

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗИРИДИНА

А. В. КАЗАРЯН, М. Г. АНУШАН, Л. Г. АЛЛАВЕРДОВА,
С. А. НАПОЯН, С. Г. МАЦОЯН

НИИ медицинской радиологии МЗ АрмССР

Производные азиридина — активность противоопухолевая — токсичность.

Азиридин и его производные занимают особое место в ряду гетероциклических соединений, что можно объяснить их интересными физическими, химическими и биологическими свойствами [3, 6].

В настоящем сообщении приводятся результаты изучения токсичности и противоопухолевой активности шести соединений, относящихся к оксалатам азиридина.

Материал и методика. Изучали: 1) оксалат N- α -пропоксибензил/азиридина; 2) оксалат N- α -метоксибензил/азиридина; 3) оксалат N- β -этоксибензил/азиридина; 4) оксалат N- α -бутоксибензил/азиридина; 5) оксалат N- α -изобутоксибензил/азиридина; 6) оксалат N- α -этоксипарахлорбензил/азиридина.

Биологические испытания проводились по общезвестной методике [7]. Токсичность веществ изучали на белых беспородных мышах массой 18—20 г при однократном внутримышечном введении указанных соединений. Определяли ЛД₁₀₀ и МПД, а затем вычисляли ЛД₅₀ по формуле Кербера [2].

После установления токсических доз определяли терапевтические дозы для ежедневных введений. Под «терапевтической» подразумевают та дозу, которая при многократном введении не вызывает значительной потери веса животных и колеблется в пределах 1/5—1/6 ЛД₅₀.

После установления токсических и терапевтических доз были проведены терапевтические опыты на белых беспородных крысах массой 90—100 г с веретеноклеточной саркомой 45.

Критерием оценки антибластического действия испытанных соединений служили %Т и К_p. Для определения достоверности %Т результаты подвергали статистической обработке по методу Стьюдента, применяли многофакторный дисперсионный анализ [1], реализованный в среде пакета прикладных программ «Статистика» микро-ЭВМ «Искра-226» [5].

Для соединений, проявившего активность на саркоме 45, определяли спектр антибластического действия, для чего изучали его противоопухолевую активность на следующих моделях перевиваемых экспериментальных опухолей: карциносаркоме Уокера 256, лимфосаркоме Плесса, лейкемии Шьена, саркоме 37.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что изученные соединения менее токсичны по сравнению с известными препаратами этой же химической группы. Наименее токсичным оказалось соединение № 3 (ЛД₅₀ = 255 мг/кг). Данные о токсичности соединений представлены в табл. 1.

Антибластические исследования, проведенные на веретеноклеточной саркоме 45, выявили ингибирующий эффект четырех соединений

Сокращения: МПД — максимально переносимая доза; ЛД₅₀ — средняя летальная доза; ЛД₁₀₀ — абсолютно летальная доза; %Т — процент торможения роста опухоли; К_p — коэффициент роста, выявляющий изменение массы животных в серии опытов.

указанной группы, проявившийся в различной степени; два соединения оказались неактивными (табл. 2).

Таблица 1. Токсичность соединений, мг/кг

№ соединения	МПД	LD ₅₀	LD ₁₀₀
1	105	152	205
2	95	125	185
3	175	255	355
4	345	215	295
5	135	190	255
6	20	103	250

Таблица 2. Антибластическая активность соединений

№ соединения	% T	Kp
1	0	31
2	11	20
3	70*	0.6
4	9.4	5.0
5	0	6.7
6	15.6	2.2

* Данные статистически достоверны.

Наиболее активным оказалось соединение оксалат N-(α -этоксibenзил)-азиридина, которое тормозило рост саркомы 45 на 70–80%. Такой же %T был у соединения E-39, 2,5-ди-пропоксн-3,6-диазиридино-бензохинон-(1,4), взятого нами для сравнения. Но токсичность изученного нами вновь синтезированного соединения значительно ниже, что предполагает более широкое и безопасное использование его. Это соединение было отобрано для дальнейшего углубленного исследования, которое показало, что оно угнетает рост различных штаммов переносимых экспериментальных опухолей на 25–35%.

Важно отметить, что у животных с этими опухолями коэффициент роста, показывающий изменение массы животных к концу лечения испытуемым соединением, был положительным или имел небольшую отрицательную величину (табл. 3) [4].

Таблица 3. Спектр антибластического действия оксалата N-(α -этоксibenзил)-азиридина

Штаммы опухолей	% T	Kp (%)
Карцин саркома Уокера 256	37*	7.6
Фибро саркома Шинелл	34.5*	1.2
Лейкома Шинелл	24.6*	7.96
Саркома 37	30*	1.31

Таким образом, в ряду оксалатов азиридина выявлено новое, ранее не исследованное соединение оксалат N-(α -этоксibenзил)-азиридина, обладающее противоопухолевой активностью.

Это позволяет расширить поиски новых антибластических соединений среди производных азиридина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афифи А. А., Эйзен С. П. Статистический анализ. Машинноориентированный подход. 488, М., 1982.
2. Белядовский Р. А., Иваков К. В., Козюри А. К. Справочное руководство для радиобологов. 47–49, М., 1978.

- 3 Гейбицкий П. А., Жук Д. С., Карган В. А. Химия этиленмина. 255. М., 1966
- 4 Казарян А. В., Аветян М. Г., Аллавердова Л. Г., Папоян С. А., Мацюк С. Г. Свд. на изобр. № 1220296 от 22.11.85.
- 5 Машьян вычислительная электронная клавиатура, программируемая «Искра-226». Статистикс: Библиотека программ, 1.320.336. Д15-3. 97
- 6 Саркисян М. Г. Квид. дисс., 109. Ереван, 1973.
- 7 Чернов В. А. Методы экспериментальной химиотерапии. 357. М., 1971

Поступило 26 VI 1988 г.

Биол. ж. Армении, № 2. (42). 1989

УДК 636.612.393:577.1

ФОСФОЛИПИДЫ МОЗГА И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИМ ЭТАНОЛА И ЭТАНОЛАМИНА

Л. М. АРАКЕЛЯН

Ереванский политехническо-ветеринарный институт,
лаборатория обмена веществ с/х животных

Фосфолипиды мозга—этанол—этаноламин

ЭА является производным этанола и оказывает ингибирующее действие на алкогольдегидрогеназу, метаболизирующую этанол. Оба соединения генерируют ацетальдегид и восстановленные пиримидинуклеотиды [1, 2, 6, 8]. Вместе с тем ЭА в отличие от этанола может акцентировать ацильные радикалы. Следовательно, продукт окисления этанола ацетальдегид, который приблизительно в 30 раз токсичнее этанола, ацетилируя ЭА и другие амины, может быть частично нейтрализован.

ЭА и этанол являются естественными метаболитами, включающимися в ряд жизненно важных ферментативных процессов, в том числе, в частности, как синтез фосфолипидов. Не исключена конкуренция между ЭА и этанолом за включение в молекулу фосфолипида.

В настоящей работе представлены результаты изучения закономерностей изменения спектра фосфолипидов в норме и при алкогольном отравлении под действием ЭА.

Материал и методика. Исследования были проведены на бесродных белых крысах-самцах массой 180—200 г, содержащихся в условиях виварiums. Животные были разбиты на 3 группы: I—интактные, II—получавшие этанол (3 г·кг⁻¹ массы внутрибрюшинно), III—ЭА (10 мг·кг⁻¹) и через 15 мин этанол. Животных декапитировали через 3 ч, и быстро извлекали мозг и печень. Материалом для экстракции служил цетонный порошок, полученный из гомогенатов указанных органов [3]. Фракционирование индивидуальных фосфолипидов проводили методом одномерной хроматографии в тонком слое силикагеля марки ЛС5/40 (УССР) с использованием системы растворителей хлороформ—метанол—вода (65:25:4). Фосфолипидные пятна идентифицировали с помощью соответствующих свидетелей. Минерализацию фосфора осуществляли в среде 5н Н₂SO₄ и конц HNO₃. Фосфор определяли спектрофотометрически, регистрируя экстинкцию при 815 нм. Количество фосфора в липидах выражали в мкг на мг сухой ткани.

Сокращения: ЭА—этаноламин.