

м - 13113/3

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ
АВГУСТ
1983
4
ТОМ
LXIV

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 615. 015



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ¹

*Заслуженный деятель науки РСФСР
проф. И. В. Заиконникова*

Актуальными проблемами фармакологии являются изыскание биологически активных веществ и изучение механизма их действия. Казанские фармакологи более 25 лет занимаются экспериментальным исследованием новых химических соединений из различных химических классов. Эти поиски ведутся на основе научного наблюдения за зависимостью между химической структурой и фармакологической активностью и преследуют цель практического использования наиболее биологически активных веществ в качестве лекарственных препаратов.

С 1950 г. впервые в Советском Союзе нами были начаты работы по изучению биологической активности веществ из области органических соединений фосфора. Большое значение для судьбы фосфорорганических соединений как потенциальных лекарственных препаратов имело открытие их антихолинэстеразной активности и дальнейшее ее изучение. Первым этапом работы нашей кафедры стал анализ препаратов, у которых антихолинэстеразное действие являлось ведущим в их биологической активности. Как показал опыт, выбор направления поисков был сделан правильно.

При изучении биологической активности смешанных эфиров алкилфосфиновых кислот было выявлено, что токсичность соединений уменьшается с увеличением числа углеродов в алкильном радикале, но для выраженности антихолинэстеразного эффекта имеет значение наличие нитрогруппы в ароматическом радикале (М. А. Алуф, Л. С. Афонская, И. В. Заиконникова, 1955, 1957, 1962). Наиболее активным ингибитором холинэстеразы оказался смешанный этиловый, п-нитрофениловый эфир этилфосфиновой кислоты. Препарат был синтезирован в Казанском химико-технологическом институте имени С. М. Кирова под руководством проф. А. И. Разумова. Итогом совместной работы химиков и фармакологов явилось внедрение в практическую медицину нового лекарственного препарата армина в качестве противоглаукоматозного и миотического средства.

Первый успех — внедрение первого оригинального ФОС в медицинскую практику — способствовал углублению комплексных исследований с химической лабораторией

¹ Актовая речь, посвященная 164-летию образования медицинского факультета при Казанском университете.

КАЗАНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ

рией, руководимой А. И. Разумовым. Был подвергнут детальному биологическому анализу ряд сложных эфиров диалкилфосфиновых кислот, синтезированных О. А. Мухачевой. Полученные эфиры оказались в той или иной мере биологически активными, причем их активность была значительно выше, чем у эфиров дифенилфосфиновых кислот, изученных Таубером, Фридманом и Доком (1953). На основании проведенных изысканий для детального фармакологического обследования был выбран препарат с наибольшей биологической активностью — паранитрофениловый эфир дибутилфосфиновой кислоты (И. В. Заиконникова, 1961). В 1963 г. он был введен в практическую медицину под фармакопейным названием нибуфин в виде глазных капель как противоглаукоматозное и миотическое средство и в виде ампульных растворов для устранения атонии желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, первыми продуктами, получившими практическое применение, были армин и нибуфин — препараты антихолинэстеразного действия.

В течение последующих лет изучался механизм действия армина. Результаты этих исследований позволили рекомендовать его в качестве родо-вспомогательного средства, а также в психиатрической практике при ряде заболеваний центральной нервной системы. Для армина характерно некоторое стимулирующее действие на центральную нервную систему. При введении малых доз армина отмечено ослабление тормозных процессов. На центральную нервную систему может влиять не только его способность стабилизировать ацетилхолин, но и его небольшая адренопозитивная активность, что было подтверждено рядом экспериментов (Л. С. Афонская, 1969). Учитывая, что нибуфин в 13,5 раза менее токсичен, чем армин, а по силе антихолинэстеразного эффекта почти равен ему, мы сочли целесообразным продолжить изучение зависимости биологической активности от химической структуры в этих рядах соединений. Показано, что замена этильных радикалов в молекуле армина на бутильные вызывает снижение токсичности с сохранением характера действия на центральную нервную систему, что может явиться предпосылкой для практического использования этих соединений в психиатрической и неврологической практике (Л. С. Афонская, В. И. Леонов, 1977).

Результаты изучения механизма действия нибуфина способствовали его более широкому практическому использованию. Он с успехом применяется в урологической практике при атонии мочевого пузыря и мочеточников, в акушерской — для родостимуляции и родоразрешения, в гинекологической — для остановки кровотечений различного происхождения, особенно фиброматозного. Особенность биологической активности нибуфина заключается в том, что, помимо антихолинэстеразного действия, он обладает выраженным холиномиметическим эффектом, который достаточно четко проявляется на органах с гладкой мускулатурой. Было установлено, что в условиях денервации изолированного кишечника нибуфин оказывает стимулирующее действие, подобно ацетилхолину (И. В. Заиконникова, И. А. Студенцова, 1962). В усилении перистальтики кишечника имеет значение и изменение активности эстераз интрамуральных нервных элементов (И. В. Заиконникова, А. З. Миндубаева, 1969). Изучая влияние нибуфина на центральную нервную систему, мы получили данные, свидетельствующие, что в рекомендованных для клиники дозах этот препарат обладает выраженным центральным действием и, в отличие от других антихолинэстеразных веществ, усиливает процессы внутреннего торможения (И. В. Заиконникова, А. Т. Селиванова, 1967).

Нибуфин — одно из немногочисленных ФОС, применяемых в медицине для парентерального введения. Это обстоятельство диктует более детальный анализ как механизма его действия, так и судьбы названного соединения в организме. В наших работах было показано, что нибуфин интенсивно инактивируется срезом печени. При сопоставлении токсичности нибуфина для крыс и мышей со способностью срезов печени этих животных разрушать нибуфин можно выявить определенную взаимосвязь — чем быстрее разрушается нибуфин печеночной тканью, тем менее токсичен он для данного вида животных (И. В. Заиконникова, Р. С. Гараев, 1970). Следовательно, можно ожидать более сильную реакцию организма на введение нибуфина у тех больных, которые страдают печеночной патологией (снижение антитоксической функции печени).

В экспериментах на животных с введением максимально переносимых доз армина и нибуфина было установлено, что однократное введение препаратов приводит к патологическим сдвигам в организме, которые являются обратимыми. Нами констатировано изменение характера распределения РНК в гепатоцитах.

При воздействии армина выявлены дистрофические изменения в сердечной мышце, исчезающие на 10—15-й день после однократного введения максимально переносимой дозы препарата (С. В. Смирнова, 1976). Перечисленные выше обстоятельства

должны быть учтены клиницистами при применении армина и нибуфина в хирургии, акушерстве, токсикологии.

Дальнейшее углубленное изучение нибуфина и армина раскрыло некоторые особенности механизма их действия. Были получены данные, указывающие, что армин и, особенно, нибуфин при введении животным в максимально переносимых дозах оказывают угнетающее влияние на течение окислительно-восстановительных процессов (Ш. Б. Файзуллин, 1975). Было выявлено снижение уровня глюкозы и количества пировиноградной кислоты в крови. Это обстоятельство, вероятно, можно объяснить подавлением названными препаратами ферментных систем, обеспечивающих процессы окисления углеводов.

При изучении механизма действия армина и нибуфина обнаружено, что в проявлении их биологической активности много общего. Однако имеется ряд индивидуальных особенностей: армин воздействует целой молекулой, а эффекты нибуфина в значительной степени обусловлены продуктами его гидролиза. Этот факт был констатирован при выяснении роли отдельных химических группировок, входящих в молекулы армина и нибуфина.

Одним из подходов в изучении механизма антихолинэстеразных веществ является анализ их взаимоотношений с другими биологически активными веществами. Установлено, что многие холинолитики и реактиваторы холинэстеразы (ХЭ) малоэффективны при отравлении нибуфином (И. В. Заиконникова, 1968). Видимо, это связано с тем, что даже в переносимых дозах нибуфин угнетает ХЭ мозга и сыворотки на 80—90%.

Интоксикация нибуфином протекает более длительно (с сохранением симптомов холинэргического возбуждения в течение 1—3 сут), чем при отравлении, например, фосфололом или хлорофосом. Мы считаем, что использование нибуфина в экспериментальной токсикологии как модель ингибитора ХЭ дает возможность поиска антидотов в более жестких условиях.

Среди малотоксичных неантихолинэстеразных ФОС обнаружен ряд препаратов, обладающих антидотными свойствами. Оказалось, что один из них, не влияя на активность ХЭ, защищал ее от угнетения нибуфином (И. В. Заиконникова, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, С. А. Полозкова, 1970).

Малотоксичные ФОС, не обладающие антихолинэстеразной активностью, долгое время не останавливали наше внимание. Однако огромная роль фосфорилирования в осуществлении обмена веществ и структурное сходство синтетических ФОС с метаболитами позволяли рассматривать все органические производные фосфора как потенциально биологически активные вещества (см. табл.).

Изучение биологического действия малотоксичных неантихолинэстеразных ФОС позволило выявить среди них вещества с антибластной, спазмолитической, психотропной, противовирусной и противомикробной активностью.

Под руководством академика Б. А. Арбузова А. О. Визель и другие исследователи синтезировали ряд циклических ФОС: производных фосфолена и оксафосфолена. Переданный нам набор соединений позволил оценить общий характер действия производных фосфолена и проследить взаимосвязь между биологическими эффектами и химической структурой препаратов.

Эфиры фосфолена оказались интересными соединениями. Не проявляя антихолинэстеразных свойств, они являются биологически активными веществами с низкой токсичностью для теплокровных животных. У большинства производных фосфолена были обнаружены совершенно новые для ФОС качества: они вызывали общее угнетение животных, подавляли моторику кишечника, снижали температуру тела и проявляли противосудорожную активность (И. А. Студенцова, В. Г. Дунаев, 1969).

Нашими сотрудниками И. А. Студенцовой, В. Х. Алхановым и другими в 1974 г. было изучено вещество, которое позволяет проводить глубокую гипотермию с анестезиологической или терапевтической целью, делает организм более устойчивым к повышенной температуре окружающей среды и к действию токсических агентов, стабилизирует сердечную деятельность.

Продолжая изучение активности фосфорорганических гетероциклических соединений, мы имели возможность получить из ИОФХ им. А. Е. Арбузова производные оксафосфолена, отличающиеся от фосфолена тем, что в цикле, составляющем остов молекулы, вместо одного из углеродов содержится атом кислорода. Представлялось интересным сопоставить биологические эффекты веществ-аналогов, содержащих фосфоленовый и оксафосфоленовый циклы.

Эфиры оксафосфолена проявляли четко выраженную антихолинэстеразную активность при сравнительно низкой токсичности (И. А. Студенцова, Р. С. Гараев,

В. Г. Дунаев, И. В. Заиконникова, 1969). Однако малая стойкость в водных растворах не позволяет рассматривать их как потенциальные лекарственные препараты. Раскрытие оксафосфенового цикла стало одним из путей синтеза разнообразных производных (Б. А. Арбузов, А. О. Визель, 1966). При исследовании биологической активности этого ряда ФОС было установлено, что ни одно из соединений не проявило антихолинэстеразной активности. Из всех выявленных эффектов наиболее интересным оказались их гипотермическая активность и антидотный эффект при отравлении ингибиторами холинэстеразы (Р. С. Гараев, 1969).

Для более подробного изучения было выбрано малотоксичное неантихолинэстеразное соединение, которое проявляет антидотные свойства при отравлении животных фосфанолом, октаметилом, прозеринном и эзеринном. Одним из механизмов антагонизма этого препарата с антихолинэстеразными соединениями является повышение активности ингибированной холинэстеразы (Р. С. Гараев, И. А. Студенцова, 1968). Подобный эффект был получен при взаимодействии препарата с нибуфином (И. В. Заиконникова, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, С. А. Полозкова, 1970). Установление антидотных свойств препарата при отравлении антихолинэстеразными веществами открывает перспективы его практического использования в клинической токсикологии.

В процессе изучения механизма действия препарата выявилась его способность изменять активность тканевых фосфатаз (Л. И. Собчук, 1973), а также снижать уровень пировиноградной кислоты в крови экспериментальных животных.

Фармакологический анализ механизма действия препарата позволил выявить его способность нормализовать некоторые обменные процессы при ряде патологических состояний (И. А. Студенцова, И. В. Заиконникова, 1972). Это послужило поводом к представлению его на клинические испытания в качестве средства для нормализации метаболических нарушений.

В 1962 г. наметилось еще одно направление в изучении ФОС — найдены соединения с выраженными антибластомными свойствами (И. А. Студенцова, И. В. Заиконникова, Р. С. Гараев, И. С. Мокринская, Р. Х. Хафизьянова, 1969, 1974, 1975), которые были синтезированы в ИОФХ им. А. Е. Арбузова Н. И. Ризположенским и др. После тщательного экспериментального изучения был выявлен широкий спектр противоопухолевого действия двух соединений на перевивные опухоли мышей и крыс, на их высокую контактную антибластомную активность при асцитных опухолях. Эти препараты имели небольшую токсичность и не вызывали глубокого угнетения кроветворных органов. Избирательность действия на бластоматозную ткань была доказана также углубленными цитологическими исследованиями (Н. П. Зеленкова, Л. А. Ашаева, Т. Ф. Рахматуллина, 1969, 1973). В связи с этим одно из соединений разрешено для широкого клинического испытания как средство лечения некоторых форм опухолей, для местного употребления в виде мази и для внутривенных инъекций при плоскоклеточных формах рака.

Антибластомная активность была обнаружена и у некоторых производных оксафосфолена. Одно из этих веществ проявляет выраженное антибластомное действие, не вызывая угнетения кроветворной системы, которое обычно сопровождается противоопухолевым эффектом большинства химиотерапевтических препаратов. Было установлено, что оно отличается от большинства известных противоопухолевых препаратов тем, что не влияет на митотическую активность (Р. Х. Хафизьянова, 1975).

Проведенные исследования свидетельствовали о необходимости всестороннего изучения механизма токсического и антибластомного действия этого препарата для решения вопроса о целесообразности представления его к клиническим испытаниям в качестве антибластомного средства. В настоящее время исследования заканчиваются, и результаты позволяют рекомендовать данный препарат для клинических испытаний.

В оценке перспективности практического использования антибластомной активности исследуемых соединений и в расшифровке механизма их действия на бластоматозную ткань проводятся комплексные исследования с кафедрой патологической анатомии, руководимой профессором В. А. Добрыниным.

При изучении малотоксичных ФОС обнаружена антивирусная активность некоторых соединений фосфора, что также является в настоящее время предметом изучения (Г. Ф. Ржевская, 1973; Н. В. Сабитова, 1977). Одно из соединений проходит клиническое испытание при лечении ряда вирусных заболеваний. Эти соединения синтезируются в Казанском химико-технологическом институте под руководством проф. А. И. Разумова и В. С. Цивунина.

Поисковые работы в различных рядах малотоксичных ФОС, не обладающих анти-

холинэстеразной активностью, позволили обнаружить соединения с выраженным центральным действием, характерным для транквилизаторов (И. А. Студенцова, В. Г. Дунаев, Р. С. Гараев, 1964; А. Б. Матвеев, 1969; Г. Ф. Ржевская, 1971). Прегарат, синтезированный в КХТИ проф. А. И. Разумовым, Р. Л. Яфаровой и Р. И. Тарасовой, обладает малой токсичностью, большой широтой терапевтического действия, отсутствием периферических эффектов. Он был предложен для клинических испытаний в качестве транквилизатора (И. В. Заиконникова, Г. Ф. Ржевская, 1971) и в настоящий момент утвержден Фармакологическим комитетом МЗ СССР для широкого применения в клинике, так как имеет большое преимущество перед существующими транквилизаторами из-за отсутствия побочных влияний.

С 1974 г. Б. Е. Ивановым, В. С. Резником, Н. Г. Пащуровым было начато изучение новых производных пиримидина, синтезированных в ИОФХ им. А. Е. Арбузова. Предварительные поисковые работы определили спектр действия исследуемых соединений и наметили пути реализации экспериментального моделирования для изучения механизма их действия (Н. Г. Абдрахманова, С. В. Смирнова, С. М. Горбунов и др.).

Результатом данной работы явилось детальное фармакологическое изучение одного из этих препаратов на экспериментальной модели инфаркта (Г. Л. Осипов). Было установлено, что он совершенно безвреден для организма животных и оказывает положительный эффект в постинфарктном периоде. На основании полученных данных Фармакологический комитет МЗ СССР допустил его к клиническим испытаниям.

При сопоставлении биологических эффектов известного пиримидинового соединения метилурацила и изучаемых нами соединений было выяснено, что они способствуют более быстрой регенерации тканей, дают лучший эффект при лечении ожогов

Биологические эффекты фосфорорганических соединений

Соединения с антихолинэстеразной активностью	Малотоксичные фосфорорганические соединения, не проявляющие антихолинэстеразной активности
<p>Ингибирование холинэстеразы</p> <p>«Неантихолинэстеразные» механизмы действия:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возбуждение холинореактивных систем 2. Выделение ацетилхолина из комплексных соединений 3. Сенсibilизация холинореактивных систем к ацетилхолину 4. Миотропное действие 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Влияние на метаболические процессы 2. Антибластомное действие 3. Противовирусное действие 4. Угнетающее влияние на центральную нервную систему 5. Увеличение активности холинэстеразы 6. Спазмолитическое действие 7. Противосудорожное действие

различной степени, содействуют быстрейшему рубцеванию язвенной поверхности. Наши экспериментальные наблюдения позволили рекомендовать их для клинического испытания при лечении ожогов различной степени.

У одного из представителей новых производных пиримидина была выявлена способность оказывать выраженное противоанемическое действие в эксперименте на кроликах. После установления безвредности препарата для организма различных видов животных его можно предложить для практической медицины.

С 1968 г. установились научные контакты с ИОХ им. Н. Д. Зелинского АН СССР. Мы получили возможность изучить биологическую активность ряда производных бициклических бисмочевин, которые были синтезированы Л. В. Епишиной и О. В. Лебедевым. Исследование их биологической активности показало, что одно из производных обладает депримирующим действием на центральную нервную систему животных. Препарат оказывает защитный эффект при групповой токсичности фенамина и в дозе $1/15$ ДМТ (200 мг/кг) достоверно тормозит исследовательские реакции у белых мышей. Результаты фармакологического изучения этого оригинального соединения позволили предположить, что он обладает свойствами транквилизатора, являясь малотоксичным соединением (И. Е. Зимакова, И. В. Заиконникова, 1974). При изучении влияния препарата на гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) оказалось, что проницаемость ГЭБ почти всех тканей мозга колеблется и претерпевает изменения в течение 2,5 ч, а к концу указанного срока уже нормализуется. Наиболее резистентным к действию препарата является барьер ткани мозжечка, проницаемость которой подвергается незначительным колебаниям. На основании фармакологического анализа

мы сочли возможным предложить данный препарат для клинических испытаний в качестве транквилизатора. С 1972 г. ему было присвоено номенклатурное название мебикар и по решению Фармакологического комитета МЗ СССР начаты широкие клинические испытания, которые показали, что он обладает свойствами транквилизатора, ослабляет у больных эмоциональное напряжение, тревогу, страх, раздражительность и оказывает положительное влияние на их субъективное состояние. Те больные, которые ранее получали лечение нейролептиками (аминазин, тизерцин, галоперидол и др.), указывали, что мебикар очень хорошо переносится и не вызывает тягостных побочных эффектов, сопровождающих нейролептическую терапию. Обращает на себя внимание выявленное антипсихотическое действие препарата. Последнее выражено в значительно меньшей степени, чем у таких нейролептических средств, как трифтазин, галоперидол, мажептил и др. Тем не менее мебикар может быть применен в тех случаях, когда используемые в клинической практике транквилизаторы (эзениум, седуксен и др.) неэффективны, а применение нейролептиков нежелательно в связи с их выраженным побочным действием.

Положительные данные клинических испытаний мебикара послужили основанием Фармакологическому комитету МЗ СССР утвердить его в 1977 г. для широкого практического использования в качестве транквилизатора. В настоящее время освоен промышленный выпуск препарата, а синтез и применение мебикара запатентованы в нескольких странах. Совместно с химиками-синтетиками нами оформлены лицензионные материалы через В/О «Лицензинторг». Из этого класса соединений подробно изучаются производные диазиридинов как потенциальные психотропные средства (А. З. Байчурина, 1977).

Таким образом, наши исследования за последние 27 лет, проведенные в тесном содружестве с химиками-органиками, химиками-аналитиками, патологоанатомами, морфологами и биохимиками ЦНИЛ, гистологами, анатомами и клиницистами различных профилей дали возможность сформулировать программу экспериментального обоснования с целью внедрения в клиническую практику новых химических соединений.

Некоторые наши препараты уже применяются в практической медицине, многие находятся в стадии изучения и апробации. Большинство препаратов оригинально и удостоено авторских свидетельств, выданных Комитетом по делам открытий и изобретений при Совете Министров СССР, а также дипломов ВДНХ. Материалы на ряд препаратов представлены для патентования в зарубежных странах.

По итогам наших работ можно заключить о большой перспективности и важности комплексных исследований, позволяющих на стыках разных специальностей открывать новые закономерности, весьма важные и в теоретическом, и в практическом отношениях.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36—002.14—053.2—07:616.155.32

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ А У ДЕТЕЙ

Д. К. Баширова, И. Г. Закиров

Кафедра инфекционных болезней (зав.— проф. Д. К. Баширова) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина, инфекционная больница № 1 (главврач — З. С. Тавлинова) г. Казани

Рядом авторов показано, что при вирусном гепатите происходит угнетение клеточного иммунитета, зависящее от тяжести болезни [1—4]. Однако влияние различных факторов на иммунный ответ при вирусном гепатите А (ВГА) остается еще слабо изученным.

Мы поставили цель изучить общую закономерность динамики популяций Т- и В-лимфоцитов у больных ВГА, выявить определенные клинико-иммунологические па-