

А. Д. СМЕРНОВ

**О МОДИФИЦИРУЮЩЕМ ВЛИЯНИИ ЦИСТАМИНА
ПРИ НЕКОТОРЫХ МУТАГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ
НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

(Представлено академиком Е. М. Крепом 22 X 1970)

Применение в онкологической клинике лучистой энергии и алкилирующих соединений направлено на прекращение роста и ликвидацию малигнизированной опухоли (¹⁻³). Их воздействие проявляется главным образом в повреждении клеток опухолевой ткани в результате нарушения генетических структур ядра (мутагенный эффект) (⁴⁻⁷). Однако повреждение не только клеток малигнизированных, но и нормальных тканей с высоким пролиферативным пулом, в первую очередь, кроветворных, приводит нередко к нарастающей лейкопенической реакции (⁸⁻¹¹). Для предупреждения осложнений, особенно со стороны системы кроветворения, предпринимаются попытки экспериментального и теоретического обоснования применения некоторых протекторов в онкологической клинике. К ним предъявляются требования оказывать защиту кроветворных тканей от повреждающего воздействия, не снижая терапевтического эффекта облучения или химиотерапевтического лечения (¹²⁻¹⁴). В доступной литературе отсутствуют работы по исследованию модифицирующего влияния химических протекторов на генетические структуры клеток костного мозга людей, у которых в зону облучения непосредственно попал костный мозг или которые подвергались общему лечению цитостатиками. Решение этого вопроса актуально и имеет как практическое, так и теоретическое значение.

Настоящее исследование посвящено изучению модифицирующего влияния радиопротектора — цистамина, относящегося к серусодержащим соединениям, на частоту и развитие структурных перестроек хромосом в клетках костного мозга людей при локальном рентгеновском облучении или химиотерапевтическом лечении.

В стационарных условиях проведено обследование онкологических больных — мужчин в возрасте 40—60 лет с диагнозом рак бронха. У одной группы костный мозг взят через 1 сутки после однократного локального рентгеновского облучения области грудины и средостения в дозе 215 рад на кожу (условия облучения: 190—200 кв, 15 ма, фильтр 1 мм Cu + 1 мм Al, мощность 30—33 рад/мин, расстояние 40 см, поле 4 × 15 см); у другой — через 1 сутки после внутривенного введения тиоТЭФ в количестве 120 мг. Части больных, получавших облучение или тиоТЭФ, за 1 час — 1 час 30 мин. до сеанса давали внутрь 1,2 г цистамина в таблетках. Костный мозг извлекали из грудины с помощью пункции. Обследовано 33 человека. Кроме того, у 11 больных для контроля исследован костный мозг за 4 дня до лечения. Ранее больные ни лучевому, ни химиотерапевтическому лечению не подвергались.

После фиксации и окраски уксуснокислым кармином из костного мозга готовили для микроскопического исследования временные гистологические препараты. Критерием повреждающего действия облучения или химиотерапии, а также защитного эффекта протектора служило количество абер-

рантных митозов в делящихся клетках костного мозга на стадии ана-телофазы. Аберрантными считали клетки, содержащие мосты, фрагменты или их сочетания.

До начала лечения число аберрантных митозов в клетках костного мозга больных составило $1,5 \pm 0,2\%$ (табл. 1). Колебания в их числе у отдельных лиц было от 0,0 до 2,3%.

Локальное облучение грудины в дозе 215 рад оказывало выраженное нарушение хромосомного аппарата элементов костного мозга. Число аберрантных митозов увеличивалось до $27,3 \pm 1,3\%$ (табл. 1). У больных, получавших перед облучением цистамин, число аберрантных митозов повышалось только до $17,7 \pm 1,1\%$. Различия между группами достоверны (табл. 1).

Внутривенное введение тиоТЭФ оказывает так же, как и облучение, повреждающее действие на генетический аппарат клеточной популяции костного мозга людей. Число аберрантных митозов достигало $13,7 \pm 2,0\%$ (табл. 1), т. е. превысило норму в 9 раз. Прием цистамина перед введением тиоТЭФ привел к менее выраженному увеличению числа аберрантных митозов в клетках костного мозга грудины (до $7,0 \pm 1,1\%$). Различия между этими двумя группами также достоверны (табл. 1).

Таблица 1

Частота аберрантных митозов в клетках костного мозга

Группа больных	Число обследованных	Всего проанализировано ана-телофаз	Клеток с абберациями	
			%	P
Контроль	11	1507	1,5±0,2	<0,001
	8	1543	27,3±1,3	
Цистамин + 215 рад	8	2005	17,7±1,1	
	9	1002	13,7±2,0	
Цистамин + тиоТЭФ	8	1365	7,0±1,1	<0,01

Таблица 2

Частота распределения перестроек хромосом в клетках костного мозга, %

Вид воздействия	Фрагменты		Мосты хроматидные		Мосты изохроматидные		Множественные поломки
	одиночные	парные	без фрагментов	с фрагментами	без фрагментов	с фрагментами	
Контроль	55	18	18	0	9	0	0
215 рад	43	26	19	2,5	5	0,7	4
Цистамин + 215 рад	42	25	21	3	6	1	2
ТиоТЭФ	56	9	28	0	7	0	0
Цистамин + тиоТЭФ	46	22	25	4	1	0	2

При анализе спектра перестроек хромосом в клетках костного мозга онкологических больных (табл. 2) обнаружено, что как без воздействия, так и при облучении и введении тиоТЭФ основную часть составляют перестройки хроматидного типа. Вызываемые облучением аберрации хромосомного типа немногочисленны. Прием цистамина не оказал влияния на изменение спектра перестроек хромосом, он лишь снизил их частоту.

Полученные данные показывают, что применение цистамина в дозе 1,2 г как перед однократным локальным облучением кроветворной ткани, так и перед разовым химиотерапевтическим воздействием вызывает выраженную модификацию мутагенного действия на клетки костного мозга у

людей. Степень уменьшения его (a) можно вычислить по формуле: $a = (A_1 - A_2)/A_1$, где A_1 — процент aberrантных митозов от радиомиметического воздействия без приема цистамина, A_2 — процент aberrантных митозов при том же воздействии и приеме цистамина. Если вычесть среднюю величину естественного фона aberrаций для клеток костного мозга данной группы людей (1,5%), то коэффициент уменьшения будет 0,37 — при локальном облучении и 0,55 — при введении титТЭФ. Эти коэффициенты показывают, что профилактический прием цистамина онкологически больными при однократном облучении области грудины или введении разовой дозы титТЭФ уменьшает мутагенное действие этих факторов на клетки костного мозга, если оценивать эффект по числу aberrантных митозов. В первом случае число поврежденных клеток уменьшается на 37%, во втором — на 55%.

В настоящее время еще неизвестно окончательное значение aberrантных митозов в общей гибели клеток от воздействия различных повреждающих факторов. Ведущей признается гибель в интерфазе, а не в митозе. Однако, несомненно, что образование aberrантных митозов приводит к появлению клеток, погибающих в момент митоза, либо сразу после него, либо прорывающих несколько последующих делений.

Этим путем из ткани элиминируются клетки с нарушенной генетической структурой и популяция клеток очищается от них. При введении протектора воздействие мутагенного фактора ослабляется, клеток с нарушенной генетической информацией оказывается меньше, поэтому восстановительные процессы в ткани будут протекать быстрее.

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

Поступило
22 X 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Г. А. Зедгенидзе, И. С. Амосов и др., Мед. радиол., 12, № 4, 3 (1967).
² Н. И. Блохин, Н. И. Переводчикова, Вестн. АМН СССР, № 5, 30 (1967).
³ А. Шевалье, Мед. радиол., 10, № 8, 24 (1965). ⁴ Н. П. Дубинин, Ю. А. Митрофанова, Е. С. Мануилова, Изв. АН СССР, сер. биол., № 4, 477 (1967).
⁵ Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. Под ред. Е. Д. Гольдберга, Томск, 1969. ⁶ Р. Е. Сопен, G. S. Lansky, Brit. Med. J., 11, 1055 (1961). ⁷ D. A. Kanofsky, B. D. Clarkson, Ann. Rev. Pharmacol., 3, 357 (1963). ⁸ Э. К. Возный, Вопр. онкол., 16, № 4, 64 (1970). ⁹ Д. И. Гольдберг, А. С. Дедова, Вопр. онкол., 15, № 4, 82 (1969). ¹⁰ Р. Ф. Кауман, Вопр. онкол., 15, № 4, 45 (1969). ¹¹ М. Д. Холодный, С. С. Миндлин, Вопр. онкол., 15, № 8, 27 (1969). ¹² Л. Ф. Ларионов, И. Г. Спасская, Вопр. онкол., 14, № 12, 33 (1968). ¹³ Б. В. Монахов, Вопр. онкол., 14, № 8, 101 (1968). ¹⁴ А. И. Страшини, Мед. радиол., 2, № 3, 52 (1957).