

Про одержання і деякі властивості нового синтетичного стабілізатора крові — синантрину С (синантролу № 20)

Г. Ф. Рекашова і В. Д. Янковський

Лабораторія вікової і порівняльної фізіології
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

В справі створення машини «серце — легені для екстракорпорального кровообігу» вклад видатного російського вченого професора С. С. Брюхоненка досі не дістав ще належного визнання» — так починається одна з останніх праць відомого англійського фізіолога Мільроуза¹.

Таким самим висловленням ми можемо почати і наше повідомлення, тому що вклад С. С. Брюхоненка в справу вивчення і створення нових синтетичних стабілізаторів крові також не дістав досі ні належного визнання, ні заслуженого широкого ознайомлення.

Роботу по відшукуванню і синтезуванню нових стабілізаторів крові Брюхоненко розпочав ще близько сорока років тому, головним чином, з метою реалізувати задуманий ним метод штучного кровообігу за допомогою апарата, який згодом дістав назву автожектора. Як відомо, штучний кровообіг можна здійснити, тільки використовуючи кров, що втратила здатність зсідатись, але в той час активні *in vivo* стабілізатори крові ще не були відомі, за винятком недоступного тоді гепарину Хоуелла.

При вишукуванні нових хімічних стабілізаторів крові плідотворним виявилось застосування теорії зсідання крові О. Шмідта.

В 1920 р. Брюхоненко доповнив цю теорію уявленнями про те, що колоїдні міцели тромбіну заряджені позитивно, а фібриногену — негативно. При зіткненні цих протилежно заряджених часток міцели фібриногену втрачають свій заряд і випадають з розчину у вигляді гелю.

Наведені уявлення про суть другої фази зсідання крові, в зв'язку з їх конкретністю, дали Брюхоненку можливість висловити ряд логічних висновків і передбачень. Він вважав, що введення в кров солей слабких органічних кислот має привести до зв'язування позитивно заряджених часток тромбіну, внаслідок чого кров втратить здатність зсідатись.

Водночас цікаво відзначити, що, на думку Брюхоненка, функції тромбіну в організмі не обмежуються коагуляцією крові. Тромбін відіграє важливу роль також у теплорегуляції організму, здійснюючи специфічний фармакологічний вплив на тепловий центр. Збільшення концентрації тромбіну в крові веде до підвищення температури тіла. Специфічні стабілізатори крові, згідно з цими поглядами, повинні мати здат-

¹ Probert W. R., Melrose D. J., British Medical Journal, 2, 4, 1960, 1047.

Про с
ність зни
експерим
В 192
даючи кр
матичної
не тільки
його вказ
тьох кисл
них суль
Зіста
дозволило
своїх спів
тивніших,
антитром
Вста
молекулі
торів кро
нідів. До
тивні ста
40 міжна
за пропоз
і В. І. Ма
Бергі
лозі, кро
активним
целюлоза
високою
Незва
рину із с
можливіс
титромбін

На пі
хоненка з
ністю спе

ність знижувати температуру тіла. Це міркування було підтверджене експериментальними дослідженнями школи Брюхоненка.

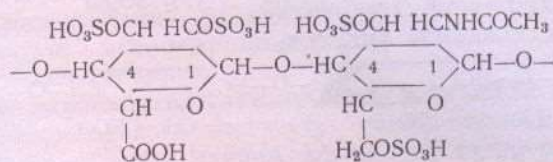
В 1923 р. Брюхоненко спільно з О. А. Степуним відкрив протизсідуючі кров властивості у препарата «Байєр 205», який є похідним ароматичної сульфокислоти, і встановив, що цей препарат стабілізує кров не тільки *in vitro*, а й *in vivo*. Пізніше співробітниками Брюхоненка, за його вказівками, були виявлені протизсідуючі кров властивості у багатьох кислих органічних барвників і деяких інших похідних ароматичних сульфокислот.

Зіставлення структури цих сполук з їх стабілізуючою активністю дозволило Брюхоненку теоретично намітити і здійснити за допомогою своїх співробітників синтез ряду нових стабілізаторів крові, значно активніших, ніж раніше вивчені. Ці речовини дістали назву синтетичних антитромбінів або, скорочено, синантринів.

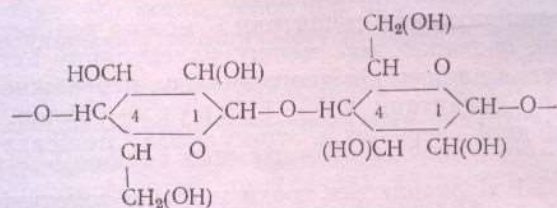
Встановлення полісахаридної природи гепарину і наявності в його молекулі сульфогруп дало поштовх працям по синтезуванні стабілізаторів крові шляхом сульфування природних полісахаридів і поліуронідів. До типу поліуронідних стабілізаторів крові належать досить активні стабілізатори синантрини № 111 і 130 з вмістом в 1 мг від 20 до 40 міжнародних одиниць дії, прийнятих для гепарину. Ці препарати, за пропозицією С. С. Брюхоненка, були виготовлені Н. Н. Желажовцевою і В. І. Максимовим.

Бергштрему вдалося надати протизсідуючі кров властивості целюлозі, крохмалю, хітину і глікогену шляхом їх сульфування. Найбільш активним з препаратів Бергштрема виявилась сульфована бавовняна целюлоза, але цей препарат не дістав застосування в зв'язку з його високою токсичністю.

Незважаючи на невдачу Бергштрема, порівнюючи структуру гепарину із структурою целюлози, важко було відмовитися від думки про можливість одержання стабілізатора крові, близького за якістю до антитромбіну (див. формулу).



Антитромбін (гепарин)



Целюлоза

На підставі теоретичних уявлень і експериментальних даних Брюхоненка залежність між молекулярною вагою і стабілізуючою активністю специфічних стабілізаторів крові була встановлена в тому розу-

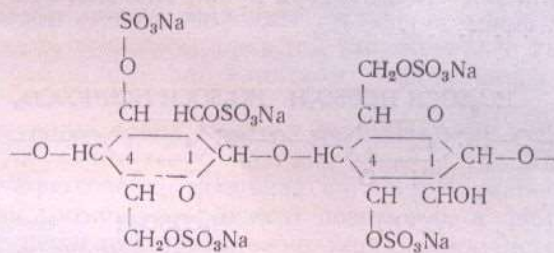
мінні, що препарати більшої молекулярної ваги звичайно виявлялись і більш активними. Проте можна було припустити, що ця закономірність діє лише до певної межі, після якої далі укрупнення молекули стабілізатора може знизити його активність і, головне, підвищити токсичність препарата.

Зважаючи на це, ми вирішили зробити спробу одержати високоактивний і водночас нетоксичний стабілізатор крові з продуктів різних ступенів деполімеризації целюлози. З цією метою ми піддали ялинкову сульфитну облагороджену целюлозу (із ступенем полімеризації молекул близько 100) гідролізу дією сірчаної кислоти і, проводячи гідроліз протягом різних проміжків часу, одержали ряд препаратів. Всі вони були сульфатовані, одержані кислі сірчаноокислі ефіри перетворені в нейтральні натрійові солі і була визначена їх стабілізуюча активність.

Найбільш активними виявились препарати, одержані сульфатуванням гідроцелюлоз, причому було встановлено, що стабілізуюча активність виготовлених препаратів, виражена як функція ступеня їх полімеризації, має свій максимум в галузі певної молекулярної ваги, при переході через який далі збільшення (або зменшення) молекулярної ваги приводить до зниження активності препарата.

Оскільки при біологічному випробуванні було встановлено, що при однаковій активності найменш токсичним для організму тварин є препарат, одержаний після сульфатування гідроцелюлози (молекулярна вага до сульфатування відповідала 32—33 залишкам глюкози в молекулі), то далша наша робота провадилась переважно з цим препаратом, який дістав назву «синтетичний антитромбін з целюлози», або скорочено «синантрин С» (попередня назва цього препарата — «синантрол № 20»).

Синантрин С являє собою середню натрійову сіль суміші двозаміщеного і тризаміщеного сірчаноокислих ефірів полісахариду структури, яка наведена в формулі.



Синантрин С

Шляхом фракціонування синантрин С можна поділити на дві фракції: першу, яка, очевидно, має меншу молекулярну вагу і складається, у відповідності з даними хімічного аналізу, переважно з дисульфату полісахариду — це синантрин С-1 — і другу — більш високомолекулярну, в складі якої переважає трисульфат полісахариду — синантрин С-2.

Синантрин С-1 відзначається трохи меншою токсичністю для організму тварин, ніж препарат синантрин С до поділу на фракції. Проте робочі дози обох препаратів настільки далекі від токсичних, що для клінічного застосування, наприклад, при лікуванні тромбозів, обидва виявились однаково придатними.

Мінімальна стабілізуюча доза синантрину С *in vivo*, тобто доза, яка при внутрішньому введенні викликає у кролика стан «штучної гемо-

філії», коли хімічно чи до 100 т парину.

Як по В. Д. Янко фізіології, венно в до наслідки дані неопу нова («До терапії від стосування відмороже їх дослідж го та Ярс та Максим

В тій ний в дос ненка.

При з титромбін смерті від кова. Доз 1 кг ваги ний кров

Про д тературні

Підби ної целюл синантрин му тварин торів кров за механі в медичній ня для за

Промі ничому від

Закінч нений нам рії дослід заторів кр його співр ють, хоч її видна.

Ми ст журналу р увагу фізі налення б препаратів

філії», коливається в межах 4—6 мг на 1 кг ваги і, отже, дорівнює дозі хімічно чистого гепарину. В 1 мг синантрину С міститься від 80 до 100 тис. міжнародних одиниць дії (м. о. д.), прийнятих для гепарину.

Як показали дослідження Н. А. Іванової, проведені разом з В. Д. Янковським і Н. Є. Дудком в лабораторії вікової та порівняльної фізіології, якою керує М. М. Сиротинін, синантрин С, введений внутрішньо в дозах, які викликають «штучну гемофілію», купірує у кроликів наслідки найтяжчих відморожень. Ці спостереження підтверджують дані неопублікованої роботи співробітника Брюхоненка — В. А. Богданова («До питання про застосування специфічних антикоагулянтів у терапії відморожень»), який ще в 1939 році вказав на можливість застосування специфічних стабілізаторів крові для лікування наслідків відморожень і опіків та експериментально довів це, користуючись у своїх дослідженнях антитромбіном (гепарином) Брюхоненка, Янковського та Ярославцевої і синантрином № 111 Брюхоненка, Желажовцевої та Максимова.

В тій самій лабораторії синантрин С був успішно застосований в дослідах по оживленню собак за допомогою автожектора Брюхоненка.

При застосуванні для стабілізації крові як синантрину С, так і антитромбіну кількість собак, які були оживлені після десятихвилинної смерті від крововтрати і згодом виживали на тривалий час, була однаковою. Дози синантрину С при цьому коливались в межах 10—30 мг на 1 кг ваги тварини. Всі контрольні тварини легко перенесли паралельний кровообіг і вижили без будь-яких ускладнень.

Про деякі інші біологічні властивості синантрину з переліком літературних джерел було повідомлено раніше¹.

Підбиваючи загальний підсумок, ми можемо зазначити, що з деревної целюлози нами був одержаний специфічний стабілізатор крові — синантрин С, який є в робочих дозах найменш токсичним для організму тварин і найбільш активним з усіх існуючих синтетичних стабілізаторів крові. Як аналог гепарину за своєю хімічною природою, а також за механізмом стабілізуючої дії, синантрин С може бути використаний в медичній практиці і в лабораторіях в усіх випадках, коли є показання для застосування гепарину.

Промислове виробництво синантрину С вже організовано у виробничому відділі Українського інституту ендокринології (в Харкові).

Закінчуючи наше повідомлення, ми хочемо підкреслити, що здійснений нами синтез синантрину С є одним з останніх етапів великої серії досліджень, спрямованих на відшукування нових синтетичних стабілізаторів крові, які розпочали й успішно розвинули С. С. Брюхоненко та його співробітники. На жаль, тепер цю проблему майже не розробляють, хоч її актуальність у практичному та теоретичному відношенні очевидна.

Ми сподіваємось, що це повідомлення і викладені в цьому номері журналу результати клінічного застосування синантрину С привернуть увагу фізіологів, біологів і фармакологів до проблеми дальшого удосконалення біологічних якостей синтетичних антикоагулянтів і створення препаратів із заздалегідь заданими властивостями.

¹ Фізіол. журн. АН УРСР, т. II, № 2, 1956, с. 93.

О получении и некоторых свойствах нового синтетического стабилизатора крови — синантрина С (синантрола № 20)

А. Ф. Рекашева и В. Д. Янковский

Лаборатория возрастной и сравнительной физиологии Института физиологии им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев

Резюме

В деле создания природных и синтетических стабилизаторов крови вклад нашего, недавно скончавшегося, выдающегося ученого С. С. Брюхоненко до сих пор не получил должного признания. Дополнив теорию свертывания крови Александра Шмидта представлением о том, что коллоидные мицеллы тромбина заряжены положительно, а фибриногена отрицательно и что при столкновении этих противоположно заряженных частиц мицеллы фибриногена теряют заряд и выпадают из раствора в виде геля, Брюхоненко сделал ряд логических умозаключений и предсказаний. Он высказал мысль, что введение в кровь солей слабых органических кислот должно иметь следствием связывание положительно заряженных частиц тромбина, в результате чего кровь потеряет способность свертываться.

В 1923 г. он, совместно с О. А. Степпуном, открыл противосвертывающие кровь свойства у препарата «Байер 205», а вскоре, по указаниям Брюхоненко, его сотрудники обнаружили такие же свойства у ряда кислых органических красителей и других производных ароматических сульфокислот. Это позволило Брюхоненко наметить и осуществить при содействии своих сотрудников синтез новых стабилизаторов крови, более активных, чем ранее полученные, и названных им «синтетическими антитромбинами» («синантринами»).

Продолжив и углубив эти исследования Брюхоненко и используя данные, приведенные в работе Бергштрема, авторы из продуктов гидролиза древесной целлюлозы получили после их сульфирования ряд новых стабилизаторов крови; кроме того, они установили, что активность препаратов, выраженная как функция степени их полимеризации, имеет максимум в области определенных молекулярных весов, при переходе через который дальнейшее увеличение (или уменьшение) молекулярного веса приводит к понижению активности препарата. Одним из наиболее активных и наименее токсичных для организма животных оказался препарат, полученный после сульфирования гидроцеллюлозы с молекулярным весом, до сульфирования соответствующим 32—33 остаткам глюкозы в молекуле. Это и есть «синтетический антитромбин из целлюлозы» (синантрин С). Минимальная стабилизирующая доза «синантрина С» как и химически чистого гепарина, колеблется *in vivo* в пределах 4—6 мг на 1 кг веса; в 1 мг препарата содержится от 80 до 100 тыс. международных единиц действия, принятых для гепарина.

Синантрин С успешно прошел широкие клинические испытания в госпитальной хирургической клинике Киевского мединститута и в Киевском институте переливания крови.

Являясь аналогом гепарина (антитромбина), синантрин С может быть использован в медицинской практике и в экспериментальных лабораториях во всех случаях, когда имеются показания к применению гепарина.

On the Derivation and Some Properties of the New Synthetic Blood Stabilizer Synanthrine C (Synanthrol No 20)

A. F. Rekashova and V. D. Yankovsky

Laboratory of Age and Comparative Physiology of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

Continuing the researches begun in 1920 by S. S. Bryukhonenko, an outstanding Soviet scientist, which aimed at obtaining new specific blood stabilizers, and utilizing, in addition, the data presented in Bergstrom's paper, the authors synthesized a number of new blood stabilizers from the products of cellulose hydrolysis after their sulfation. One of the most active and least toxic preparations for the animal organism was obtained after sulfation of hydrocellulose by the corresponding 32—33 residues of glucose in the molecule. This preparation was named «synthetic antithrombine from cellulose», contracted to «synanthrine C» (the former name was «synanthrol No. 20»).

1 mg of synanthrine C contains 80—100 000 international units of action accepted for heparine. The preparation passed successful clinical tests and is plant manufactured in the Soviet Union. Being an analogue of heparine, synanthrine C can be recommended for use in medical practice and in experimental investigations in all cases where there are indications for using heparine.