозах облучения от 1,6 до 2,3 раза.

Что касается числа анеуплоидных клеток и количества клеток с хроматидными aberrациями, то ни при каких дозах фракционированного гамма-облучения у больных, получавших и не получавших цистамин, не получено достоверных отличий.

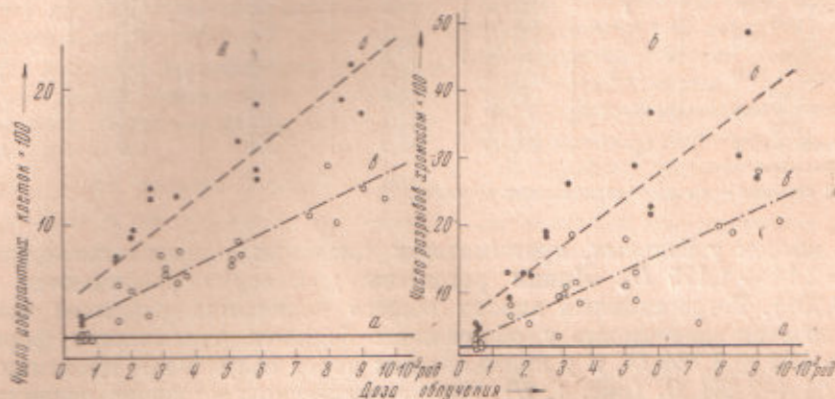


Рис. 1. Зависимость числа aberrантных клеток (А) и общего количества разрывов хромосом (В) от суммарной дозы местного фракционированного гамма-облучения. а — необлученный контроль; б — облучение, в — цистамин + облучение

Эффект цистамина сказывается не только в уменьшении общего количества разрывов хромосом в клетках, но и в снижении числа более тяжело поврежденных клеток, т. е. содержащих не один, а два, три и более разрыва. Особенно четко это видно после 5—6 и 10—11 сеансов гамма-облучения (табл. 2).

Таблица 1

Количество хромосомных aberrаций при разных дозах местного гамма-облучения (в процентах к общему числу клеток)

Доза (рады), протектор	Всего клеток*	Клеток с aberrациями		Свободных фрагментов	Занятых фрагментов	Интерстициальных делений	Кольца		Дицентриков	Перестроенных хромосом	Всего aberrаций	Всего разрывов
		%	p				ацентрических	центрических				
Необлученный контроль	463 (5)	1,5		1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	1,5
500	670 (4)	2,7		3,3	0,2	0,2	0,0	0,0	0,4	0,0	3,8	4,3
Цистамин + 520	1027 (5)	1,6	<0,001	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	1,7
1800	446 (4)	8,3		7,0	0,7	0,9	0,0	0,2	0,7	0,2	9,2	11,7
Цистамин + 1900	400 (4)	4,2	<0,05	3,7	1,2	0,0	0,0	0,2	1,0	0,0	5,0	6,2
2800	700 (3)	12,6		9,1	4,4	0,9	0,0	0,3	4,4	0,1	15,0	20,6
Цистамин + 3200	1142 (6)	7,9	<0,001	6,3	1,3	0,5	0,0	0,2	1,8	0,0	8,7	11,1
5500	952 (4)	15,5		12,8	4,6	0,6	0,0	0,3	5,6	0,6	19,0	28,4
Цистамин + 5300	507 (4)	8,3	<0,001	6,1	1,6	0,4	0,4	0,0	2,2	0,0	9,1	12,0
8700	690 (3)	19,6		16,8	5,7	0,7	0,3	0,7	6,3	0,6	25,0	33,9
Цистамин + 8500	634 (5)	11,5	<0,001	10,3	3,6	0,9	0,0	0,0	4,0	0,0	15,6	15,0

* В скобках — число обследованных больных.

При регрессионном анализе числа aberrантных клеток дозовая зависимость у больных, не получавших цистамина, описывается формулой $Y_i = 4,17 + 1,938 D_i$ * (рис. 1, А). Дозовая зависимость числа aberrант-

* D_i — доза облучения больных, деленная на 10^3 .

Число клеток с хромосомными разрывами после местного гамма-облучения

Доза (рады), протектор	Число сеансов гамма-облучения	Всего проанализировано клеток *	Число клеток (в процентах)			
			без разрывов	с 1 разрывом	с 2 разрывами	с 3 и более разрывами
Необлученный контроль	0	453 (5)	98,5	1,5	0,0	0,0
500		670 (4)	97,5	1,1	1,0	0,4
Цистамин + 500	1	1027 (5)	98,5	1,4	0,1	0,0
1800		446 (4)	92,0	5,3	2,3	0,4
Цистамин + 1900	3	400 (4)	96,0	2,7	1,1	0,2
2800		700 (3)	87,4	6,5	4,7	1,4
Цистамин + 3200	5-6	1142 (5)	93,0	5,0	1,7	0,3
5500		952 (4)	84,5	7,6	5,8	2,1
Цистамин + 5200	10-11	597 (4)	91,7	5,2	2,2	0,9
8700		680 (3)	81,0	10,2	6,2	2,6
Цистамин + 8500	16-17	634 (5)	88,3	5,8	4,5	1,4

* В скобках — число обследованных больных.

ных клеток у больных, принимавших цистамин, описывается формулой $Y_i = 2,14 + 1,175 D_i$. Линии регрессии достоверно различаются ($p < 0,001$). Регрессионный анализ общего количества разрывов показал, что дозовая зависимость у облученных больных описывается формулой $Y_i = 4,95 \pm 3,734 D_i$, а у принимавших перед облучением цистамин $Y_i = 1,61 + 2,261 D_i$ (рис. 1, Б). Линии регрессии достоверно различаются. Как видно из результатов регрессионного анализа, под влиянием приема цистамин перед облучением примерно вдвое уменьшается количество клеток с хромосомными абберациями и общее число разрывов хромосом.

Не обнаружено мутагенного влияния цистамин у трех лиц, получавших этот препарат ежедневно в дозе 0,8 г и обследованных через 1,5 и 12 суток. Прием цистамин в дозе 0,8 г после облучения тремя больными не повлиял на число хромосомных аббераций, подсчитанных на 1 и 6 сутки. Можно считать, что для уменьшения количества хромосомных аббераций имеет значение только профилактический прием цистамин.

Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова
Ленинград

Поступило
18 X 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ K. Mikaelson, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 40, 171 (1954). ² A. Barthelmeß, H. Huber, H. Fürst, Strahlentherapie, 136, 116 (1968). ³ J. P. Chaudhuri, Strahlentherapie, 135, 250 (1968). ⁴ Н. П. Дубинин, Л. Г. Дубинина, В. А. Тарасов, Генетика, № 5, 68 (1965). ⁵ З. А. Джемилев, А. Д. Перепелкина, М. Г. Мачавариани, Генетика, № 9, 91 (1967). ⁶ Л. Б. Берлин, ДАН, 180, 985 (1968). ⁷ Y. A. E. Bick, W. D. Jackson, Nature, 217, 479 (1968). ⁸ C. Warren, K. Sinclair, Science, 159, 442 (1968). ⁹ F. Westphal, U. Hagen, Strahlentherapie, 132, 284 (1967). ¹⁰ J. P. Chaudhuri, H. Langendorff, Intern. J. Rad. Biol., 14, 463 (1968). ¹¹ M. Lindgren, C. Norrid, Hereditas (Lund), 48, 688 (1962). ¹² R. E. Millard, Cytogenetics, 4, 277 (1965). ¹³ M. Bauchinger, Strahlentherapie, 135, 553 (1968). ¹⁴ Л. Б. Берлин, ДАН, 186, 218 (1969). ¹⁵ P. S. Moorhead, P. C. Nowell et al., Exp. Cell. Res., 20, 613 (1960). ¹⁶ K. E. Buckton, A. O. Langlands et al., In: Human Radiation Cytogenetics, Amsterdam, 1967. ¹⁷ P. Fischer, E. Golob et al., Radiation Res., 29, 505 (1966).