

3. Горлина М. Х.//ЖМЭИ.— 1985.— № 3.— С. 94—97.
4. Макеева О. О. Методы экспериментальной химиотерапии.— М., 1971.
5. Назарук М. И., Белякова О. И. и др.//Бюлл. изобр.—1983.— № 48.— С. 17.
6. Ненков П., Манахимов Р., Поликар А. и др.//ЖМЭИ.— 1984.— № 8.— С. 56—57.
7. Петровская В. Г., Настичкин И. А., Лычева Т. Н.//ЖМЭИ.— 1983.— № 9.— С. 25—27.
8. Петровская В. Г.//ЖМЭИ.— 1984.— № 7.— С. 17—19.
9. Финкеев Е. А., Михайлова Л. В. Гидрокортизоновый метод в биологических исследованиях при туберкулезе.— Фрунзе, 1976.
10. Чердаев А. Н.//Лаб. дело.— 1987.— № 4.— С. 3—13.

Поступила 25.04.95.

STUDY OF THE EFFECT OF AMMONIUM IRON CITRATE ON THE VIRULENCE OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

Yu. E. Brudnaya, B. O. Berim

Summary

The method of the determination of the virulence of nontuberculous mycobacteria by the injection of ferric iron salts to white mice is developed, the comparative analysis of the sensitivity of this method and estimation of the virulence of mycobacteria by sensitization of white mice by pertussoid monovalent vaccine is performed. The investigations are carried out on 270 not pedigree white mice with 6 species of nontuberculous mycobacteria. It is established that the injection of ammonium iron citrate increases the virulence of the all nontuberculous mycobacteria strains studied except for *M. phlei*. The method given proved to be more sensitive than the method with pertussoid vaccine.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.217.34

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Р. С. Гараев, И. А. Студенцова

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского университета

Более десяти лет прошло после опубликования на страницах журнала актовой речи заслуженного деятеля науки РСФСР, проф. И. В. Заиконниковой [6]. В ней подробно отражены первый этап создания новых лекарственных препаратов на основе антихолинэстеразных фосфорорганических соединений (ФОС), синтезированных в Казанском технологическом университете под руководством проф. А. И. Разумова, а также итоги доклинического изучения и первые шаги клинической апробации ФОС, не проявляющих антихолинэстеразной активности.

За эти годы кафедра фармакологии и другие подразделения КГМУ, химические лаборатории ИОФХ им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН и Казанского технологического университета, производственные химико-фармацевтические объединения «Татхимфармпрепараты» (г. Казань), «Санитас» (г. Каунас) и «Латвбиофарм» (г. Олайне), Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии интенсивно работали над созданием оптимальных лекарственных форм и организаций их серийного выпуска. Сотрудники кафедры

фармакологии в тесном содружестве с клиницистами различных учреждений Казани, Москвы, Санкт-Петербурга, Риги, Тбилиси и других городов проводили клинические испытания новых препаратов и конкретизировали показания к их применению.

В настоящей работе приведены сведения о трех оригинальных лекарственных средствах: димефосфоне, глицифоне и фосфабензиде, успешно прошедших клинические испытания, а также об основных направлениях поиска и доклинического изучения новых ФОС.

Димефосфон (диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты) на основании экспериментальных работ, проведенных на кафедре фармакологии (И. В. Заиконникова, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, И. С. Мокринская, В. П. Булатов, С. В. Мальцев и др.), в 1983 г. был введен в медицинскую практику в качестве антиацидотического средства [9]. Способ непрерывного синтеза этого препарата [2], разработанный в ИОФХ им. А. Е. Арбузова, освоен ПО «Татхимфармпрепараты» и «Санитас». При дальнейшем изучении диме-

фосфона в эксперименте и клинике были выявлены новые интересные свойства этого препарата.

Вегетотропная активность димефосфона была впервые установлена Р. С. Гараевым и И. А. Студенцовой в условиях моделирования отравлений антихолинэстеразными средствами. Препарат повышал выживаемость животных, способствовал сохранению активности ацетилхолинэстеразы мозга и других тканей, потенцировал действие М-холиноблокатора атропина [1, 3]. В клинике димефосфон оказался эффективным при лечении вегетососудистой дистонии, особенно при преобладании парасимпатикотонии (М. Ф. Исмаилов, Р. И. Аляветдинов, Ю. В. Коршун и др.).

Уже на начальных этапах экспериментального исследования димефосфона была установлена его способность влиять на функции центральной нервной системы: препарат проявлял противосудорожную активность при отравлении стимуляторами ЦНС и никотином [10], снижал температуру тела животных [5]. Целенаправленное доклиническое изучение нейротропного действия димефосфона (Р. Х. Хафизьянова) выявило его церебропротекторную активность [11]. На основании клинических испытаний, проведенных на различных базах димефосфон разрешен Фармакологическим комитетом для широкого применения в медицине как средство, нормализующее функции центральной нервной системы.

В ходе гистологических исследований было обнаружено активирующее влияние димефосфона на микроциркуляцию (Д. В. Бурнашева, Х. Г. Валеева, А. З. Миндубаева, Г. Н. Шмелева и др.). Установлено и улучшение внутриорганного кровообращения В. П. Панкова, М. Р. Рокицкий, В. Ф. Жаворонков).

Результаты экспериментально-клинических исследований (В. И. Данилов, И. А. Студенцова, Х. М. Шулман и А. В. Горожанин) показали влияние димефосфона на церебральную гемодинамику. Ценным свойством препарата оказалась его способность нормализовывать цереброваскулярную реактивность, которая обеспечивает ему преимущество перед известными вазоактивными лекарственными средствами сермионом и кавинтоном.

Под действием димефосфона уменьшается объемный кровоток легких, снижается давление в легочной артерии, уменьшаются или предотвращаются прессорные реакции, вызванные адреномиметиками (А. А. Визель, М. Э. Гурyleва, М. Ф. Яушев).

Иммуномодулирующая активность препарата оценена на различных экспериментальных моделях и при ряде патологических состояний у больных. Он эффективен при иммунодепрессиях, вызванных ОРВИ (А. Д. Церегородцев и др.) и вирусным гепатитом (Д. Ш. Еналеева, Л. Ч. Самерханова), при моделировании интоксикаций пестицидами (Р. С. Гараев, И. А. Студенцова, И. С. Мокринская, Х. Х. Миннекаев, В. Н. Локтионов, П. Б. Цыремпилов), алкилирующими антибластомными агентами (В. Ф. Давыдов, М. И. Напылова), а также при аутоиммунных заболеваниях: аутоиммунном тиреоидите (Л. И. Анчикова, Л. Н. Куршакова, А. О. Поздняк), роже (В. Х. Фазылов, Д. Ш. Еналеева). Димефосфон способен влиять на различные показатели иммунного статуса в зависимости от характера исходных сдвигов. Его действие проявляется преимущественно на Т-клеточной системе.

Способность димефосфона стабилизировать мембраны клеток [7, 8] и подавлять перекисное окисление липидов (Л. Е. Зиганшина, Р. Х. Хафизьянова и др.) дает возможность не только рекомендовать препарат для применения при atopической бронхиальной астме и поллинозах, но и объяснить его эффективность при самых различных заболеваниях.

При местном применении димефосфон проявляет уникальный комплекс эффектов: противовоспалительный, антиаллергический и антисептический. Он также стимулирует регенерацию тканей и повышает барьерно-защитные функции кожи и слизистых оболочек (И. А. Студенцова, Л. Е. Зиганшина, Х. М. Сайфуллина, М. Г. Гилязев и др.). В итоге широких клинических испытаний препарат разрешен для местного применения при заболеваниях инфекционно-воспалительно-аллергического генеза в дерматокосметологии, стоматологии, оториноларингологии, для профилактики воспалительных реакций в местах выхода сплиц аппарата Илизарова и мукози-

тов окружающей здоровой ткани при лучевой терапии злокачественных новообразований, а также для лечения ран и рожистого воспаления.

Применение димефосфона в самых различных областях практической медицины диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения механизма его действия. В настоящее время сотрудниками кафедры фармакологии в тесном содружестве со специалистами различных профилей проводятся исследования антимикробного, антимутагенного, радиопротекторного и ряда других эффектов димефосфона.

Продолжается работа над созданием новых лекарственных форм димефосфона. Сотрудниками КГМУ, ИОФХ им. А. Е. Арбузова и ПО «Санитас» разработана инъекционная форма — ампулированная субстанция для приготовления растворов для внутривенного введения, выпуск которой освоен в КНИИЭМ. Ведутся также совместные исследования с ИОФХ им. А. Е. Арбузова, кафедрой технологии лекарственных форм димефосфона для местного применения. Первым шагом явился промышленный выпуск Казанским ПО «Хитон» лечебно-косметического лосьона «Дебют».

Эффективность димефосфона при местном применении дала основание для поиска и изучения новых лекарственных средств местного действия (И. А. Студенцова, Л. Е. Зиганшина, В. Ш. Исмагилов и др.) среди аналогов димефосфона, разрабатываемых в ИОФХ им. А. Е. Арбузова (А. О. Визель, А. А. Муслинкин, Э. А. Гурылев, Л. И. Щукина и др.). Один из представителей этого ряда мефопран после успешных научно-производственных испытаний рекомендован к применению в ветеринарии для лечения ран и эндометритов у сельскохозяйственных животных (М. Ш. Шакуров, М. Г. Миролубов, Д. И. Ошкин и др.).

Глицифон, синтезированный под руководством Н. И. Ризположенского в ИОФХ им. А. Е. Арбузова, был выбран из ряда глицидильных производных кислот фосфора как соединение с наибольшей противоопухолевой активностью в эксперименте (И. А. Студенцова, Р. С. Гараев). Он обладает избирательной антибластомной активностью, которая основана на антимитотическом эффекте, проявляю-

щемся преимущественно в слабокислой среде опухолевой ткани, и способности влиять на метаболизм в бластоматозно измененных клетках (И. А. Студенцова, И. С. Мокринская, Р. С. Гараев, Н. П. Зеленкова, Л. А. Ашаева, С. Н. Дубинская, Р. Х. Хафизьянова, Л. Н. Залядитдинова, Ю. Г. Забусов, Т. Ф. Миллер-Рахматуллина). Препарату свойственна также антимикробная активность (М. Г. Берим). Отличием глицифона от других антибластомных средств являются его слабая иммунодепрессивная активность (А. Б. Матвеев, И. А. Студенцова, И. В. Заиконникова, В. Е. Турищев) и малая гематоксичность (И. С. Мокринская).

На основании клинических испытаний глицифон разрешен для широкого медицинского применения в 30% мази для лечения рака и предраковых заболеваний кожи, производство которой освоено ПО «Татхимфармпрепараты». На первом этапе клинического изучения глицифоновой мази установлено, что она высокоэффективна при плоскоклеточных формах рака кожи (М. Л. Гершанович, Е. А. Чехарина), различных клинко-морфологических типах базалиом, преканцерозах кожи (сенильные кератозы, болезнь Бовена), первично-множественных формах опухолей (В. И. Романов, В. А. Добрынин, Б. А. Беренбейн).

Мазь может быть применена при локализации опухолей в областях, труднодоступных для лучевого и хирургического лечения: около глаза, на спинке носа, в наружном слуховом проходе, на коже ушной раковины. Она дает стойкий эффект не только при первичных опухолях, но и при рецидивах после хирургической и лучевой терапии. Лечение протекает без присоединения инфекции (мазь проявляет антимикробное действие) и заканчивается образованием рубца с отличным косметическим эффектом. Через 4—6 месяцев после завершения лечения рубец практически незаметен. Препарат не вызывает токсического кожно-резорбтивного действия.

Представляет большой интерес создание противоопухолевых препаратов на основе фосфор- и кислородсодержащих пятичленных гетероциклов. Эти соединения способны вступать в химические реакции при раскрытии цикла по фосфор-кислородной связи

(Б. А. Арбузов, А. О. Визель и др.). Возможность такого механизма взаимодействия производных оксафосфолена с биосубстратами высказана также на основании изучения влияния их на активность холинэстераз (Р. С. Гараев и др. [4]). Целенаправленный синтез ряда производных оксафосфолена в ИОФХ им. А. Е. Арбузова и экспериментальное изучение их на кафедре фармакологии КГМУ показали, что оксафосфоленовый цикл является фармакоформной группировкой, придающей соединению противоопухолевую активность (А. О. Визель, Р. Х. Хафизьянова, И. С. Мокринская, Р. С. Гараев, И. А. Студенцова, Л. Н. Залялютдинова и др.).

Фосфабензид (гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты), синтезированный в Казанском технологическом университете (А. И. Разумов и соавт.) и экспериментально изученный на кафедре фармакологии КГМУ (Г. Ф. Ржевская, И. В. Заиконникова и др.), еще в 1973 г. успешно прошел клинические испытания и был рекомендован для широкого применения как транквилизатор.

Отсутствие у препарата таких побочных эффектов, как гипнотический и миорелаксирующий, выгодно отличающее его от известных транквилизаторов, позволило рекомендовать этот препарат в качестве дневного транквилизатора. В экспериментах установлены также его ноотропная и церебропротекторная активности (Р. Х. Хафизьянова, Г. Ф. Ржевская, И. И. Семина). Однако трудности в организации промышленного выпуска фосфабензида задержали его внедрение в клиническую практику.

В настоящее время ведется работа по освоению его производства.

Интерес к производным кислот фосфора, содержащим в молекуле гидразидную группу, возрастает в связи с большой широтой их терапевтического действия. Обнаружено (И. И. Семина и др.), что гидразиды фосфорилированных карбоновых кислот, синтезированные в КГТУ (В. В. Москва, Р. И. Тарасова и др.), в частности гидразид 0-β-хлорэтил-пара-N-диметиламинофенилфосфинилуксусной кислоты (амфазид), проявляет ноотропную активность в диапазоне 1/10—1/1000 ЛД₅₀. Препарат селективно влияет на кинетику ионных каналов,

в малых дозах оказывает мембраностабилизирующее и антиоксидантное свойства, что, возможно, играет определенную роль в механизме его ноотропного действия.

Таким образом, экспериментально-клинические исследования последних лет свидетельствуют о плодотворности поиска новых оригинальных лекарственных средств в ряду синтетических фосфорорганических соединений, не проявляющих антихолинэстеразной активности. Это направление научных исследований кафедры остается ведущим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арбузов Б. А., Визель А. О., Ивановская К. М. и др. // Докл. АН СССР.— 1968.— № 1.— С. 101—104.
2. Арбузов Б. А., Муслинкин А. А., Визель А. О. // А. с. № 510923 от 18.12.1975.
3. Гараев Р. С. // Казанский мед. ж.— 1993.— № 3.— С. 166—169.
4. Гараев Р. С., Хафизьянова Р. Х., Арбузов Б. А. и др. Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ.— Научн. тр.— Казань, 1974.— Т. 41.— С. 17—23.
5. Гараев Р. С., Студенцова И. А. // Фармакол. и токсикол.— 1970.— № 2.— С. 227—230.
6. Заиконникова И. В. // Казанский мед. ж.— 1983.— № 4.— С. 241—246.
7. Зиганшина Л. Е., Студенцова И. А., Большакова Е. В. // Казанский мед. ж.— 1988.— № 2.— С. 125.
8. Святкина О. Б. Патогенетическое значение структурно-функциональных изменений мембран иммунокомпетентных клеток и возможности их коррекции при atopической бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.— М., 1987.
9. Студенцова И. А., Заиконникова И. В., Визель А. О., Гараев Р. С. // Казанский мед. ж.— 1989.— № 2.— С. 118—120.
10. Студенцова И. А., Гараев Р. С. Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ.— Научн. тр.— Казань, 1969.— С. 69—70.
11. Хафизьянова Р. С. // Казанский мед. ж.— 1994.— № 3.— С. 169—171.

Поступила 25.04.95.

NEW MEDICINAL DRUGS ON THE BASIS OF PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS WITHOUT ANTICHOLINESTERASIC ACTION

R. S. Garaev, I. A. Studentsova

Summary

The results of the creation of new medicinal drugs on the basis of synthetic phosphoroorganic compounds without anticholinesterasic activity are generalized. The assessment of the contribution of various specialists into the development of dimephosphone glyciophone and phosphabenzide is given, the following prospects of the search of original medicinal drugs in a series of phosphoroorganic compounds are shown.