

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХЛОФОСФЕНАЛЯ

*И. В. Заиконникова, А. И. Разумов, Г. Х. Гильманова, Г. Ф. Ржевская,
М. Б. Вургафт, М. С. Зарбеева, Г. А. Савичева и А. Д. Новицкая*

Кафедра фармакологии (зав.— доц. И. В. Заиконникова) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова, кафедра органической химии (зав.— проф. А. И. Разумов) Казанского химико-технологического института им. С. В. Кирова, Отдел природноочаговых инфекций Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (зав.— докт. мед. наук Г. Х. Гильманова), кафедра глазных болезней Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина (зав.— проф. М. Б. Вургафт)

Роль вирусных инфекций в патологии органа зрения приобретает все большее значение. Выяснена этиологическая роль вирусов при заболеваниях как наружных оболочек глаза (трахома, конъюнктивиты, кератиты), так и при заболеваниях внутренних оболочек глаза и зрительных путей (ириты, иридоциклиты, невриты зрительного нерва и др.).

Специфическое лечение вирусных заболеваний глаз делает лишь первые свои шаги. Из предложенных до сих пор вирусостатических препаратов наибольшее признание получили в офтальмологии керицид (5-йод-2-дезоксигуанидин), фермент дезоксирибонуклеаза, интерферон и интерферонген. Однако их терапевтическая эффективность не всегда достаточна. Поэтому поиски новых вирусостатических веществ для лечения заболеваний глаз не теряют актуальности.

Нами были предприняты испытания противовирусного действия ряда препаратов нового класса фосфорорганических соединений — фосфорилированных ацеталей и альдегидов. Препараты синтезированы на кафедре органической химии Казанского химико-технологического института А. И. Разумовым и Г. А. Савичевой. Как уже ранее сообщалось нами, соединения этого ряда могут обладать противовирусным действием (А. И. Разумов, Г. А. Савичева, Г. Ф. Ржевская, 1965).

Антивирусное действие одного из них, хлофосфеняля, мы испытывали на аденовирусах типов 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, 17. Для репродукции вируса использовали перевиваемые амниотические клетки человека (FL).

При непосредственном воздействии препарата в разведении 1:4500 на аденовирусы антивирусного действия не наблюдалось: репродукция вируса была такая же, что и в культуре клеток, зараженных интактным вирусом. Хлофосфеняль не влиял также на репродукцию вируса, проникшего в клетки.

Изучение блокирующих свойств хлофосфеняля (т. е. его способности влиять на проникновение вируса в клетку) показало, что при обработке культуры клеток FL препаратом в разведении 1:4500 в течение 2 часов при температуре 37° он действует избирательно: из 8 исследованных типов аденовирусов только типы 3 и 17 не проникали в клетки.

Хлофосфеняль — малотоксичное соединение. При изучении острой токсичности на мышцах при внутривенном и внутрибрюшинном введении этого препарата в максимальной концентрации водного раствора 1:300 среднюю смертельную дозу определить не удалось, при внутривенном введении кроликам токсического действия не отмечается. Для исследования токсичности при многократном введении хлофосфеняль инъецировали подкожно 10 мышам в течение 15 дней в дозе 83 мг/кг и 5 кроликам в течение 10 дней в дозе 7 мг/кг. Параллельно контрольным животным вводили бидистиллированную воду.

Все животные остались живы, при определении общего состояния и морфологических показателей крови — гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов — изменений не обнаружено.

На 6 кроликах изучалось местное действие хлофосфеняля на глаза. Раствор 1:300 ежедневно закапывали в конъюнктивальный мешок по 2 капли в течение 15—22 дней.

При проведенном на кафедре патологической анатомии асс. Н. М. Калугиной патогистологическом исследовании органов животных после многократного введения препарата в легкие, печени, почках, селезенке, сердце, кишечнике, головном мозге, тканях глаза каких-либо морфологических изменений у опытных животных по сравнению с контрольными не было обнаружено.

Исследования показали, что хлофосфеняль практически безвреден. Это послужило основанием для клинических испытаний, разрешенных Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР.

По предложению кафедры фармакологии Казанского медицинского института клинические испытания препарата выполнялись на кафедре глазных болезней Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина.

Лечение проводилось у 30 больных с так называемой адено-фаринго-конъюнктивальной лихорадкой, вызываемой аденовирусом типа 3, и у 52 больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом, вызываемым аденовирусом 8.

Клинические наблюдения, подробно изложенные в статье канд. мед. наук М. С. Забрезовой и соавт., показали, что раствор хлорфосфенала в разведении 1:300, примененный в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок 4 раза в день, хорошо переносится больными и оказывает заметный лечебный эффект при адено-фаринго-конъюнктивите. При аденовирусном кератоконъюнктивите он менее эффективен: не предупреждает возникновения характерных изменений роговицы и не ускоряет темпа их обратного развития.

УДК 615.771.7

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕД НА АКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. В. Семенов

*Кафедра общей биологии и ЦНИЛ Казанского ордена Трудового Красного Знамени
медицинского института им. С. В. Курашова*
Руководители работы — проф. В. В. Изосимов и ст. научн. сотр. О. К. Элпидина

В настоящей работе была поставлена задача изучить изменение активности противоопухолевых препаратов под воздействием тех веществ, с которыми они контактируют при введении в организм. Следует отметить, что работы в этом направлении в отношении антибактериальных препаратов [2] оказались весьма плодотворными.

Мы исследовали 7 препаратов, относящихся по физико-химическим свойствам, структуре и спектру противоопухолевого действия к различным группам. Из группы хлорэтиламинов были взяты сарколизин, эмбитол и эндоксан, из этилениминов — этимидин и тио-тэф, из антибиотиков — круцин и поин (получен О. К. Элпидиной).

Из биологических жидкостей были использованы: плазма крови человека, сыворотка крови свиней, сыворотка крови здоровых крыс, бесклеточная асцитная жидкость опухоли яичника крыс, бесклеточная асцитная жидкость лимфолейкоза Нк/Ly мышей, а также яичный и бычий альбумины, гамма-глобулин человека, аминокислоты.

О взаимодействии с каждой из указанных сред судили по изменению активности противоопухолевых препаратов при воздействии их на парамеции *Paramecium caudatum* [4, 5] и на опухолевые клетки [1]. Воздействие противоопухолевых препаратов на парамеции проявлялось в замедлении движения последних вплоть до их гибели, что отмечалось по секундомеру. Воздействие на опухолевые клетки определялось по проценту их гибели через 20 мин. инкубации. Кроме того, цитотоксичность оценивали по изменениям опухолевых клеток, наблюдаемым в фазово-контрастном микроскопе МБИ-12.

Растворы тех препаратов, которым свойственна кислая реакция, подщелачивали 0,1 н. раствором NaOH до pH 7,2, в целях приближения к условиям, характерным для жидкостей организма. При этом активность противоопухолевых препаратов почти не снижалась. Исключение составлял эмбитол, активность которого в значительной степени уменьшалась, ввиду чего он не подщелачивался.

Концентрации сред подбирались с расчетом получения наименьшего их протистостимулирующего и цитостатического влияния, с одной стороны, и оптимального выявления процесса взаимодействия, с другой. Плазмы и сыворотки крови, а также асцитная жидкость были взяты в концентрациях 25 и 50%. Молярное отношение белков к концентрациям противоопухолевых препаратов составляло 1:10 или 1:5, за исключением эндоксана, где их соотношение было 1:30 и 1:15. Молярное соотношение аминокислот с противоопухолевыми препаратами — 100:1.

Все противоопухолевые препараты в различной степени взаимодействуют с компонентами биожидкостей, что проявляется в снижении их протистостимулирующей активности, наиболее значительном у эмбитола, этимидина, поина и круцина, в меньшей степени — у сарколизина, тио-тэфа и эндоксана. Мы не обнаружили зависимости степени взаимодействия от групповой принадлежности противоопухолевого препарата.

По степени взаимодействия с белками противоопухолевые препараты располагаются в том же порядке, что и при взаимодействии с биожидкостями. Белкам биожидкостей принадлежит основная роль в процессе взаимодействия. Этимидин, сарколизин, круцин в большей степени взаимодействуют с гамма-глобулином, а поин и тио-тэф — с альбуминами. Эндоксан реагирует в равной степени с альбуминами и гамма-глобулином. Яичный и бычий альбумины в разной степени взаимодействуют с различными противоопухолевыми препаратами.

При определении взаимодействия противоопухолевых препаратов с аминокислотами по той же методике оказалось, что в присутствии некоторых аминокислот лишь отдельные противоопухолевые препараты изменяют свою активность в отношении парамеций. Так, эмбитол снижает свою активность в присутствии DL-аланина, этимидин — в присутствии DL-солянокислого орнитина, поин — в присутствии L-солянокислого аргинина, DL-солянокислого лизина, DL-солянокислого орнитина. В присутствии чистого DL-аргинина активность поина не снизилась. Эндоксан понизил активность в присутствии DL-троптофана.