

УДК 615.277.3

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧНОСТИ,
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА
ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫХ ЭМБИХИНА И НОР HN_2

Приведены данные по изучению токсичности, противоопухолевой активности, побочного действия 12 моно- и дигалондзамещенных производных эмбихина и простейшего представителя хлорэтиламина—препарата Нор HN_2 .

Установлено, что эмбихин и его моно- и дихлорзамещенные аналоги namного токсичнее простейшего представителя хлорэтиламинов Нор HN_2 . Замена хлора в молекуле эмбихина другим галондом в большинстве случаев приводила к снижению токсичности и увеличению противоопухолевой активности. Аналогичная замена в молекуле Нор HN_2 повысила токсичность соединений и снизила противоопухолевую активность его некоторых аналогов. Все соединения в дозе, превышающей МПД, вызывают обратимую лейкопению (за счет лимфопении).

Алкилирующие соединения являются одной из основных групп веществ, используемых при лечении злокачественных опухолей. В некоторых странах (Венгрия, Англия) алкилирующие соединения являются ведущими и широко используются при комбинированной противоопухолевой химиотерапии. Поиск новых соединений из этого ряда ведется в различных направлениях, одним из них являются структурные изменения, ставящие перед собой цель получения новых препаратов с большей избирательностью и более широким спектром действия на злокачественные опухоли различного гистогенеза.

Признанным путем повышения противоопухолевого действия хлорэтиламинов является синтез их галондпроизводных. Имеется достаточное число исследований, посвященных изучению токсичности, противоопухолевой активности моногалондзамещенных препаратов, а именно, бром-, фторпроизводных ди(2-хлорэтил)аминa [1—13]. Значительно меньше исследований, касающихся йодпроизводных, и очень мало сведений относительно смешанных дигалогенэтиламинов. Имеющиеся в литературе данные относительно галогенпроизводных хлорэтиламина трудно сопоставимы, так как исследования проводились в различных условиях эксперимента, на разных штаммах и с разными препаратами. Что же касается смешанных бром-, фтор- и йодпроизводных ди(2-хлорэтил)аминa, то они мало изучены из-за трудностей, связанных с синтезом.

В настоящем сообщении приводятся данные по изучению токсичности и противоопухолевой активности 12 галондпроизводных эмбихина и Нор HN₂, синтезированных в ИОХ АН Арм. ССР (табл. 1).

Материал и методика

Все соединения имеют вид порошка белого, желтого, светло-коричневого цвета. Исключение составляет препарат 24 (смола коричневого цвета). Все соединения хорошо растворимы в воде и изотоническом

Таблица 1

Химическая формула и индексы соединений

Индекс соединения	Химическая формула	Индекс соединения	Химическая формула
140	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ H	140 _A	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ H
138	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \end{array}$ HBr	138	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \end{array}$ HBr
25	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F} \end{array}$ HCl	25 _A	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F} \end{array}$ HBr
27	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ HCl	27 _A	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ HBr
13	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F} \end{array}$ HCl	13 _A	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ HCl
24	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ HCl	24 _A	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{J} \end{array}$ HCl
HN ₂ эмбихин	$\text{CH}_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$ HCl	Нор HN ₂	$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$ HCl

растворе NaCl. Токсичность определялась на беспородных мышах (18—20,0) и крысах (100—120,0) обоего пола. Устанавливались: ЛД₅₀, ЛД₁₀₀ и МПД₁ при однократном внутрибрюшинном введении. Доверительные границы определялись по методу Литчфильда и Уилкоксона (по [1]), МПД_n уточнялась при многократном введении вещества. Критерием оценки соединений служил коэффициент роста (Кр), определяемый по формуле:

$$\text{Кр} = \frac{(B_1 - A_1) \cdot C_2 \cdot 100}{C_1(B_2 - A_2)} - 100.$$

где A_1 и A_2 —средний вес опухолей в опыте и контроле, B_1 и B_2 —средний вес животных в конце опыта, C_1 и C_2 —средний вес животных в начале в подопытной и контрольной группах соответственно.

Индекс кумуляции (J_k) определялся по формуле:

$$J_k = \frac{100(MPD_1 - MPD_n)}{MPD_0(n-1)}.$$

Оба индекса определялись на крысах с саркомой 45 [15].

Изучение противоопухолевой активности соединений проводилось в МПД на перевивных опухолях. Использованы следующие штаммы: на крысах—карциносаркома Уокера, саркома 45, саркома М-1, карциносаркома Герена, эритромиелоидный лейкоз Швеца, лимфолейкоз Плисса; на мышах—солидный вариант опухоли Эрлиха, ЛИО-1, саркома 180, лимфолейкоз НК/Ли, меланома Гардинга-Пасси.

Препараты вводились в изотоническом растворе NaCl внутривенно спустя 24 часа—7 суток, в зависимости от штамма. Лечение проводили один раз в сутки в течение 10—15 дней. Эффективность лечения определяли по проценту торможения роста опухоли и коэффициенту активности (K_a).

$$K_a = 100 - \frac{A_1 B_2 \cdot 100}{A_2 \cdot B_1} \times 100,$$

где A_1 и A_2 —средний вес опухолей, B_1 и B_2 —средний вес животных в конце опыта соответственно в опытной и контрольной группах [15].

Влияние препаратов на периферическую кровь кроликов изучали при 8-кратном ежедневном введении различных доз (МПД и дозы, превышающие МПД). Определяли общее количество Нб, подсчитывали лейкоформулу.

Результаты исследований и их обсуждение

При изучении токсичности соединений выяснилось (табл. 2), что из 14 препаратов, включая эмбихин и Нор HN_2 , 13 являются токсичными ($ЛД_{50}$ —1,5—94 мг/кг), лишь Нор HN_2 относится к соединениям со средней токсичностью ($ЛД_{50}$ —150 мг/кг). Из галоидпроизводных эмбихина наиболее токсичными оказались препараты 138, 13 ($ЛД_{50}$ —2,2 и 1,5 мг/кг).

Среди галоидпроизводных Нор HN_2 наибольшей токсичностью обладал препарат 13_A ($ЛД_{50}$ —5,6 мг/кг). Токсичность остальных соединений варьировала в пределах 23—94 мг/кг. При сравнительном изучении производных эмбихина и Нор HN_2 становится очевидным, что введение метильного радикала во всех случаях приводило к значительному усилению токсичности как исходного соединения (Нор HN_2), так и его галоидпроизводных.

Индекс кумуляции (табл. 2) в основном довольно высок (15,7—

36,4), неожиданно низким он оказался у препаратов 27,25 и 13 (галопроизводных эмбихина).

Наибольшая противоопухолевая активность в отношении саркомы 45 выявлена у препаратов 140, 27, 24, и 24А (Ка их соответственно равен 99,1; 96,2; 99,3; 93,5), при этом торможение роста опухоли не сопровождалось развитием общетоксических явлений, на что указывает положительное значение коэффициента переносимости препаратов 140, 24, 24А (+19, +11, +14,5). Некоторое снижение веса животных ($K_n = -4$) в случае препарата 27 (при ингибировании роста саркомы 45 на 96,2%) свидетельствует о передозировке.

Таблица 2

Токсичность и влияние галопроизводных эмбихина и НорHN₂ на рост саркомы 45

Индексы соединений	Разовая доза	Число введений	Ка в %	Кп в %	Жк	ЛД ₅₀ на intactных крысах	Границы доверия при $p=0,05$
140	0,3	15	+99,1	+19	24,0	1,5	(1,2÷1,95)
138	0,2	"	+84,8	+14	25	2,2	(1,7÷2,7)
25	0,2	"	+58	+12	3,5	6	(5,1÷6,9)
27	2	"	+96,2	-4	3,5	7	(5,7÷8,47)
13	0,5	"	+12	-15,6	5,7	1,5	(0,75÷3,0)
24	2,5	"	+99,3	+11	27,1	20	(31÷12,9)
HN ₂ (эмбихин)	0,2	"	+2,9	+16	28	1,8	(2,2÷0,8)
140 _A	15	15	+37,2	+2	28,5	94	(80÷109,9)
138 _A	15	"	+86,3	+18	28	80	(108,8÷70)
25 _A	5	"	+43	-2,5	18,9	23,5	(21,6÷25)
27 _A	5	"	+18,2	+8,4	36,4	45,5	(30,0÷63,1)
13 _A	0,6	"	+35	+17,0	33	5,65	(3,35÷9,8)
24 _A	8	"	+93,5	+14,5	16	50	(75÷28,1)
НорHN ₂	25	"	+78	-7	15,7	150	(120÷201)

Спектр противоопухолевого действия исследовался на 11 перививных опухолях (табл. 3). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что бром-, иод-, фторпроизводные эмбихина обладали высоким ингибирующим действием в отношении карциносаркомы Уокера (78—100% торможения, процент животных с рассосавшимися опухолевыми узлами—20—100). Замещение атома хлора другим галогеном привело также к значительному усилению противоопухолевой активности в отношении целого ряда опухолей: саркомы 45, карциномы Герена, эритромиелома Швеца, саркомы М-1 (за исключением препарата 138). Наиболее высокая активность выявлена у дихлорзамещенных аналогов и особенно йод-, фторпроизводного, последний подавляет рост саркомы 45, сар-

комы М—1, эритромиелоза Швеца, карциномы Герена, опухоли Плисса на 97—100%.

В то же время замена атомов хлора в молекуле Нор HN₂ (Br, F и J) в основном привела к значительному снижению активности соединения. Лишь два из монохлорзамещенных производных Нор HN₂ (препарат 140А и 138А) проявили выраженный противоопухолевый эффект, несколько отличаясь по спектру противоопухолевого действия от исходного препарата.

В опытах с перевиваемыми опухолями мышей умеренный терапевтический эффект в отношении саркомы Крокера отмечается под влиянием препаратов 140А, 138А, 25 (42—55%). Значительная противоопухолевая активность обнаружена в опытах с ЛИО-1 (препарат 13), с меланомой Гардинга-Пасси (пр. 27), с НК/Ли (пр. 140А) в отношении солидного варианта опухоли Эрлиха (препарат 27А). Остальные опухоли мышей оказались малочувствительными к галондпроизводным эмбихина и Нор HN₂.

При изучении влияния препаратов на периферическую кровь кроликов существенных изменений в количественном отношении эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, в процентном отношении Нб не наблюдалось. Некоторое снижение общего числа лейкоцитов наблюдалось в середине курса лечения при введении препаратов 138, 24, 24А и 13. Максимальное снижение общего числа лейкоцитов отмечалось при введении доз, превышающих МПД (препарат 140, 138, 24, 24А и 13). Лейкопения обусловлена снижением общего числа лимфоцитов.

Лаборатория экспериментальной химиотерапии
опухолей Института рентгенологии и онкологии
им. В. А. Фанарджяна

Поступила 17/IX 1978 г.

Ի. Գ. ԴԵՄԻՐՃՕՂԻՅԱՆ, Օ. Վ. ԲԱՐԱՍՅԱՆ, Դ. Ա. ԳԱԼՍՅԱՆ

ՆՈՐ HN₂-ի եվ էՄԲԻԽԻՆԻ ՀԱԼՈՆԴԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՌԻՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԵՎ
ԹՈՒՆԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Բերված են էմբիխինի մոնո-և դիհալոիդ տեղակայված 12 ածանցյալների և բոլոր էթիլամինի դասի պարզագույն ներկայացուցչի նոր HN₂-ի թունաբանական հակառուցքային ազդեցության և կողմնակի ներգործության ուսումնասիրությունների արդյունքները:

Պարզվում է, որ էմբիխինը և նրա մոնո-և դիբրո տեղակայված համանման միացությունները շատ ավելի թունավոր են, քան բոլոր էթիլամինի պարզագույն ներկայացուցիչ HN₂-ը: էմբիխինի մոլեկուլում բրոմի ատոմի փոխարինումը հալոգենով գրեթե բոլոր դեպքերում իջեցնում է թունավորությունը և բարձրացնում հակառուցքային ակտիվությունը: Համանման փո-

խարինումը նոր HN_2 -ի մոլեկուլում բարձրացնում է այդ միացության թու-
նավորությունը և իջեցնում հակաուռուցքային ազդեցության ակտիվությունը:
Ուսումնասիրված բոլոր միացությունները առավելագույն տանելի դո-
զայից (МПД) բարձր չափերով օգտագործելու դեպքում առաջացնում են
լեյկոպենիա (ի հաշիվ լիմֆոպենիայի):

I. G. DEMIRCHOGLIAN, O. W. BABASSIAN, D. A. GALSTIAN

COMPERATIVE CHARACTERISTICS OF TOXICITY AND ANTITUMOR ACTIVITY OF A ROW OF GALOGEN OF HN_2 AND NOR HN_2

Comperative examlnation of toxicity and antitumor activity of 12 analoges of HN_2 and Nor HN_2 is discussed. It is shown that all derivati-
ves of HN_2 with exception of Br and Y analoges (specimen 140a and 138a), are less toxic than nitrogen mustard. All mustards are more toxic than Nor HN_2 and its galogen analoges Br, F and Y compounds of HN_2 render significant inhibitory effect on the growth of tumor used in test, at the same time galogen analoges of Nor HN_2 with the exception of number 140a and 138a are less active. All compounds produce low lymphocyte counts especially in doses more than therapeutic. No signifi-
cant changes in reticulocyte, hemoglobin level and red-cell count could be demonstrated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белецкий М. Я. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
2. Берлин А. Я. Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та экспер. и клинич. онкологии, т. 11. М., 1970.
3. Бухарова И. К. Автореферат канд. дисс. М., 1971.
4. Бухарова И. К., Тютюшкина Т. К. Сб.: Химиотерапия опухолей в СССР. М., 1971.
5. Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Бабасян О. В., Варданян С. А. Материалы IX научной конференции Института рентгенологии и онкологии. Ереван, 1964, стр. 106.
6. Папоян С. А., Демирчоглян И. Г., Варданян С. А. Материалы XI научной конференции. Ереван, 1967, стр. 135.
7. Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Бабасян О. В., Галстян Д. А., Огачесян М. С. Ж. экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, т. XVI, 1976, 5, стр. 33.
8. Демирчоглян И. Г., Бабасян О. В., Галстян Д. А. Проблемы химиотерапии злокачественных опухолей. Москва—Киев, 1974.
9. Ларионов Л. Ф., Бухарова И. К. Вopr. онкол., 1971, 5, стр. 8.
10. Папоян С. А. Фторалкиламины и перспективы их применения в терапии опухолей. Ереван, 1961.
11. Птицина Т. Э., Вольфсон Н. И. Вopr. химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкологии, т. II. М., 1960, стр. 38.
12. Спасская И. Т., Темирбулатова Т. М. Вopr. химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкологии, т. 11. М., 1960, стр. 92.
13. Софьина Э. П. Вopr. химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкологии, т. II. М., 1960, стр. 79.
14. Росс У. Биологические алкилирующие вещества. М., 1964, стр. 129.
15. Чернов В. А. Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1974, стр. 357.