

УДК 616—006+615.277.3

И. Г. ДЕМИРЧОГЛЯН, О. В. БАБАСЯН, Д. А. ГАЛСТЯН

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
 АКТИВНОСТИ СМЕШАННЫХ БРОМ-, ЙОД- И ФТОР-
 СОДЕРЖАЩИХ ДИ/2-ГАЛОГЕНЭТИЛ/АМИНОВ

Приведены данные по изучению токсичности и противоопухолевой активности трех смешанных бром-, фтор-, йодсодержащих производных эмбихина.

Выявлено, что замена двух атомов хлора в молекуле эмбихина фтором и бромом, бромом и йодом, фтором и йодом приводит к понижению токсичности и повышению эффективности в отношении ряда опухолей.

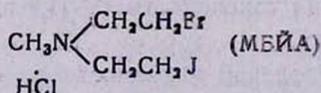
В целях повышения избирательности противоопухолевого действия хлорэтиламинов рядом авторов были предприняты попытки модификации молекулы путем замены атомов хлора другими галоидами [1—6].

Таким образом были синтезированы бром-, фторпроизводные эмбихина, лимфохина, допана, сарколизина, йодпроизводные хлорамбуцила и др. Однако синтез бром-, йод- и фторсодержащих смешанных производных ди(галогенэтил)аминов оставался трудноосуществимым, так как получение симметричных азотистых ипритов почти во всех случаях основано на замене гидроксильных групп соответствующих 2,2 диоксиэтиламинов атомом галогена.

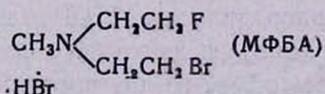
Ввиду того, что замена гидроксильных групп галогеном происходит одновременно по двум этанольным группировкам, синтез ди(2-этиламинов) с различными галогенами по этому пути практически невозможен. Другие пути синтеза смешанных азотистых ипритов связаны с большими синтетическими трудностями, многостадийны с очень низким выходом целевого продукта. Исходя из вышеизложенного и учитывая интерес к галогенпроизводным ди(2-хлорэтиламина), в ИОХ АН Арм. ССР был разработан простой и удобный способ получения N(2-галогенэтил)аминов.

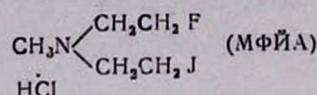
По этому способу был осуществлен синтез препаратов:

1. Гидрохлорида N метил β бромэтил β₁ йодэтиламина



2. Гидробромида N метил β фторэтил β₁ бромэтиламина



3. Гидрохлорида N метил β фторэтил β₁ йодэтиламина

Нами изучена токсичность и противоопухолевая активность указанных трех соединений. Для сравнительной оценки в аналогичных условиях поставлены опыты с эмбихином. Определение ЛД₅₀ проводилось при однократном введении по методу пробит анализа Литчфильда-Уилкоксона. Максимально переносимая доза уточнялась при многократном введении испытуемых соединений. По соотношению ЛД₅₀ и молекулярного веса препарата к соответствующим показателям эмбихина определялись показатели соотношения молярной токсичности.

Таблица 1

Химич. формула	Условное название	ЛД ₅₀ мг/кг	МПД мг/кг	Показатели соотношения молярной токсичности $\frac{\text{ЛД}_{50} \text{ А}}{\text{Мол. вА}} : \frac{\text{ЛД}_{50} \text{ В}}{\text{Мол. вВ}}$
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{I} \end{cases} \\ \text{HCl} \end{array}$	МБИА	7	2	5,8
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \end{cases} \\ \text{HBr} \end{array}$	МФБА	1,5	0,5	0,79
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{I} \end{cases} \\ \text{HCl} \end{array}$	МФИА	14	2,5	13
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases} \\ \text{HCl} \end{array}$	эмбихин	1,0	0,2	1

Как видим из табл. 1, токсичность изученных соединений колеблется в пределах от 1,5 до 13 мг/кг веса тела для ЛД₅₀ и 0,5—2,5 для МПД (опыты ставились на крысах). По сравнению с эмбихином МФБА и МФИА оказались менее токсичными. Близок к эмбихину МБИА.

По показателям молярной токсичности самая высокая цифра 13. Это означает, что молярная токсичность МФИА в 13, а МБИА в 5,8 раза меньше, чем у эмбихина.

Изучение противоопухолевой активности препаратов проведено на перевивных штаммах опухолей крыс: карциносаркоме Уокера, саркоме 45, саркоме М-1, лимфосаркоме Плисса, карциноме Герена и лейкозном штамме Швеца. Лечение проводилось в МПД со вторых суток после перевивки карциносаркомы Уокера и лейкозного штамма Швеца. В других случаях оно начиналось с 5—7-го дня после перевивки и продолжа-

лось в течение 15 дней ежедневно. Животных забивали через сутки после последней инъекции. Эффект определялся по проценту торможения роста опухоли и первичному излечению.

Таблица 2

Препарат	К—С Уокера	С—45	С—М-1	Лейкоз Швеца	Л—С Плисса	Карцинома Герена
МФБА	100	96	77	80	28	44
МФИА	99,8	31	99,9	99,9	29	73,5
МФИА	100	91	97	99,9	99,9	99,9
Эмбихин	97,7	0	41,4	стим.	33,6	стим.

Из табл. 2 следует, что за исключением карциносаркомы Уокера, оказавшейся одинаково чувствительной ко всем препаратам, замена двух атомов хлора в молекуле эмбихина бром-, фтор-, йод-радикалами приводила к повышению противоопухолевого действия.

Особенно наглядны данные, полученные в отношении саркомы 45, опухоли Швеца и карциномы Герена. Значительно повысилась активность препаратов в отношении саркомы М-1. Лимфосаркома Плисса оказалась наиболее чувствительной к МФИА (99,9%). Остальные препараты, в том числе и эмбихин, ингибировали рост опухоли на 28—33,6%.

Таким образом, самым высоким ингибирующим действием обладает фтор-йод замещенный аналог. Он подавляет рост всех опухолей на 91—100%. При этом процент первичного излечения опухолей колеблется в этой группе в пределах 50—100%.

Проведенные исследования показывают перспективность дальнейшего изучения спектра противоопухолевого действия и побочного действия препаратов.

Лаборатория экспериментальной
химиотерапии опухолей Арм. ин-та рентгено-
логии и онкологии

Поступила 14/XII 1973 г.

Ի. Գ. ԴԵՄԻՐՉՕՂԻՅԱՆ, Օ. Վ. ԲԱԲԱՍՅԱՆ, Դ. Ա. ԳԱԼՍՅԱՆ

ԽԱՌՆ ԵՐ-Յ ԵՎ Բ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԳԻ (2-ՀԱԼՈԳԵՆԷԹԻԼ) ԱՄԻՆՆԵՐԻ
ՏՈՔՍԻԿԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՀԱԿԱՌՈՒԹՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրված են դի(2-բրոմէթիլ) ամինի F-Br, Br-I և F-I ածանցյալների տոքսիկականությունը և հակառուցքային ազդեցությունը էքսպերիմենտալ ոտուցքների վրա:

Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ էմբիխինի մոլեկուլի բրոմի էրկու ատոմի փոխանակումը Br-I, կամ F հալոգենով բարձրացնում է գրեթե բոլոր պրեպարատների հակառուցքային ակտիվությունը, կամ իջեցնում (B-F, F-I ածանցյալների) տոքսիկականությունը:

Ստացված տվյալները հիմնավորում են նշված միացությունների հետագա խորը ուսումնասիրությունը, նրանց հակառուցքային հատկությունների և ֆարմակոլոգիական մի շարք հարցերի պարզաբանման ուղղությամբ:

И. Г. АГАДЖАНЫН, Г. Е. САРКИСЯН

О ВЛИЯНИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ДЖЕРМУК» НА
РАСТВОРЯЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ МОЧИ БОЛЬНЫХ
С НЕКОТОРЫМИ УРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Исследовалось влияние минеральной воды «Джермук» на растворяющую способность мочи в свете изучения природы кальция в моче больных мочекаменным диатезом и хроническим пиелонефритом. Улучшение растворяющей способности мочи в результате лечения дает основание утверждать о патогенетической направленности бальнео-питьевой терапии вышеуказанных заболеваний на курорте Джермук.

Среди многочисленных факторов, способствующих камнеобразованию в мочевых путях, особое место занимает вопрос о стабильности мочи и мочевой инфекции. Одним из основных условий стабильности мочи является ее растворяющая способность, зависящая от нескольких факторов, среди которых важную роль играет рН мочи и устойчивое равновесие соотношения коллоидов и кристаллоидов.

Роль рН мочи особенно четко проявляется при мочекислых диатезах и уратном литиазе. Известно, что при сдвиге рН мочи от 7 до 5 растворимость мочевой кислоты уменьшается в 20 раз [12].

При кольцевом литиазе и мочекаменном диатезе с преимущественным выделением кристаллов оксалата большую роль играет величина эндогенного синтеза щавелевой кислоты, определяющая уровень ее экскреции и наличие в моче растворимых магниезально-оксалатных и кальциево-цитратных комплексов [5, 9, 10, 14].

Совершенно четко продемонстрирована камнеобразующая роль инфекции [4, 8]. Последняя нарушает не только равновесие коллоидов и реакцию мочи, но и изменяет целый ряд свойств мочевых солей [8].

В настоящем сообщении мы приводим данные, характеризующие растворяющую способность мочи у больных мочекаменным диатезом и хроническим пиелонефритом в процессе лечения минеральной водой «Джермук». Клинические наблюдения над больными, постоянно выделяющими сростки и кристаллы мочевой кислоты, уратов и оксалатов, показывают, что в результате лечения на курорте Джермук уменьшается и в ряде случаев на определенный срок прекращается их выделение с мочой. При динамическом исследовании осадка мочи в процессе лечения мы неоднократно замечали постепенное исчезновение кристаллов мочевой кислоты и уменьшение размеров кристаллов оксалата кальция. Эти изменения, по-видимому, можно считать результатом улучшения растворяющей способности мочи. Исчезновение кристаллов мочевой кис-

лоты и ее солей, как было указано, зависит от повышения рН мочи [2, 6]. Растворение же кристаллов оксалатов, по данным литературы, связано с возникновением в моче растворимых комплексов кальция. Известно, что во всех камнях содержание солей кальция составляет 79%, а чистого кальция—15% [7].

Мы задались целью изучить состояние кальция в моче наших больных до и после лечения на курорте Джермук. Изучение литературы показало, что кальций в моче может быть как в ионизированном состоянии, так и в виде комплексных соединений [8, 11] и что ионизированный кальций с легкостью подвергается преципитации, а (Ca complex)⁻ (отрицательно заряженные комплексы кальция) менее склонны к этому. Флокс [8] доказал, что при инфицировании моча теряет растворяющую способность и соли кальция в ней легко преципитируются.

Наши исследования производились по методу Флокса. Определялся уровень концентрации общего кальция, преципитируемого и отрицательно заряженного комплекса кальция.

Изучена моча 98 больных, из которых 42 страдали мочекаменным диатезом с кислой реакцией мочи, а 56—хроническим пиелонефритом. Исследованию подвергалась утренняя моча. В начале исследования в утренней моче определялась концентрация общего кальция, затем исследуемая моча пропусклась через ионообменную смолу—катионит (Кау-2-10), и в ней вновь определялась концентрация кальция. Полученные данные давали возможность судить о концентрации отрицательно заряженных комплексов кальция. Объединенные результаты исследования мочи больных мочекаменным диатезом и хроническим пиелонефритом приведены в таблице.

Т а б л и ц а

Динамика средних показателей природы кальция мочи больных мочекаменным диатезом и хроническим пиелонефритом до и после лечения

Показатели	Мочекаменный диатез (M±m)		Хронический пиелонефрит (M±m)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий Ca в мг%	20,70±2,51	17,50±1,64	15,86±2,14	16,60±2,01
(Ca complex) ⁺ Ca ⁺⁺ в мг%	16,94±1,76	12,48±1,25	13,57±2,20	12,40±1,86
(Ca complex) ⁻ в мг%	3,76±1,02	5,02±1,22	2,29±0,96	4,20±1,12
% содерж. (Ca complex) ⁻	18,16	28,68	14,43	25,30
Ca после преципитации в мг%	16,76±2,40	23,40±1,68	14,77±2,80	19,77±2,38

Из данных таблицы видно, что в конце лечения концентрация общего кальция в моче больных мочекаменным диатезом уменьшается. Это связано, с одной стороны, с увеличением диуреза, с другой—с повышением реабсорбции кальция в почечных канальцах и, вероятно, с понижением абсорбции кальция в кишечнике. Концентрация отрицательно заряженных комплексов кальция (Ca complex)⁻, не способных к преци-

питации, увеличивается, а соединения кальция, способные к преципитации (Ca^{++} и $(\text{Ca complex})^+$), уменьшаются.

Для определения растворяющей способности мочи мы исследовали концентрацию кальция после добавления к моче фосфорнокислого кальция. С этой целью к 50 мл мочи с известной концентрацией общего кальция добавляется 1,0 фосфорнокислого кальция. Через 10 мин моча фильтровалась, и в фильтрате определялась концентрация общего кальция. Разница в концентрации общего кальция мочи до и после добавления фосфата кальция указывает на величину преципитируемого кальция. Исследования показали, что до лечения концентрация преципитируемого кальция в моче составляла 3,96 мг%. После лечения при добавлении к моче фосфата кальция концентрация общего кальция не уменьшалась, а, наоборот, увеличивалась еще на 5,9 мг%, т. е. растворимость фосфата кальция в моче повышалась. Это обстоятельство дает право думать, что в результате лечения растворяющая способность мочи улучшается. Примерно такие же изменения выявлены у больных хроническим пиелонефритом.

В отличие от больных мочекаменным диатезом у больных хроническим пиелонефритом в конце лечения концентрация общего кальция в моче увеличивается. Известно, что у больных хроническим пиелонефритом вследствие почечной недостаточности понижается уровень экскреции кальция с мочой [1]. В процессе лечения функциональное состояние почек заметно улучшается. При этом нормализуется уровень кальция в крови и соответственно этому возрастает его экскреция с мочой. Все сказанное дает основание считать, что при уменьшении воспалительных явлений у больных хроническим пиелонефритом наряду с улучшением функционального состояния почек повышается растворяющая способность мочи, что следует рассматривать как один из важных факторов профилактики камнеобразования.

Таким образом, результаты наших исследований указывают на патогенетическую направленность бальнео-питьевой терапии мочекаменных диатезов и хронических пиелонефритов на курорте Джермук. Это открывает новые перспективы развития курорта как здравницы для лечения урологических больных.

Урологическая клиника
Ереванского ГИДУВа

Поступила 6/XII 1973 г.

Ի. Գ. ԱԳԱԶՅԱՆ, Գ. Ե. ՍԱՐԿՅԱՆ

ԶԻՐՄՈՒԿ ՀԱՆՔԱՅԻՆ ԶՐԻ ԱԶԻԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԵՋԻ ԼՈՒՄՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՆ
ՎՐԱ ՈՐՈՇ ՈՒՐՈՂՈԳԻԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքը նվիրված է Զիրմուկ հանքային ջրի ազդեցությանը մեզի
լուծող հատկության վրա ուսումնասիրելով կալցիումի բնույթը միզաքարային

դիաթեզով և խրոնիկական պիելոնեֆրիտով հիվանդների մոտ: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ բուժման ընթացքում պրեցիպիտացիայի ենթարկվող կալցիումի միացությունների կոնցենտրացիայի պակասելուն զուգընթաց ավելանում է պրեցիպիտացիայի շենթարկվող կալցիումի կոմպլեքս միացությունների կոնցենտրացիան:

Մեզի լուծվող հատկությունը պարզելու համար 50 մլ մեզին ավելացվել է 1,0 ֆոսֆորաթթվական կալցիում և պարզվել է, որ եթե բուժման սկզբում մեզի մեջ եղած կալցիումը կարող է պրեցիպիտացվել և անցնել նստվածք, ապա բուժման վերջում մեզը դեռևս իր մեջ կարող է լուծել ֆոսֆորաթթվական կալցիում: Վերահիշյալ հիվանդությունների դեպքում մեզի լուծվող հատկության ավելացումը հեղինակներին հիմք է տալիս հաստատելու կուրորտաբուժման պաթոգենետիկ ներգործման մասին՝ Զերմուկ կուրորտում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агаджанян И. Г. Автореферат канд. дисс. Л., 1967.
2. Агаджанян И. Г., Гарибян Ж. С. В сб.: Современные методы распознавания и лечения некоторых урологических заболеваний. Ереван, 1972, стр. 153.
3. Брод Ян. Хронический пиелонефрит. М., 1960.
4. Пытель А. Я. Прогр. и тезисы I Респ. научн. конф., посвя. проблеме эндемической мочекаменной болезни. Душанбе, 1960, стр. 15.
5. Albuguerge P. F., de Tuma M. Rev. Assoc. med. Brasil., 1962, 8, 1, 10.
6. Atsmon A., de Vrie S. A., Frank M. Amsterdam, Elsevier Publishing co., 1963.
7. Butt A. J., Leonard R. H. J. internae coll. Surgeons, 1958, 30, 1, 55.
8. Flocks R. H. J. urol., 1950, 64, 6, 633.
9. Hammarsten G. In: Butt A. Etiologic factors in renal litiasis. Springfield, 1956, 53.
10. Ljunggren E. Урол. и нефр., 1965, 4, 28.
11. Modlin M. J. urol., 1967, 97, 4, 567.
12. Petrs J. P., Van Slyk D. D. Quantitative Clinical chemistry Interpretations. Baltimore, Williams Wilkins, 1946, 1, 417.
13. Raaflaub J. Helvetica Medica Acta, 1963, 30, 6, 727.
14. Jarbro C. L. J. urol., 1958, 80, 5, 383.