

УДК 616—006—085.277.3

И. Г. ДЕМИРЧОГЛЯН, С. А. ПАПОЯН, О. В. БАБАСЯН,
Д. А. ГАЛСТЯН, М. С. ОГАНЕСЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНИМИНА

Приводятся результаты изучения 11 хлор-, йод-, бромпроизводных этиленимина. Определена токсичность, индекс кумуляции, коэффициент переносимости. Изучен спектр противоопухолевого действия препаратов на 7—11 моделях перевивных опухолей животных. Наиболее активным оказался йодметилат этиленимина. Изучена обратимость его токсического действия, влияние на кроветворение, проведено патогистологическое исследование опухолевой ткани и органов леченых животных.

Первые сведения о производных этиленимина как противоопухолевых соединениях относятся к 1950 г. Основанием для изыскания препаратов из этой группы веществ служило предположение о том, что все производные ди(2-хлорэтил) амина в водной среде циклизуются с образованием этиленимониевого катиона. Последний при рН 7—7,5 и температуре 37° алкилирует некоторые нуклеофильные группы, присутствующие в биологических системах: амины, сульфгидрильные группы, нуклеопотеиды, а также соединения, в которых имеются атомы, несущие неподеленную пару электронов [1]. Позже было установлено, что производные этиленимина активны в отношении тех опухолей, которые чувствительны к азотистым аналогам иприта.

Простейший представитель этой группы этиленимин—бесцветная прозрачная жидкость, легко растворимая в воде и в обычных органических растворителях, нестойкая при хранении, легко полимеризуется. Противоопухолевая активность его изучена Хендри с соавт. [3] и В. А. Черновым [2]. По их данным, препарат малоактивен в противоопухолевом отношении даже в больших дозах, довольно токсичен. При вскрытии обнаруживалось поражение желудочно-кишечного тракта. Аналогичные сведения получены в отношении всех алифатических производных этиленимина.

Дальнейший поиск противоопухолевых соединений проводился среди производных с усложненной структурой, с большим числом этилениминных и электроноакцепторных групп. Это производные тиразина, пиримидина, мочевины. По данным В. А. Чернова, перечисленные соединения значительно менее токсичны, чем производные алифатического ряда.

Сведения, касающиеся галоидпроизводных этиленимина, очень скудны, поэтому изучение токсичности, противоопухолевой активности

и побочного действия ряда производных из этой группы соединений представляет определенный интерес.

Исследованы 11 хлор-, йод- и бромпроизводные этиленимина, синтезированные в Институте органической химии АН Арм. ССР. Изучение токсичности галоидпроизводных этиленимина показало, что наименее токсичным соединением является йодэтилат (табл. 1). ЛД₅₀ при однократном его введении составляет 380 мг/кг по пробиту. За ним следует йодметилат—242 мг/кг. Затем токсичность изученных соединений возрастает. При всем этом наибольшая токсичность составляет 40 мг/кг веса тела. При сопоставлении структурных формул создается впечатление, что введение метильной и этильной группировок и йода снизило токсичность ряда соединений. Так, по сравнению с препаратами 5 и 6, препараты 1 и 2 обладают высоким индексом кумуляции (I_k), особенно велик индекс у йодэтилата этиленимина (118 и 114% соответственно). Иначе говоря, максимально переносимая доза (МПД₁) при однократном введении значительно превысила МПД при повторном введении. Наблюдения показали, что гибель большинства животных наступала на 2—5-е сутки. В этот период отмечалась вялость, понижение аппетита, истощение. Большинство соединений хорошо переносится подопытными животными, на что указывает значение коэффициента переносимости (K_n , табл. 1).

Противоопухолеваая активность изучалась в МПД при многократном введении: 15-кратное при лечении животных с карциномой Герена, лимфосаркомой Плисса, эритромиелозом Швеца, 12-кратное при лечении мышинных опухолей. В табл. 2 приведен спектр противоопухолевого действия шести наиболее активных галоидпроизводных этиленимина на 7—11 штаммах перевивных опухолей.

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что препараты неодинаково влияют на рост различных опухолей. Одни опухоли (саркома 45, карциносаркома Уокера 256, опухоль Швеца) оказались весьма чувствительными к действию препарата 2, в то время как к препарату 3 оказалась чувствительной только карциносаркома Уокера 256. Саркома 45 проявила умеренную чувствительность к остальным препаратам (34—78% торможения). Другие штаммы оказались совершенно интактными или проявили весьма умеренную чувствительность. Соответственно меняется и значение K_a (коэффициента активности, табл. 1). При всем этом каждый препарат отличался своим спектром противоопухолевого действия.

Таким образом, из рассмотренной группы соединений определенный интерес представляет йодметилат хлорэтиламина. С помощью этого препарата удалось подавить рост ряда перевивных штаммов опухолей: саркомы 45, карциносаркомы Уокера и опухоли Швеца на 71—92%, примерно 35—45% торможения получено в отношении саркомы М-1, опухоли Плисса, меланомы Гардинга-Пасси и лимфолейкоза ЛЮО-1. Препарат отличается хорошей переносимостью, химиотерапевтический индекс определялся по формуле:

Таблица 1
Влияние галоидпроизводных этиленимина на рост саркомы 45

Условный индекс	№ соединения	Структурная формула соединений	ЛД ₅₀ , мг/кг	Разовая доза	Число введенных	K _a , %	K _n , %	I _k
C ₂ H ₅	1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	380	17	15	+62	+2,5	118
CH ₃ J	2	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ClCH}_3\text{J}$	242	12	15	+57	+4	114
Хут 6	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ (\text{COOH})_2$	59	6	15	+37	+7,8	27
124	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2 \begin{array}{l} \text{CHCl} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ (\text{COOH})_2$	76	10	15	+98	+31	32
Хут 12	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \\ (\text{COOH})_2$	40	6	15	43	+1,3	21,4
Хут 14	6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	110	10	15	+61	-2,2	35,9
ОЦ-1	7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ (\text{COOH})_2$	74	8	15	-15	-25,5	28,5
Хут 7	8	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CHClCOOC}_2\text{H}_5 \\ (\text{COOH})_2$	140	10	15	-39	+27,6	64,2
Хут 8	9	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CHClCOOC}_3\text{H}_7 \\ (\text{COOH})_2$	135	20	15	+10	+8,7	21
СМ-4	10	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}_3 \\ (\text{COOH})_2$	90	85	15	22	-8,7	34
СМ-64	11	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CHC}=\text{N} \\ (\text{COOH})_2$	74	10	15	+51		28,5

ЛД₂₀ и ЛД₂₅
доза полной регрессии опухоли и доза полного торможения опухоли

и равнялся соответственно 3 и 4. Из этого следует, что доза, вызывающая сохранение исходного веса опухоли, в 4 раза меньше минимальной летальной дозы, а доза, приводящая к излечению половины леченых животных, меньше летальной в 3 раза.

Определение времени полной обратимости общего токсического влияния препарата 2 показало, что действие МПД обращается полностью через 9 дней (табл. 3).

Таблица 2
Спектр противоопухолевого действия галоидпроизводных аналогов этиленimina

Условный индекс	№ соединения	Структурная формула соединений	Карцинома Уокера	Саркома 45	Саркома М-1	Опухоль Швеца	Опухоль Плисса	Карцинома Герена	ЛИО-1	Меланома Гард.—Пас.	Лимфома НК/Л	Саркома Крокера	Опух. Эр-лиха
C ₂ H ₅	1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ClC}_2\text{H}_5\text{J}$	35	78	14	28	13	32	35	39	0	44	45
CH ₃ J	2	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ClCH}_3\text{J}$	92	71	35	96	40	10	46	46	0	28	7
Хут 6	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \cdot(\text{COOH})_2$	98	34	10	0	35	12	2	—	—	—	—
124	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHClCH}_3 \\ \cdot(\text{COOH})_2$	11	98	73	61	16	22	0	—	—	—	—
Хут 12	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{J} \\ \cdot(\text{COOH})_2$	45	45	—	39	48	30	0	—	—	—	—
Хут 14	6	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	64	40	0	стим.	12	0	—	—	—	—	—

Таблица 3

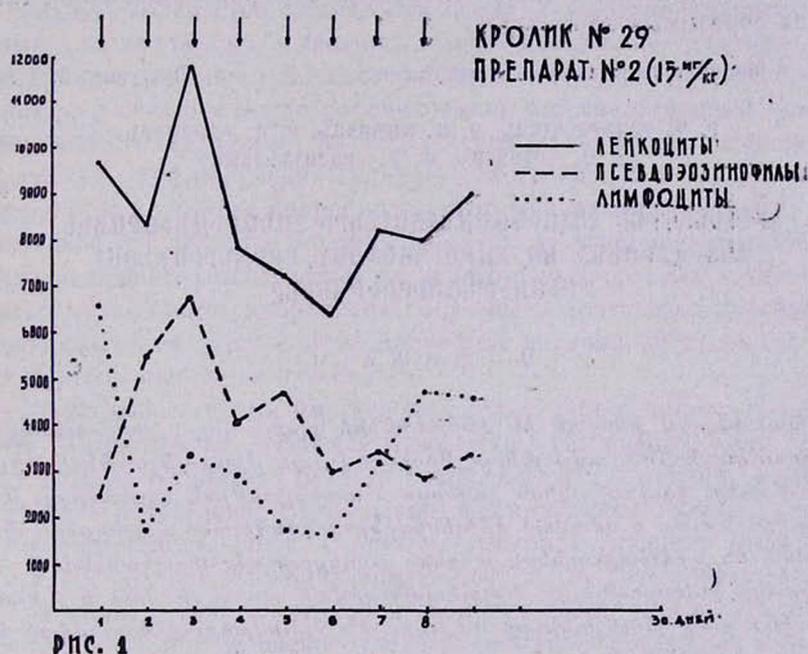
Обратимость токсического действия препарата 2

Группа животных	Первая доза в мг/кг	Вторая доза	Промежуток времени между первым и вторым введением	Наблюдавшийся эффект
Контроль (МПД)	95	—	—	1/10
Контроль (ЛД ₅₀)	135	—	—	5/10
1	95	135	24 часа	1/10
2	95	135	3 суток	2/10
3	95	135	5 суток	1/10
4	95	135	7 суток	1/10
5	95	135	9 суток	0/10

Известно, что депрессивный эффект на кроветворение является одним из наиболее существенных осложнений при клиническом применении активных производных этиленimina, поэтому изучение этого вопроса является весьма важным при исследовании побочного действия препаратов. Исследование влияния йодметилата этиленimina на кроветворение intactных кроликов проводилось в различных дозах: в МПД и в дозах, больших и меньших МПД. Препарат вводился внутривенно в течение восьми дней ежедневно. Анализ крови (общее количество эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, процентное содержание Нв, свертываемость, число ядросодержащих элементов костного мозга) проводился в начале и конце опыта.

Общее число лейкоцитов и лейкоформула определялись ежедневно. В опыт брались два кролика для каждой дозы, один кролик забивался в конце опыта, и органы брались для патогистологического исследования, а другой обследовался спустя месяц.

МПД йодметилата для кроликов составляла 15 мг/кг, в этой дозе препарат снижал общее количество лейкоцитов до 6400 (от исходных 9800), а после четвертой инъекции к концу опыта общее количество лейкоцитов возвращалось к исходному уровню. Изучение мазков крови в течение опыта показало, что после первого же введения число лимфоцитов под влиянием МПД резко снижается, а затем увеличивается, в последующем изменения носят волнообразный характер. К концу опыта число лимфоцитов увеличивается, хотя и не доходит до исходного уровня (рис. 1). Дозы, превышающие МПД, вызывали аналогичные изменения. При введении дозы, меньшей МПД, изменения были менее значительны.



Влияние препарата 2 на показатели кроветворения кролика.

Со стороны остальных элементов крови изменений не наблюдалось. Можно отметить лишь небольшой моноцитоз. Число ядросодержащих элементов костного мозга не претерпевало каких-либо колебаний. Спустя месяц картина крови не отличалась от исходной.

При микроскопическом исследовании в опухолевой ткани обнаружены дистрофические изменения. Одновременно отмечается пролиферация клеток соединительной ткани. В селезенке и лимфоузлах кроликов, получивших МПД препарата, отмечается умеренная атрофия. Изменения носят обратимый характер, через 20—30 дней наступает вос-

становление нормальной структуры. Ткань печени, почек и слизистой кишечника без изменений.

Выводы

1. Проведенные экспериментальные исследования показали, что некоторые галоидпроизводные этиленимины являются активными в противоопухолевом отношении соединениями.

2. Из 11 хлор-, йод- и бромпроизводных этиленимины наименее токсичными являются йодэтилат и йодметилат этиленимины.

3. Йодметилат хлорэтиламина наиболее активный в противоопухолевом отношении препарат, отличается хорошей переносимостью. Депрессивный эффект его на кроветворение носит кратковременный характер и обусловлен снижением общего количества лимфоцитов.

4. При микроскопическом исследовании у леченых животных выявлена атрофия опухолевых клеток с явлениями пролиферации клеток соединительной ткани, а также умеренная атрофия лимфоидной ткани, носящая обратимый характер.

Армянский институт рентгенологии и онкологии

Поступила 20/1 1976 г.

Ի. Գ. ԴԵՄԻՐՉՈԳՅԱՆ, Ս. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ, Օ. Վ. ԲԱԲԱՍՅԱՆ,
Դ. Ա. ԳԱԼՍՅԱՆ, Մ. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Էթիլենիմինի ՀԱԼՈՒԴԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՌԻՌՈՒՅՔԱՅԻՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅԱՆ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքում բերված են էթիլենիմինի քլոր-, յոդ-, բրոմ-ածանցյալների ուսումնասիրման տվյալները: Որոշվել է այդ միացությունների տոքսիկականությունը, կոսմոլիտիցիոն ինդեքսը և տանեկիտիան գործակիցը: Առավել ակտիվությամբ է օժտված էթիլենիմինի յոդմեթիլատ ածանցյալը: Պարզաբանված են պրեպարատների տոքսիկ ազդեցության վերականգնման հարցերը, նրանց ազդեցությունը արյունաստեղծման պրոցեսի վրա և հյուսվածաբանական փոփոխությունները ուռուցքային հյուսվածքում և բուժված կենդանիների օրգաններում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Росс У. Биологические алкилирующие вещества. М., 1964.
2. Чернов В. А. Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований. М., 1964.
3. Hendry J. A., Rose F. L., Walpole A. L. Brit J. Pharmacol. a. Chemother., 1951, 6, 201.