

УДК 616—006—085.277.3

Д. А. ГАЛСТЯН, Дж. А. ГЕРАСИМЯН

## НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОСТЕЙШЕГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ХЛОРЭТИЛАМИНОВ НОР $\text{HN}_2$ И ЕГО БРОМЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА (ПРЕПАРАТА 138)

Изучены некоторые стороны фармакологического действия простейшего представителя хлорэтиламинов—препарата Нор  $\text{HN}_2$  и его бромзамещенного аналога—соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью. Определены общее действие препаратов, острая и хроническая токсичность. Проведен ряд фармакологических исследований, характеризующих их влияние на жизненно важные органы и системы: кровяное давление, дыхание и парасимпатический отдел нервной системы.

Как показали наши предыдущие исследования [1—3], простейший представитель хлорэтиламинов—препарат Нор  $\text{HN}_2$  и его бромзамещенный аналог (препарат 138, гидробромид хлорэтил бромэтиламин), синтезированные в ИОХ АН Арм. ССР, обладают высокой противоопухолевой активностью в отношении ряда экспериментальных моделей опухолей животных и представляют несомненный интерес для более подробного фармакологического изучения.

Определение общего действия проводилось нами на белых беспородных мышах весом 18,0—20,0 г и на кроликах весом 2,0—2,5 кг. В группу включались по 10 мышей и крыс и 3—5 кролика для испытания каждой дозы. Препараты растворялись в физрастворе ех темпогае и вводились внутривентриально. Наименьшая однократная доза, при которой проявлялось общее действие препаратов, выражающееся в изменении внешнего поведения животных, равнялась 50 мг/кг для Нор  $\text{HN}_2$  и 35 мг/кг для его бромзамещенного аналога. В этой дозе препараты вызывали беспокойство, сменяющееся уменьшением двигательной активности, вялостью, адинамией. Явления нарастали при увеличении дозы препаратов.

При пероральном введении тех же доз общее состояние животных страдало в меньшей степени, чем при внутривентриальном. Однако при пероральном введении у животных, получивших препарат Нор  $\text{HN}_2$ , наблюдался понос (доза 30 мг/кг). Ежедневное однократное введение Нор  $\text{HN}_2$  кроликам в течение 10 дней в дозе 3 мг/кг и его бромзамещенного аналога в дозе 1 мг/кг не вызывало заметных изменений в поведении животных.

Большие дозы Нор  $\text{HN}_2$  (8—10 мг/кг) и его бромзамещенного аналога (3 мг/кг однократно, ежедневно в течение 10 дней) вызывали

токсические явления у кроликов, выражающиеся в адинамии, резком похудании, расстройстве желудочно-кишечного тракта (поносы). Макроскопически органы животных без видимых изменений.

Острая токсичность изучалась на белых беспородных мышах весом 18,0—20,0 и на крысах весом 100—110,0. Свежеприготовленные растворы препаратов вводились внутривенно однократно. Наблюдения велись в течение 10 дней. В качестве параметров токсичности использовались средняя пятидесятипроцентная летальная доза ( $LD_{50}$ ), максимально-переносимая (МПД) и терапевтическая дозы (ТД). Их определяли по методу пробит-анализа в модификации Дж. Литчфильда и Ф. Уилкоксона с применением логарифмически пробитных сеток и номограмм (по [4]). Определялись границы доверия полученных доз (при  $P=$  или  $<0,05$ ). Молярная токсичность определялась по формуле:

$$\frac{LD_{50}^a}{MB^a} : \frac{LD_{50}^b}{MB^b},$$

где используется зависимость молекулярного веса вещества и 50% летальной дозы сопоставляемых веществ, близких по химической структуре. Данные по эмбихину заимствованы из литературы [5]. Полученные результаты обобщены в табл. 1.

Как видно из таблицы, простейший представитель хлорэтиламинов Нор  $HN_2$  наименее токсичен, эти данные особенно наглядны в отношении молярной токсичности. Так, молярная токсичность Нор  $HN_2$  в 13,2 раза больше молярной токсичности эмбихина, а молярная токсичность бромзамещенного аналога (преп. 138) в 24,9 раза больше молярной токсичности эмбихина и в 1,8 раза больше молярной токсичности исходного вещества Нор  $HN_2$ .

Хроническая токсичность изучалась на интактных крысах при длительном ежедневном введении препаратов в МПД, при которой был достигнут наибольший противоопухолевый эффект (в течение 30 дней). Как показали наши наблюдения, на протяжении всего периода «лечения» общее состояние животных не страдало. К концу опыта отмечалась прибавка в весе у контрольных животных на 32,5, у животных, получивших препарат Нор  $HN_2$ —43,5, бромзамещенный аналог—12,5 г.

Отмечалось небольшое уменьшение веса селезенки в группе животных, получивших Нор  $HN_2$ . Так, если в контроле вес селезенки составлял 1,3, то у животных, получивших препарат Нор  $HN_2$ —1,0, и у животных, получивших его бромзамещенный аналог, он равнялся 1,2 г.

Другой группе животных вводился раствор препаратов перорально в ТД ежедневно однократно в течение 4 недель. Наши наблюдения не обнаружили заметных изменений в общем состоянии животных. Объективные показатели (изменение веса, гематологические сдвиги, патогистологические изменения органов леченых животных) не выявили закономерных изменений.



Перспективность клинического применения препаратов Нор  $\text{HN}_2$  и его бромпроизводного аналога (препарат 138) побудила нас провести ряд фармакологических исследований, характеризующих влияние их на жизненно важные органы и системы. Исследования проводились в дозах, пограничных и превышающих максимально переносимую дозу в два—три раза.

В опытах на наркотизированных кошках и на изолированных органах изучено влияние препаратов на кровяное давление, дыхание и на парасимпатический отдел нервной системы. О действии препаратов на периферические холинэргические системы судили по способности препаратов изменять ацетилхолиновую контрактуру изолированной прямой мышцы живота лягушки и отрезка тонкой кишки кошки.

Влияние на М-холинорецепторы определялось по степени ацетилхолиновой гипотензии, на Н-холинорецепторы—по способности изменять прессорные реакции со стороны артериального давления в ответ на внутривенное введение субехолина. Ослабление или прекращение сокращения икроножной мышцы, вызываемое электрической стимуляцией периферического отрезка седалищного нерва, служило показателем блока в нервно-мышечном синапсе. Препараты вводились внутривенно в виде водных растворов в дозах: Нор  $\text{HN}_2$  от 5 до 20 мг/кг и его бромзамещенный аналог—8 мг/кг, то есть в терапевтических и токсических дозах, превышающих ТД вдвое.

Результаты проведенных экспериментов показали, что оба препарата при быстром внутривенном введении вызывают кратковременное падение кровяного давления и не оказывают влияния на дыхание (рис. 1). Как видно из рис. 1, они не изменяют ацетилхолиновой

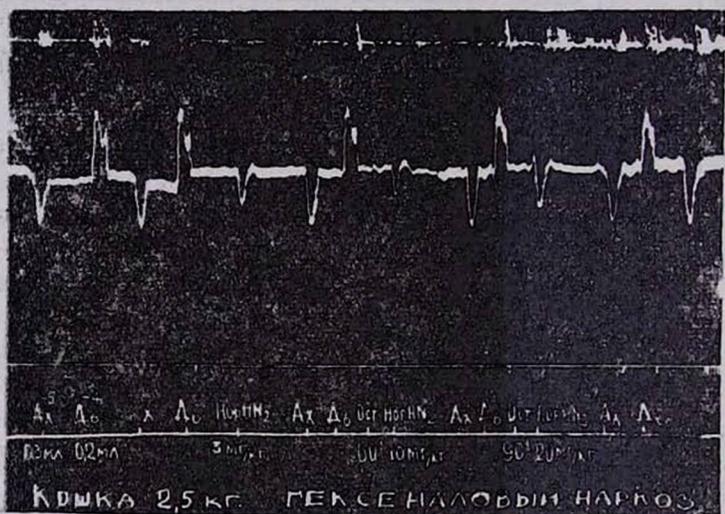


Рис. 1. Отсутствие влияния Нор  $\text{HN}_2$  на депрессорный эффект ацетилхолина, прессорный и стимулирующий дыхание эффекты субехолина.



պետիկ քանակներով կենդանիների ընդհանուր վիճակի մեջ որևէ օրինաչափ տեղաշարժ առաջ չի բերել:

Խոշոր դեղաքանակներից առաջացել են թունավորիչ երևույթներ, որ արտահայտվել են շարժունակության անկմամբ, նիհարումով, ստամոքսա-աղիքային համակարգի խանգարումով (լուծ):

Հայտնաբերվել է սուր և տևական թունահարություն, ինչպես նաև մույր թունահարություն:

Որ  $\text{HN}_2$ -ի և նրա բրոմածանցված անալոգի կլինիկական կիրառման հեռանկարայնությունը դրդել է մեզ կատարելու մի շարք դեղաքանակահետազոտություններ, որոնք բնութագրում են դրանց ազդեցությունը կենսականորեն կարևոր օրգանների և համակարգերի վրա:

Ուսումնասիրվել է այդ դեղամիջոցների ազդեցությունը արյան ճնշման, շնչառության և նյարդային համակարգի պարասիմպատիկ բաժնի վրա: Որ  $\text{HN}_2$  դեղամիջոցը 5—25 մգ չափով և նրա բրոմածանցված անալոգը 6—8 մգ չափով օգտագործվելիս արյան ճնշման և շնչառության վրա ազդեցություն չեն գործում: Դրանք զերծ են  $\text{M}$ - և  $\text{H}$ -քոլինոմիմետիկ ու լիտիկ հատկանիշներից և կուրարեատիպ ակտիվությունից:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Бабасян О. В., Варданян С. А., Галстян Д. А. В кн.: Современное состояние химиотерапии злокачественных опухолей. I Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. Рига, 1968, стр. 253.
2. Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Варданян С. А. В кн.: Вопросы рентгенологии и онкологии. Ереван, 1969, стр. 383.
3. Демирчоглян И. Г., Бабасян О. В., Варданян С. А., Галстян Д. А. В кн.: Материалы XV научной конференции, посвященной 50-летию образования СССР и 25-летию организации ИРО. Ереван, 1972, стр. 102.
4. Беленький М. А. В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
5. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М., 1962.