

А.И. Потопальской

Препараты  
чистотела  
в биологии  
и медицине



АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ  
ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

А.И.Потопальский

Препараты  
чистотела  
в БИОЛОГИИ  
и МЕДИЦИНЕ

КІЕВ НАУКОВА ДУМКА 1992

УДК 547.94:66095.5

В монографии обоснованы новые способы использования оригинальных препаратов на основе алкалоидов чистотела в медицине, ветеринарии и растениеводстве.

Для врачей, биологов, фармацевтов, химиков и студентов медицинских и биологических факультетов.

У монографії обґрунтовані нові способи використання оригінальних препаратів на основі алкалоїдів чистотілу в медицині, ветеринарії і рослинництві.

Для лікарів, біологів, фармацевтів, хіміків та студентів медичних і біологічних факультетів.

Ответственный редактор Т. П. ВОЛОЩУК

Утверждено к печати ученым советом  
Института молекулярной биологии и генетики АН Украины

Все права принадлежат издательству «Наукова думка». Любое использование этого издания или его элементов (фрагментов, т. е. копирование, тиражирование, распространение и т. д., возможно только при наличии предварительного письменного соглашения с издателем.

Адрес издательства «Наукова думка» : Украина, 252601, Киев 4, ул. Репина, 3.

All rights reserved. No part of this issue may be reproduced by any mechanical, photographic or electronic process or in the form of a phonographic recording, nor may it be stored in a retrieval system, transmitted or otherwise copied for public or private use without written permission of the Naukova Dumka Publishers.

Address of the Publishers: Ukraine 252601 Kiev 4, Repin St., 3.

П 1903010000-318  
221-92

ISBN 5-12-003131-5

© А. И. Потопальский, 1992

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Еще в глубокой древности человек использовал чистотел эмпирически для лечения самых разнообразных по этиологии и патогенезу болезней. Алхимики применяли это растение для травления металлов, предохранения их от коррозии, а также в качестве красителя, в том числе и флюорохрома.

Это растение — живая лаборатория, открывшая путь для перспективных направлений по молекулярной модификации его алкалоидов, так как в процессе вегетации в чистотеле постоянно происходит процесс молекулярных превращений одних веществ в другие, не говоря уже о явлениях изомерии и таутомерии алкалоидов.

Благодаря исследованиям химиков-аналитиков, биохимиков, фармакологов, биологов, врачей, ветеринаров удалось установить, что разносторонние биологические эффекты чистотела обусловлены содержащимися в нем 26 алкалоидами, большим количеством других органических и минеральных веществ.

Начиная с 1961 г. на примере суммы алкалоидов чистотела и отдельных его алкалоидов (берберин, сангвинарин, хелидонин) нами совместно с группой химиков разрабатывались основные принципы получения нового класса фитохимических веществ из группы алкалоид-этилениминов, обладающих разносторонним биологическим эффектом, в том числе противоопухолевым, антилейкозным, antimикробным, антивирусным, а также иммунорегулирующим действием и незначительной токсичностью [81, 127—129, 133].

Совместными исследованиями коллектива Львовской лаборатории биологических средств корригирующей терапии опухолей и гемобластозов и отдела модификации структуры биологически активных веществ Института молекулярной биологии и генетики АН Украины установлены особенности биологического действия полученных препаратов в эксперименте.

Приводимые данные клиницистов о большом перечне показаний к применению препаратов чистотела при тяжелых болезнях животных и человека свидетельствуют о целесообразности дальнейшего целенаправленного изучения препаратов этого растения в условиях клиничес-

кой медицины, а также в исследованиях биологического и ветеринарного профилей.

Итоги этих исследований на примере алкалоида берберина приведены в изданых в 1982 и 1989 гг. монографиях «Модификация алкалоида берберина» [135] и «Барбарис и его препараты в биологии и медицине» [136].

Предлагаемая монография в какой-то мере восполнит малодоступную большинству читателей информацию, содержащуюся в разрозненных источниках по итогам и перспективам использования чистотела к настоящему времени. К сожалению, информативное исследование немецких авторов К. Даниэля и Д. Шмальцца «Чистотел» [205], изданное в Штутгарте в 1939 г., можно найти только в центральных библиотеках. Монография М. П. Станец «Про лікувальні властивості чистотілу звичайного» [155], изданная в 1966 г., из-за небольшого тиража также стала библиографической редкостью.

В предлагаемой книге приводятся краткие данные по ботанической характеристике, истории изучения чистотела, основным показаниям к использованию его препаратов, апробированных отечественными и зарубежными исследователями в рекомендуемых лекарственных формах и прописях.

Для заинтересованных читателей в области фитохимии алкалоидов чистотела во второй части книги приводятся краткие данные по способам получения, физико-химической характеристике и биологической активности продуктов алкилирования суммы алкалоидов и отдельных ее представителей тиофосфамидом. Эти разработки защищены авторскими свидетельствами СССР и патентами ряда зарубежных стран, в том числе США, ФРГ, Англии, Франции и др. [195, 253—261].

## Глава 1

---

### КРАТКАЯ БОТАНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, АРЕАЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ, ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ЗАГОТОВКА ЧИСТОТЕЛА

---

#### 1.1. СИНОНИМЫ НАЗВАНИЙ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТЕНИЯ

Известна популярность этого растения как средства лечения самых разнообразных болезней, а также множество местных названий его. Они отражают в основном лечебные свойства растения, его характерные признаки.

В книге Н. И. Анненкова «Ботанический словарь, или Собрание названий растений», изданной в 1859 г. [8], приведены такие названия чистотела: чистяк, чистуха, желтомолочник, розопаст, светлая, чистотел, печеночник, гладушник, ластовица, желтушник, молочай, куриная слепота, бородавник, завилец, спетян, красномолочник, коровья трава, яскольче зелье, вардумт, струтенес.

По данным Г. К. Смыка [151], на Украине чаще всего пользуются ботаническим названием «чистотел». Однако в разных местностях встречаются и другие местные названия этого растения: адамове ребро, оксамент, бородавник, волосник, герцица, гірчак, гладушник, глечкопар, глистник, жухинець, куряча сліпота, ясколка, парник, селідонія, сілідонієва трава, сіре зілля, сметанник, старовина, стародуб, чистець; зелемозелень, зелемозина, зелезим, земізеленя, зимозелень, ластів'яче зілля, ластовиця, ластовична трава, ластовичник, мурова ластівка, леміж, маслянка, молочай оранжевий, молочник, печіночник, печінкове зілля, петрушка овечь, прозорник, ростохваст, ростокашць, ростопач, ростопша, ростопости, грижник.

Изучая опыт народной медицины украинцев Карпат, З. Е. Болтарович [14], подтвердила связь местных названий чистотела с их первоисточниками в древнеславянском языке. Как и во времена Киевской Руси, чистотел и теперь в Карпатах называют розтопасть, розтопаск.

Чистотел относится к семейству маковых (Papaveraceae) и занимает внутри него особое положение, так как плод растения не имеет типичной формы коробочки мако-

вых. Созревший плод чистотела больше похож на типичные стручки крестовницы. Четырехлепестковый цветок, по сравнению с другими цветками маковых, небольшой, по форме и величине больше похож на крестовницу. Млечный сок, наличие алкалоидов и особенно типичного для маковых алкалоида протопина характеризуют растение как относящееся к данному семейству.

Чистотел распространен по всей Европе и встречается в Сибири, Северной Америке, Китае и Японии. Северные границы достигают  $62^{\circ}$  [40]. В Альпах он почти совсем не растет. Однако в древнем поселении Холл-Штадте в старых соляных шахтах встречается часто. В Карпатах встречается в виде зарослей на высоте 1,5 тыс. м н. у. м. Чистотел — типичное групповое растение. Растет на обочине дорог и ручьев, местах свалок и возле оград, в сосновых лесах, на местах вырубок в виде зарослей, на кладбищах [65, 74, 75, 226].

Чистотел — выносливая трава с корнем толщиной до 1 см, на котором находятся многочисленные разветвления. Основой розетки листа служат один или несколько стеблей, которые утолщаются в узел. У старых растений поздним летом в этих узлах возникают небольшие тонкие стебли, которые имеют небольшие листья и цветы. Первые листы молодого растения круглые, извилистые и дольчатые. При каждом следующем листе извилистость все больше увеличивается вплоть до старых листьев с перистым строением.

Характерной особенностью чистотела является наличие на нижней стороне листьев, стебле и чашелистиках волосков. По этому признаку его легко можно отличить от других высушенных и измельченных растений. Кроме того, порошок из чистотела, в отличие от других видов растений, с реагентом Фриде дает зеленое, переходящее в фиолетовое (синее) окрашивание [147].

Соцветия имеют 1—8 лучистых ложных зонтиков, на которых 1—2 цветка, цветы четырехлепестковые. Но существуют также пяти- и шестилепестковые.

Цветок открывается обычно ранним утром, тычинки и рыльца созревают одновременно, цветут 2—4 дня. Обычно на второй день они теряют большинство тычинок и на третий и четвертый — лепестки. Желтые тычинки вверху расширяются. Завязь имеет равнoprавильные планцеты. Семя содержит строфилу, которая охотно поедается муравьями. При этом насекомые переносят семена, и так как из-за отсутствия строфилы зародыш не нарушается, то муравьи также способствуют распространению растения [8, 116].

Семена прорастают летом до сентября почти на 100 %. Зимой в теплом помещении семена также прорастают. В первые недели растение не образует еще достаточного количества алкалоидов. Первые алкалоиды появляются у растения высотой 4 см в месте перехода побегов к корню.

Микроскопический рисунок листьев характеризуется 6—10 ворсинками, которые утолщаются в местах ответвления. Такие же ворсинки имеют чашелистики. Открытые щели на нижней стороне листьев, но каждый зубок листа на своей верхней стороне имеет 3—4 большие щели для воды. Верхний эпидермис не имеет полосатости и состоит из слабых волнистых ячеек, нижняя сторона имеет сильно волнистые ячейки. Внутри листьев находятся обычная ткань и губчатая паренхима, а также млечный сок. Луковицы круглые, гладкие, величиной в 40 мкм. Внутренний эпидермис стенки плода имеет пятнистые ячейки. В эпидермисе семени находятся кислотные кристаллы, видимые в разрезе тонкие стежки, которые, на первый взгляд, кажутся пунктирными. Корень имеет многочисленные беловатые узлы и млечный сок. Снаружи он покрыт плотным слоем корки. Кора корня тонкая и состоит из частей паренхимы и прослоек. Полое тело внутри камбива не содержит ячеек, а имеет узкие лучи в сердцевине с пятнистыми сосудами.

Корень содержит в центральном цилиндре большие трахеи и около периферии многочисленные членистые камеры млечного сока.

Новая разновидность чистотела была впервые найдена в 1590 г. в Гейдельберге [251], что тремя столетиями позже было расценено как первая описанная мутация этого растения. Она имеет блестящие листья в противоположность кругло-извилистым нормального растения. Эта мутация неизвестной природы, возникшая стихийно, в дальнейшем была унаследована.

В противоположность этому имеются ненаследственные модификации, которые часто обусловлены местонахождением или климатической зоной. Исследовалась также наследуемость различных свойств цветов и особенно отношение между листьями тычинок и цветов, плодоносными и неплодоносными тычинками.

Наиболее значительные исследования по мутациям чистотела, вызванным облучением радиоактивным кобальтом и применением химических мутагенов, особенно колхицина, проводились в Польше.

## 1.2. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЧИСТОТЕЛА

1.2.1. Характеристика алкалоидов чистотела (4 группы [32]). I. Группа хелидонина (производные бензофенантридина,  $\alpha$ -нафтофенантридина).

|                                     |                               |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1. <i>d</i> - и <i>l</i> -хелидонин | $C_{20}H_{19}O_5N \cdot H_2O$ |
| 2. $\alpha$ -гомохелидонин          | $C_{21}H_{23}O_5N$            |
| 3. Метоксихелидонин                 | $C_{21}H_{21}O_6N$            |
| 4. Оксихелидонин                    | $C_{20}H_{17}O_6N$            |
| 5. Сангвинарин                      | $C_{20}H_{13}O_4N \cdot H_2O$ |
| 6. Оксисангвинарин                  | $C_{20}H_{13}O_5N$            |
| 7. Хелеритрин                       | $C_{21}H_{17}O_4N \cdot H_2O$ |
| 8. Хелилютин                        | $(C_{23}H_{24}O_5N)OH$        |
| 9. Хелирубин                        | $(C_{20}H_{18}O_5N)OH$        |

### II. Группа берберина (протобербериновые основания)

|                                    |                    |
|------------------------------------|--------------------|
| 10. Берберин (хелидоксантин)       | $C_{20}H_{19}O_5N$ |
| 11. <i>d</i> -, <i>l</i> -стилопин | $C_{19}H_{17}O_4N$ |
| 12. Коптизин                       | $C_{19}H_{15}O_5N$ |

### III. Группа протопина

|                                |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| 13. Протопин                   | $C_{20}H_{19}O_5N$ |
| 14. $\alpha$ -аллокриптоктопин | $C_{21}H_{23}O_5N$ |
| 15. $\beta$ -аллокриптоктопин  | $C_{21}H_{23}O_5N$ |

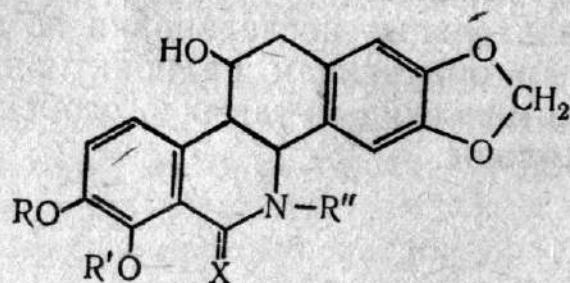
### IV. Группа хинолизидина

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| 16. <i>d</i> -спартеин  | $C_{15}H_{26}N_2$    |
| 17. <i>l</i> -спартеин  | $C_{15}H_{26}N_2$    |
| 18. <i>dl</i> -спартеин | $C_{15}H_{26}N_2$    |
| 19. Хелидамин           | $C_{19}H_{19}O_4N$   |
| 20. Хеламин             |                      |
| 21. Хеламидин           | $C_{21}H_{23}O_6N$   |
| 22. Коризамин           |                      |
| 23. Тетрагидрокоризамин | $C_{20}H_{19}O_4N$   |
| 24. Хелидимерин         | $C_{43}H_{38}N_2O_9$ |
| 25. Сангвидимерин       |                      |

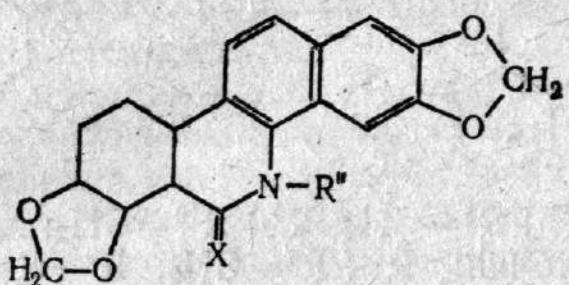
Алкалоидам чистотела больше соответствуют приведенные ниже структурные формулы.

### I. Группа хелидонина (производные бензофенантридина)

1. Алкалоиды, содержащие в своей структуре гидрированный бензофенантридиновый скелет:



где хелидонин:  $R + R' = CH_2$ ;  $R'' = CH_3$ ;  $X = H_2$ ; оксихелидонин:  $R + R' = CH_2$ ;  $R'' = CH_3$ ;  $X = O$ ; гомохелидонин:  $R = R' = P'' = CH_3$ ;  $X = H_2$

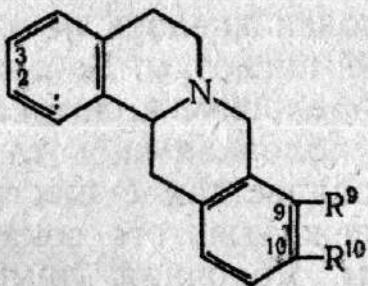
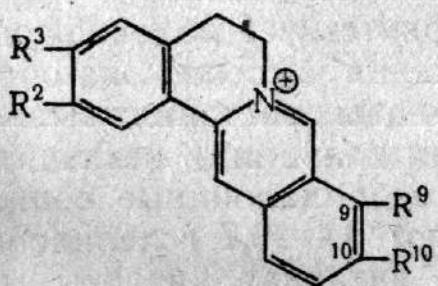


где оксисангвиарин:  $X = O$

2. Алкалоиды, содержащие в своей структуре дегидрированный бензофенантридиновый скелет, где

сангвиарин:  $R + R' = CH_2$   $R'' = CH_3$   
хелеритрин:  $R = R' = CH_3$ ;  $R'' = CH_3$

## II. Группа берберина (протобербериновые основания)



### 1. Протобер- берин

берберин: фор-  $R^2 = R^3 =$

$R^9 = R^{10} = -OCH_3$

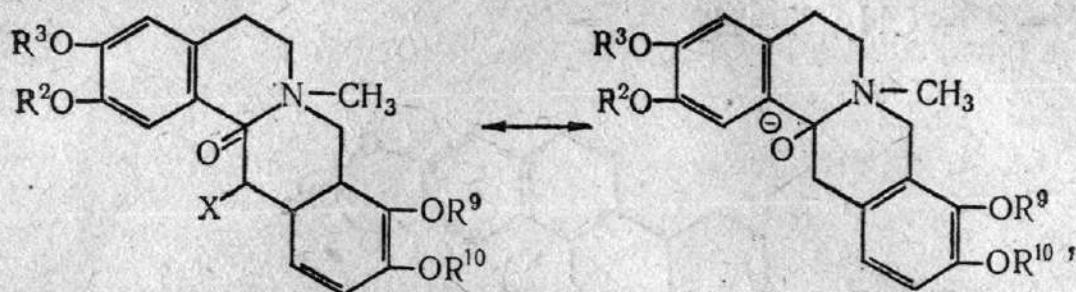
коптизин: фор-  $R^2 = R^3 =$

$R^9 = R^{10} = -OCH_3$

Стилопин: фор-  $R^2 = R^3 =$

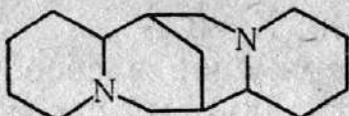
$R^9 = R^{10} = -OCH_3$

### III. Группа протопина



где протопин:  $R^2 + R^3 = CH_2$ ;  $R^9 + R^{10} = CH_2$ ;  $X = H$   
 $\alpha$ - и  $\beta$ -аллокриптоцин:  $R^2 + R^3 = CH_2$ ;  $R^9 + R^{10} = CH_3$ ;  $X = H$

### IV. Группа хинолизидина—спартеин



1.2.2. Кислоты чистотела. К важнейшим кислотам чистотела относятся: хелидоновая, 1-пиродикарбоновая и оксихелидониновая кислота, которые содержатся также в опиуме. Кроме общности алкалоидов доказывается родство чистотела с опиумом по кислотным компонентам. Пиродикарбоновая кислота постоянно сопутствует яблочной и фумаровой кислотам. Во время цветения растения она образуется в большом количестве. В молодых растениях выявлена только яблочная кислота солями кальция, в незначительных количествах существуют и ее алкалоидные соли. Из 1 кг свежеотжатого сока получают 0,4—0,7 г хелидоновой кислоты. Яблочная, лимонная и янтарная кислоты менее характерны для чистотела.

В смоле чистотела обнаружены неидентифицированные «эфирорастворимые кислоты», которые люминесцируют голубым цветом.

1.2.3. Жирные и эфирные масла. В семени чистотела находится до 46,6 %—66 % жирных масел, где обнаружено до 50,4 % кислот. В составе жирных кислот содержится линолиевая кислота, однако не выявлена линоленовая. Так называемая смола корня чистотела, которому приписывается большая часть фармакологического действия, содержит 40 % жирных кислот.

Из травы чистотела можно выделить 0,0127 % эфирного масла коричневой окраски с приятным запахом. Часть масла растворяется в 45 частях 90%-го этилового спирта [75].

1.2.4. Ферменты. Липаза чистотела находится в семени. Энзим очень чувствителен к подогреванию, окислителям,

кислотам и спирту, может расщеплять жирные масла до 90 %.

При изучении семян в связи с их липолитическим действием установлено, что во время вегетации растения содержание липазы скачкообразно повышается в 2—3 раза, потом постепенно падая до нуля.

При взаимодействии сложного эфира жирных кислот с глицерином удавалось синтезировать энзим в большом количестве, что может иметь техническое значение [205].

*Протеаза и пероксидаза.* Доказательство окисления энзима проведено путем реакции млечного сока с гвяжевой смолой и  $H_2O_2$ . Протеаза найдена на основании ее пищеварительной силы. Интересно отметить, что в белой омелле также имеется протеолитический энзим, и это растение применяется против бородавок. В связи с этим не исключено, что именно протеаза чистотела обусловливает его действие на бородавки, а не алкалоиды, особенно хелеритрин, раздражающий кожу [205].

**1.2.5. Зола и неизвестные вещества чистотела.** В верхних зонах капилляров растения выявлены глюкоза и фруктоза посредством реакции с серной кислотой, о-нафтолом и раствором тимола, а также пробой с резорцином и соляной кислотой. В ацетоновом фильтрате найдена глюкоза.

А. С. Шевелева [186] подтвердила эти результаты, отметив высокое содержание в чистотеле железа, кальция и магния. Определены также марганец, кремний, фосфор, сера, хлор.

#### Минеральные вещества чистотела, % [205]

| По В. Рюлину | По Ц. Мюллеру |
|--------------|---------------|
| $K_2O$       | 41,3          |
| $CaO$        | 27,4          |
| $MgO$        | 5,9           |
| $Fe_2O_3$    | 1,1           |
| $P_2O_5$     | 18,6          |
| $SO_2$       | 2,6           |
| $SiO_2$      | 1,6           |
| Cl           | 1,9           |
|              |               |
| K            | 12,7          |
| Ca           | 35,1          |
| Mg           | 2,2           |
| Fe           | 3,6           |
| $PO_4$       | 6,0           |
| $SO_2$       | 3,2           |
| $SiO_2$      | 16,0          |
| Na           | 1,3           |

П р и м е ч а н и е. Приведены данные характеристики золы чистотела.

### 1.3. ЗАГОТОВКА СЫРЬЯ ЧИСТОТЕЛА\*

По данным Д. С. Ивашина и соавт. [73], траву чистотела заготавливают во время цветения (май — июль). При этом необходимо соблюдать осторожность и избегать попадания сока в глаза.

Сушат траву на чердаках или под навесами с хорошей вентиляцией, расстилая тонким слоем (3—5 см) на бумаге или ткани и часто перемешивая. При медленной сушке и в тех случаях, когда трава разложена толстым слоем, она буреет и даже загнивает. Выход сухого сырья 23—25 %.

По ГФ-IX сырье должно состоять из серо-зеленых ребристых разветвленных стеблей до 50 см длины и 5 мм толщины, с листьями 5—13 см длины и 5—11 см ширины, сверху желтовато-зеленых, снизу — серовато-зеленых, с желтыми цветками и незрелыми плодами. Запах своеобразный. Вкус горьковато-едкий. Влажность не выше 14 %. В сырье допускается не более 3 процентов побуревшей и потемневшей травы, 1 % органических и 0,5 % минеральных примесей.

Общее содержание золы не должно превышать 15 %, а золы, не растворимой в 10%-й соляной кислоте, — 2 %. Сухую траву пакуют в мешки массой по 15 кг или тюки по 50 кг. Хранят в сухих, хорошо проветриваемых помещениях. Ежегодный контроль активности не производится.

Корневища с корнями заготавливают рано весной в начале отрастания надземной части или осенью после их отмирания (сентябрь — октябрь). Выкапывают лопатами или на рыхлой почве вырывают руками, отряхивают землю, обрезают ножами надземные части и сразу же моют в холодной воде.

По ВТУ 2555—59 сырье должно состоять из коротких вертикальных корневищ длиной 1—2 см, с толстыми (по 2 см в диаметре, до 9 см длины) и тонкими корнями (до 2,5 мм в диаметре, до 25 см длины). Корневища и толстые корни снаружи бурого, тонкие — коричнево-оранжевого, а внутри желтого цвета. Корневища и корни содержат желтый млечный сок. Запах неприятный, специфический. Вкус горький, едкий. Влажность не ниже 75 %. В сырье допускается до 1 % органических и минеральных примесей.

Запасы сырья большие. Ежегодно только на Украине можно заготавливать десятки тонн травы и корней. Промышленные заготовки целесообразны в Черниговской, Киевской, Черкасской, Полтавской, Харьковской, Днепропетровской, Донецкой областях. В настоящее время сырье заготавливается в основном на экспорт.

Однако по результатам исследований А. П. Левчук, Е. Н. Люкшенковой, Х. А. Симма и других, а также учитывая наши наблюдения, более целесообразны заготовки чистотела в период созревания семян, когда содержание алкалоидов во всех частях растения достигает максимума [83, 89, 95, 104, 109, 123, 139, 147, 148, 151].

## Глава 2

# РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЧИСТОТЕЛА И ЕГО ПРЕПАРАТОВ

### 2.1. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЧИСТОТЕЛА

Немецкие исследователи К. Даниэль и Д. Шмальц суммировали сведения об использовании чистотела врачами Древней Греции и Рима еще до н. э., а во 2 тысячелетии н. э. сведения о лечебных свойствах чистотела распространялись среди населения большинства стран Европы [205].

В поэме XI ст. французского ученого и врача Одо из Мена-на-Луаре «О свойствах трав» в стихотворной форме представлены показания, способы приготовления и применения чистотела: «Как сообщают врачи, у травы чистотела известны два ее вида и первый название носит «большого», «малым» зовется второй; и глазам они оба целебны ю ослепшим птенцам, пусть у них проколоты глазки, зрение ласточка-мать, Плиний пишет о том, возвращает; он говорит, что трава с их прилетом рости начинает и засыхает, когда по привычке они улетают; и «хелидония» имя отсюда у ней: ведь «хелидон» это по-гречески крылатая птичка. Сок чистотела в цвету вместе с медом на воздухе варят, варят на легком огне, пока пены не выпустит всей, он и густотою своей наподобие меда не станет; средства для глаз, говорят, не найдется полезней, чем это, тьмой пораженных,— и надо глаза им намазывать часто. Корень его растирают, мешая с укропом, и вместе с белым вином принимают все те, кто страдает желухой; как уверяют, растворенный он боль прекращает зубную. Если из листьев толченых его изготовить припарку вместе с вином, от нее говорят, истребляются пятна».

Профессор С. А. Томилин, будучи одним из пропагандистов широкого научного изучения лечебных свойств этого растения, в 1946 г. писал: «Линней недоумевал, почему врачи пренебрегают несомненными терапевтическими свойствами чистотела, эмпирически доказанными древнегреческими и римскими врачами». О значении, которое придава-

ли чистотелу древние врачи, говорит и его название «дар неба» — «Chelidonium», испорченное — «coelidonium» [165].

Чистотел широко применялся в течение столетий в народной медицине для лечения разнообразных заболеваний, но наиболее эффективно при заболеваниях печени и кожи [153, 163—169].

Трава чистотела была включена в Российскую фармакопею (I—III издание), но применение получаемой из нее спиртовой настойки и водного экстракта было ограниченным.

20 июня 1896 г. земский врач из г. Брянска Н. Н. Денисенко в «Письме к товарищам», опубликованном в журнале «Врач», сообщил об успешном применении сгущенного водного экстракта травы чистотела для лечения злокачественных новообразований. Описывая методику применения экстракта (инъекции под кожу и в опухоль в сочетании с применением вовнутрь и местно — путем смазывания доступных опухолей) и отмечая отсутствие осложнений, автор обращается к товарищам по работе с призывом: «Испытывайте, совершенствуйте, риска ведь никакого» [38, 45].

В дальнейшем Н. Н. Денисенко неоднократно дополнял и совершенствовал методику лечения, приводя документированные данные об успешном применении препаратов чистотела при различных по локализации и гистологической структуре опухолях [38, 39, 45, 46].

Широкое применение в этот период экстракта чистотела в России и за рубежом привело к противоречивым результатам. Ряд авторов сообщили об успешном действии экстракта чистотела при различных опухолях. У больных в результате лечения улучшалось общее состояние, наблюдалось уменьшение опухоли и метастазов [13, 15, 46, 47, 67, 69, 179, 191].

Отчетливое улучшение отмечалось при лечении чистотелом рака матки, влагалища и грудной железы [20, 84, 124, 162, 188, 208].

Наиболее эффективным было применение экстракта чистотела при раке кожи с различной локализацией [11, 113, 126, 179]. При лечении рака кожи в области лица в ряде случаев отмечалось полное выздоровление даже при распространенных опухолях с наличием метастазов [47, 88, 89, 145, 129]. В процессе гистологического исследования леченых опухолей [112, 137, 172] отмечены выраженные изменения в виде некроза опухолевых клеток, инфильтрации грануляционными элементами с развитием соединительной ткани.

В то же время ряд сообщений свидетельствует об от-

существии терапевтического действия экстракта чистотела при опухолях той же локализации [12, 35, 160, 180, 190]. Многие исследователи отмечали неодинаковую эффективность экстракта чистотела, приготовленного в различные сроки из собранного в разных местах его произрастания.

В конце 1896 г. Н. Н. Денисенко [46] обратился в редакцию журнала «Врач» с просьбой сообщить, что с конца августа 1896 г. фирма Феррейна высыпает плохую вытяжку, поэтому она только портит желудки больным, не действуя на опухоль. Возможно, недоброкачественностью экстракта и объясняются противоречивые данные о лечебных свойствах чистотела при опухолях.

При изучении данных литературы о применении экстракта чистотела для лечения больных с запущенными формами злокачественных опухолей за период с 1896 по 1898 г. нами анализировались результаты, полученные разными исследователями при лечении чистотелом 133 больных с запущенными формами злокачественных опухолей. Среди них субъективное улучшение отмечено у 61, а у 55 больных, кроме субъективного улучшения, отмечалось и объективное уменьшение опухоли и метастатических узлов, у 11 больных отмечено полное клиническое выздоровление со сроком наблюдения 2—3 месяца. Из общего числа 133 больных только у двух после инъекции экстракта чистотела были осложнения в виде обморока, рвоты и озноба, которые вскоре прошли [31, 64].

Экспериментальное изучение противоопухолевого действия чистотела в то время не проводилось, а клиническое применение его в связи с непостоянством действия было остановлено. Однако после ряда неудач Н. Н. Денисенко заявил о том, что не только не отказался, но ни на минуту не усомнился в действительности своих наблюдений [47].

Массовое применение экстракта чистотела в конце XIX в. привело к интенсивному изучению его химического состава и фармакологических свойств [22, 120, 121, 183]. Было установлено, что в различных частях растения содержится до 1,5 % алкалоидов: хелидонин, оксихелидонин, сангвинарин, хелеритрин, протопин и др., ряд органических кислот.

В дальнейшем на протяжении 50 лет изучение чистотела почти не проводилось. Этому не могло не способствовать заключение одного из видных отечественных фармакологов академика Н. П. Кравкова [80] о том, что предполагать какое-либо специфическое действие чистотела при лечении опухолей пока нет никаких оснований.

Отдельные сообщения о положительном действии экстракта чистотела при опухолях в клинике [178] и его алкалоидов в эксперименте [245] не привлекли внимания исследователей.

М. Ф. Рунова [139], применяя подкожные и внутрикожные инъекции экстракта чистотела крысам с экспериментальной саркомой (штамм Кричевского—Синельникова) пришла к выводу о его неэффективности. Такой вывод был сделан несмотря на то, что опыты проведены всего лишь на шести крысах, у одной из которых все же наступило рассасывание опухоли.

Последние годы проводится всестороннее изучение лечебных свойств и химического состава чистотела. Заслуга в возобновлении интереса к чистотелу принадлежит в первую очередь ученым Украины. В 1950—1952 гг. завершены работы, авторы которых изучили химический состав растения и его изменение в различные периоды вегетации, указали на рациональность применения препаратов растения в клинике [95, 147, 156].

Трава чистотела была включена в Государственную Фармакопею СССР VIII и XI издания [36, 37]. Препараты чистотела находят широкое применение для местного лечения ряда заболеваний кожи, особенно туберкулезной волчанки [16, 92, 149, 159, 173]. Нами совместно с Л. Я. Потопальской [130, 131] получены хорошие результаты при лечении сгущенным водным экстрактом и спиртовой настойкой чистотела 30 больных чешуйчатым лишаем.

В связи с желчегонным действием препаратов чистотела [119] настойка из этого растения входит в состав комплексного желчегонного препарата холелитина [93].

Трава чистотела является эффективным средством для лечения ряда доброкачественных опухолей, особенно папилломатоза и полипоза различных органов [2, 44, 66, 109—111, 152]. Из проанализированных нами 1447 наблюдений указанных авторов у 1168 больных отмечен объективный эффект при отсутствии побочного действия.

Экспериментальное изучение противоопухолевого действия препаратов чистотела подтвердило его специфическую активность при лечении ряда штаммов злокачественных опухолей животных.

Наиболее обстоятельное изучение антибластического действия сгущенного водного экстракта чистотела проведено К. П. Балицким [10]. При лечении животных с экспериментальными опухолями (саркома крыс МТХ и СПБ, карцинома мышей Эрлиха и карцинома кроликов Броуна—Пирс) путем подкожного и внутриопухолевого введе-

ния экстракта чистотела отмечено значительное торможение роста опухолей. В ряде случаев, когда лечение было начато вскоре после прививки опухоли (5-й день), наблюдалось полное рассасывание опухолей. Автор отмечает, что экстракт избирательно накапливался в опухолевой ткани, придавая ей характерную окраску. Этот факт был подтвержден нами [129, 127]. Большое внимание исследователи уделяют также сроку сбора травы и методике приготовления экстракта, хотя наиболее рациональный способ приготовления экстракта не сообщается.

Заслуживают внимания сообщения об эффективности экстракта чистотела при ряде штаммов экспериментальных опухолей мышей, особенно при саркоме Крокер [248, 249].

По данным М. П. Станец [157], лечение собак с лимфосаркомой влагалища отваром из травы чистотела путем введения его под кожу и в опухоль привело к прекращению роста и резкому уменьшению опухолей. При изучении алкалоидов чистотела отмечено антимитотическое и противоопухолевое действие, особенно выраженное у хелеритрина и сангвинарина [223—225].

На культурах сердечных куриных фибробластов показано, что антимитотическая активность отдельных алкалоидов зависит от их концентрации: для хелидонина предельная концентрация, вызывающая задержку митоза, составляет 1 мкг/мл, а 2,5 мкг/мл дает сильную задержку митоза.

Гомохелидонин оказывает в концентрации 1—1,6 мкг/мл легкую и 16 мкг/мл — сильную задержку митоза, а для метоксихелидонина предельной концентрацией является 15 мкг/мл. Этот алкалоид в концентрации 30 мкг/мл также вызывает сильную задержку митоза. Опыты с хелеритрином (16 мкг/мл) и сангвинарином (12 мкг/мл) показали, что алкалоиды не действуют на деление клеток. Таким образом, приведенные данные несколько противоречат результатам экспериментального изучения алкалоидов чистотела, проведенного в 1920 г. в опытах на карциноме мышей Эрлиха.

Учитывая наличие противоречивых данных, полученных в эксперименте на животных, а также с культурой тканей фибробластов, немецкий ученый Wiegmann H. [252] провел детальное исследование таких алкалоидов чистотела, как хелидонин, сангвинарин, хелидоксантин (берберин). Им установлено выраженное тормозящее влияние хелеритрина на мышнюю карциному Эрлиха, который явно превосходит хелидонин, сангвинарин и хелидоксантин, лишь незначительно задерживающих развитие асцита. Подтверждена также зависимость терапевтического действия хелеритрина

от дозы. При дозировке 3,7 мг/кг отмечается лишь незначительное отставание прироста массы опытных животных по сравнению с контрольными. Хелеритрин в дозе 5,5 мг/кг и 8,27 мг/кг при ежедневном введении в течение 10 дней вызывает заметное прекращение накопления асцитической жидкости. Однако введение высоких доз (8 мг/кг) фосфата — хелеритрина приводит к выраженному токсическому влиянию. Отдельные животные после лечения хелеритрином жили дольше, чем контрольные.

На основании проведенных исследований автор приходит к выводу, что хелеритрин также является ядерным ядом. Что касается хелидонина, то он соответствует яду веретена и вызывает торможение митоза в метафазе подобно влиянию колхицина.

В. К. Калина и Ю. И. Терещенко [76, 77] изучили противоопухолевое действие настойки чистотела и солей алкалоидов, выделенных ими. Сумма алкалоидов получена при экстракции растительного материала 0,25%-м раствором серной кислоты, усиленной электрофорезом с последующим элюированием алкалоидов с катода соответствующим растворителем. Под влиянием препаратов чистотела, вводимых под кожу внутримышечно при саркоме крыс М-1 и карциноме кроликов Броуна — Пирс, наблюдалось замедление роста и размягчение опухолей. Прививаемость их также уменьшилась. При гистологическом исследовании опухолей животных, получавших препараты чистотела, заметно разрастание грубой соединительной ткани, появление зон некроза с пылевидными остатками ядер, а также уменьшение величины злокачественных клеток.

Значительный интерес к противоопухолевой активности ряда алкалоидов чистотела проявили японские ученые [213], которые в опытах *in vitro* установили противоопухолевое действие ряда алкалоидов чистотела из группы берберина: тетрагидропальмитина-*N*-метилметансульфат, тетрагидрокоптизина-*N*-метилроданин, протопина *N*-метилроданат на асцитный рак печени крыс [АН-130]. Препараты испытывались в сантимолярных концентрациях путем смешивания с асцитической жидкостью.

Подтверждено наличие противоопухолевой активности сульфата берберина и установлена его способность подавлять ферментные системы, участвующие в дыхании опухолевых клеток, при стимуляции гликолиза [213]. Аналогичные результаты получены ранее в опытах по изучению механизма действия берберина [241, 242], в которых отмечено отсутствие выраженного влияния алкалоида на митотическую активность клеток асцитных опухолей, однако под-

черкивается его значение как дыхательного яда. М. Н. Мейсель и соавт. [91], используя в качестве объекта изучения дрожжевые культуры, также наблюдали угнетение дыхания клеток под влиянием сульфата берберина в разведении 1 : 5000. Эти данные подтверждены [240] и отмечен противоопухолевый эффект сульфата берберина, тетрагидрокоптизина-*N*-метилроданина и других алкалоидов этой группы на клетки асцитной гепатомы крыс АН-130. С помощью фазово-контрастной микроскопии автором выявлены значительные изменения структуры раковых клеток той же гепатомы после действия аллокриптоцина — *N*-метилсульфата, протопина-*N*-метилроданина и хелидонина-*N*-метилхлорида в концентрации м/60 и м/100. В опытах на мышах с асцитной карциномой Эрлиха после инкубации опухолевых клеток с раствором аллокриптоцина удалось уменьшить процент прививаемости опухолей и увеличить продолжительность жизни больше 50 дней. При этом 0,5 мл асцитической жидкости перед прививкой инкубировали в термостате при 37 °С с 1,5 мг алкалоида. После применения хелидонина также увеличивается продолжительность жизни животных более чем в 2 раза. В терапевтическом опыте при десятикратном ежедневном внутрибрюшинном или подкожном введении 0,15 мг сульфата аллокриптоцина продолжительность жизни подопытных животных с карциномой Эрлиха была больше, чем в контрольной группе. Был обнаружен цитотоксический эффект хелидонина и протопина в опытах на мышах с саркомой Крокера и карциномой Эрлиха [244].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что препараты чистотела обладают выраженной противоопухолевой активностью в эксперименте и клинике.

Биологическая активность чистотела обусловлена в основном его алкалоидами. Среди них наиболее изученными являются: хелидонин, берберин, сангвинарин.

## 2.2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА

**2.2.1. Хелидонин.** Хелидонин выделен впервые из травы чистотела в 1924 г. и в очищенном виде получен в 1839 г.

Хелидонин, гомохелидонин и метоксихелидонин являются митотическими ядами. Эта активность обусловлена, по-видимому, наличием в их молекуле стильбаминной группировки. Антимитотическое действие проявляется в концентрациях 1 мкг/мл культуральной жидкости. Цитостатическое действие их подобно колхицину [104—107, 118].

Данные о противоопухолевой активности хелидонина противоречивы. Так, К. Бауэр указывает на отсутствие эффекта [197]. Противоположные данные получены В. Соколовым [244]. При введении в дозе 50—175 мг/кг на курс хелидонин эффективен при саркоме 180 и карциноме Эрлиха.

Торможение роста опухоли авторы связывают с токсическим действием препарата. Установлено [252], что наряду с незначительным противоопухолевым действием алкалоида при асцитных опухолях он угнетает процесс деления форменных элементов костного мозга, являясь митотическим ядом, задерживающим деление клеток в стадии метафазы.

При изучении фармакологической активности хелидонина обнаружено, что алкалоид действует на лягушек подобно морфину, без возбуждения, с последующим параличом центральной нервной системы. При отравлении наступает паралич мышц туловища и окончаний чувствительных и двигательных нервов, а также паралич двигательных узлов сердца. У теплокровных животных в смертельных случаях наблюдаются наркоз, подобно морфину, повышение рефлексов, паралич спинного мозга и окончаний чувствительных нервов. Пульс замедляется, благодаря поражению двигательных узлов и возбуждению блуждающего нерва. Кровяное давление не изменяется [69, 229].

Работами ряда исследователей установлено антимикробное действие хелидонина. Его бактерицидные свойства обнаружены в отношении золотистого стафилококка и споровых форм сибирской язвы.

В. Г. Дроботько, Б. Е. Айзенман и др. [9] обнаружили незначительную активность этого алкалоида в отношении стафилококков, некоторых других грамположительных бактерий и туберкулезной палочки; на грамотрицательные микробы и плесневые грибки его действие почти отсутствует. Хелидонин замедляет также развитие эпидермофитона Кауфмана—Вольф—Пристли [202, 210].

В лечебной практике Польши хелидонин применяется в таблетках в виде солей (гидрохлорид, сульфат, фосфат, тантат) по 0,1—0,2 г в день при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и в качестве спазмолитика при бронхиальной астме. В виде мази «Хелифунгин» алкалоиды чистотела применяются как фунгицидное средство, а мазь «Хеливаг», основным действующим веществом которой является сангвинарин, успешно используется для лечения трихомонадных колпиков. Наркотическое действие хелидонин-

на нашло применение в педиатрии. В Австрии выпускается противоопухолевый препарат «Украин».

**2.2.2. Берберин.** Этот алкалоид, относящийся к наиболее распространенным в природе, впервые выделен из растения *Xanthoxylon clava*. Сейчас берберин обнаружен в различных растениях, принадлежащих к пяти отдаленным семействам: маковым, лютиковым, барбарисовым, рутовым и луносемянниковым. В химическом отношении берберин является производным изохинолина и состоит из изохинолинового кольца, которое сконденсировано с двумя бензольными.

По данным А. Д. Туровой и соавт. [169, 171], берберин в качестве горечи, улучшающей пищеварение и аппетит, а также кровоостанавливающего средства при маточных кровотечениях применялся в отечественной медицине с середины XIX в. В больших дозах его употребляли как нежное слабительное. Позднее в Китае этот алкалоид начали применять при бактериальной дизентерии.

*Фармакологические свойства берберина.* Особенности фармакологического влияния берберина фундаментально изучались [169, 143, 203, 204, 214]. Выяснилось, что этот алкалоид имеет умеренно выраженную токсичность; явления отравления развиваются постепенно, достигая максимума через 3—6 дней, при этом нарастает вялость, появляется угнетение вплоть до пристрания. Смерть наступает от остановки дыхания и угнетения сердечной деятельности. Внутривенное введение алкалоида сначала вызывает ускорение ритма дыхания и сердцебиение, падение артериального давления, резкое усиление сократительной деятельности мышц матки и кишечника. При исследовании электрокардиограммы отмечается сокращение продолжительности интервала  $T=P$  и  $P=Q$ , уменьшение амплитуды зубца  $P$  и увеличение зубца  $T$ .

Берберин имеет также обезболивающие свойства, несколько угнетает нервные ганглии, вызывает ритмичные сокращения селезенки, повышает диурез. Этот алкалоид вызывает сужение периферических сосудов изолированного уха кролика, ослабляет действие адреналина на периферические сосуды и артериальное давление, усиливает депрессорную реакцию в ответ на введение ацетилхолина, но не влияет на ацетилхолиновый спазм кишечника.

К. Д. Драке и В. И. Кирютина [42], изучая фармакологические свойства препаратов из бархата амурского, который содержит 2—6 % берберина, подтвердили существующие данные о фармакологическом действии берберина и установили, что наиболее чувствительной к его влиянию

является матка взрослых кошек, тонус которой резко возрастает. Об этой особенности влияния берberина на сокращение мышц матки морских свинок и кошек сообщил также З. Супек [161], который считает этот алкалоид более активным, чем гидрастин.

С. В. Иvasивкой [61] определена ЛД<sub>50</sub> бисульфата берберина, которая для мышей при внутрибрюшинном введении составляет по Керберу 21 мг/кг, а для крыс 44 мг/кг. Особенности влияния разных доз препарата при различных путях его введения изучены А. Д. Туровой с соавт. [96]. Даже однократное введение 25 мг/кг сульфата берберина кошкам внутрь вызывало угнетение, адинамию и вялость животных. Эти явления развивались через 50—60 мин после приема препарата и исчезали лишь через 6—8 ч. Увеличение дозы алкалоидов вдвое вызывало усиление проявления упомянутых явлений угнетения, появлялись слюнотечение и рвота, которые исчезали лишь через сутки. Применение дозы 100 мг/кг привело к острому отравлению животных, которые погибли через 6—8 сут.

Аналогичная закономерность действия берберина наблюдалась и при ином пути его введения — внутривенном. При этом проявления токсического влияния отмечены после применения меньших доз (10—15 мг/кг), однако нормализация также наступала раньше. Лишь при введении препарата в дозе 50 мг/кг наблюдалось серозно-геморрагическое воспаление слизистой тонкого и толстого кишечника, а также желтая окраска слизистых и серозных оболочек.

При продолжительном ежедневном введении берберина внутрь в дозе 0,25 мг/кг на протяжении 10 дней видимых токсических явлений не было. Не отмечено также и изменений структуры внутренних органов, наблюдалось лишь сокращение круговых мышц кишечника. Даже применение внутрь 25—50 мг/кг одномоментно не вызывало изменений строения внутренних органов. И лишь от дозы 100 мг/кг возникали истощение животных, серозно-геморрагическое воспаление слизистой кишечника, а также проявлялись желтая окраска слизистых и серозных оболочек, сильное сокращение круговых мышц кишечника.

При подкожном введении смертельных доз алкалоида зафиксированы симптомы отравления уже через 2—5 мин. Они выражались в следующем: вялость и учащение дыхания с последующим прекращением дыхательных движений, затем животные переходили в состояние полной прострации с исчезновением болевой чувствительности. Смерть наступала от введения 0,02—0,1 г/кг алкалоида. Сердце при вскрытии продолжало сокращаться.

Установлено, что смерть при внутривенном введении берберина у белых мышей наступает при дозе 0,5—1,0 мг/кг, а у кроликов — 10—20 мг/кг [206]. При подкожном введении препарата кроликам смертельной дозой для них является 100 мг/кг [204], что подтверждает [203].

При внутривенном введении берберина крысам гибель наступала от 0,25 мг/кг, кошки и собаки погибают от 25 мг/кг. По М. А. Шуринову смертельной дозой для собаки при внутривенном введении являлось 50 мг/кг [192].

Л. Н. Селивановой [143] определены следующие максимально смертельные дозы: ЛД<sub>100</sub> для мышей равна при внутривенном введении 1,5 мг/кг, при приеме внутрь 200 мг/кг, при подкожном — 15 мг/кг. ЛД<sub>100</sub> для кроликов составляет 30 мг/кг при внутривенном введении; для кошек — 40 мг/кг при внутривенном введении и 100 мг/кг — при подкожном введении. Эти данные отличаются от результатов предыдущих авторов.

При нанесении на неповрежденную кожу берберин не оказывает местного действия. 1%-й раствор не действует на конъюнктиву глаза кролика и не изменяет корнеальный рефлекс. При подкожном и внутривенном введении кошке и кролику воспаление не наступает. Микроскопические исследования показали эксудацию лимфы между мышечными волокнами, расширение кровеносных сосудов.

Изучено влияние солянокислой соли берберина на млекопитающих и птиц (голуби и куры) [209]. Алкалоид вводился птицам в зоб в виде концентрированного раствора или с кормом в виде пилюль по 0,25 г в течение 4—5 дней, а в последующие 3 дня — по 0,5 г. Существенных изменений общего состояния не наблюдалось.

Характерным действием берберина на кровообращение различных животных (кролики, кошки и собаки) является снижение кровяного давления, степень которого и время восстановления зависят от применяемой дозы. На изолированное сердце холодно- и теплокровных животных берберин действует в небольших дозах стимулирующее, а в больших — угнетающее [161].

*Желчегонное действие.* В острых опытах на кошках и хронических опытах на собаках изучено желчегонное влияние берберина при внутривенном и оральном введении [17, 169, 170]. В опытах на кошках отмечена четкая корреляция между дозой препарата и желчегонным влиянием. Более фундаментально этот эффект препарата в виде хлористоводородной соли при применении внутрь исследовал Б. А. Вартазарян в опытах на собаках с перевязкой желчного протока и без нее. Кроме общего количества желчи

Таблица 1. Влияние берберина на желчевыделение в остром опыте на кошках [169]

| Время, ч                  | Номер испытуемого животного |           |           |           | $M + n$<br>$n = 4$ |
|---------------------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
|                           | 1                           | 2         | 3         | 4         |                    |
| <i>Доза 0,1 мг/кг, %</i>  |                             |           |           |           |                    |
| 1 (контроль)              | 1,6 (100)                   | 1,2 (100) | 1,4 (100) | 1,5 (100) | 1,42 (100)         |
| 1 (после введения)        | 1,7 (106)                   | 1,4 (117) | 1,3 (92)  | 1,5 (100) | 1,47 (103)         |
| 2 (после введения)        | 2,9 (181)                   | —         | 1,4 (100) | 0,9 (60)  | 1,73 (122)         |
| <i>Доза 0,25 мг/кг, %</i> |                             |           |           |           |                    |
| 1 (контроль)              | 1,0 (100)                   | 1,4 (100) | 1,8 (100) | 1,2 (100) | 1,35 (100)         |
| 1 (после введения)        | 1,3 (130)                   | 1,6 (114) | 2,3 (127) | 1,5 (125) | 1,67 (123)         |
| 2 (после введения)        | 0,9 (90)                    | 1,4 (100) | 1,8 (100) | 1,4 (116) | 1,37 (101)         |

изучались сухой остаток, концентрация органических и неорганических веществ, удельный вес. При наличии свободного желчного протока применение берберина в дозе 1—5 мг/кг вызывало лишь некоторое разжижение желчи. В то же время после перевязки желчного протока введение берберина в дозе 1 мг/кг приводило через сутки к заметному увеличению количества желчи и ее разжижению. Этот эффект длится до 15 дней. Интересно отметить, что максимально выраженный эффект наблюдался после длительного применения препарата (табл. 1, 2).

В хронических опытах на собаках алкалоид угнетал двигательную функцию желчного пузыря, что может иметь лечебное значение при холециститах [100].

Полученные данные нашли применение в клинике, где берберин с успехом применяется при заболеваниях желчных путей [48, 93, 96, 98, 100, 118, 146, 163—171].

Л. А. Лещинский, Т. Б. Варфоломеева и др. [99] применили у 61 больного с хроническими воспалительными заболеваниями желчных путей берберин в дозе 20 мг три раза в день внутрь на протяжении 10 дней. У 19 больных отмечено значительное объективное и субъективное улучшение, у 26 — улучшение и 20 — эффекта не наблюдали. Обнадеживающие результаты получены также при лечении берберином больных язвенной болезнью 12-перстной кишки [250].

Берберин бисульфат утвержден Фармакологическим комитетом к медицинскому применению в нашей стране в качестве желчегонного средства. Как желчегонный препарат утвержден также комплексный препарат «холелитин», в состав которого входит настойка барбариса и чистотела [93].

Таблица 2. Влияние берберина на желчеобразование у собаки  
Белки в условиях перевязанного желчного протока [19]

| Доза<br>берберина                 | Дни<br>эксперимента | Тесты изучения желчеобразования   |                       |                                    |                                      |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|                                   |                     | Количество<br>желчи за 2 ч,<br>мл | Сухой оста-<br>ток, % | Органичес-<br>кие вещест-<br>ва, % | Неорганичес-<br>кие вещест-<br>ва, % |
| <i>После операции</i>             |                     |                                   |                       |                                    |                                      |
| Выходной фон<br>желчеобразования  | Через 5 недель      | 2,6                               | 3,4                   | 1,6                                | 1,8                                  |
|                                   | » 6 »               | 31,4                              | 3,8                   | 1,8                                | 2,0                                  |
|                                   | » 2 месяца          | 20,3                              | 3,86                  | 1,16                               | 2,7                                  |
|                                   | » 3 »               | 30,0                              | 3,8                   | 1,1                                | 2,7                                  |
| 1 мг/кг                           | 1-й прием           | 23,8                              | Не изучались          |                                    |                                      |
|                                   | 2-й »               | 62,7                              | 2,75                  | 1,25                               | 1,5                                  |
|                                   | 3-й »               | 65,8                              | 2,5                   | 0,75                               | 1,75                                 |
| <i>После прекращения введения</i> |                     |                                   |                       |                                    |                                      |
| 5 мг/кг                           | Через неделю        | 74,5                              | 3,0                   | 1,5                                | 1,5                                  |
|                                   | » 10 дней           | 63,8                              | 2,0                   | 0,75                               | 1,75                                 |
|                                   | 1-й прием           | 37,7                              | 2,75                  | 1,25                               | 1,5                                  |
|                                   | 2-й »               | 45,0                              | 1,5                   | 0,75                               | 1,75                                 |
|                                   | 10-й »              | 99,0                              | 2,5                   | 0,75                               | 1,75                                 |
| <i>После прекращения введения</i> |                     |                                   |                       |                                    |                                      |
|                                   | 1-й день            | 73,5                              | 2,0                   | 0,8                                | 1,2                                  |
|                                   | 2-й »               | 57,0                              | 1,8                   | 0,6                                | 1,2                                  |
|                                   | 3-й »               | 28,6                              | 2,8                   | 1,3                                | 1,5                                  |

*Противоопухолевое и антимикробное действие берберина.* Немецкие ученые установили угнетающее действие берберина на рост тканевых культур карциномы Эрлиха [216, 225, 241, 242] и подтвердили слабые кариобластические свойства алкалоида. Обнаружена способность берберина подавлять ферментные системы, участвующие в дыхании опухолевых клеток, при стимуляции гликолиза [99, 185]. Получены аналогичные данные об отсутствии выраженного влияния алкалоида на митотическую активность клеток асцитных опухолей [105]. Подчеркивается также его значение как дыхательного яда.

Сульфат берберина специфически окрашивает ДНК и используется в люминесцентной микроскопии [107, 175, 176]. Наблюдалась способность берберина задерживать рост золотистого стафилококка и ряда других патогенных микробов [135, 230, 245, 246].

В последние годы интенсивно развиваются исследования по химической модификации берберина с получением

биологически активных веществ направленного действия. Некоторые из них имеют выраженную противоопухолевую активность в эксперименте [1, 21, 40, 142].

**2.2.3. Сангвинарин.** *Фармакологические свойства.* В 1892 г. впервые установлено, что сангвинарин угнетающе действует на нервную систему холодно- и теплокровных. Подобно хелидонину и β-гомохелидонину, алкалоид вызывает напоминающий вызванный морфином сон.

При обобщении данных по фармакологии сангвинарина указывается на то, что этот алкалоид проявляет слабое наркотическое действие, подобно стрихнину вызывает возбуждение ЦНС, а в больших дозах приводит к параличу. Отмечается также местное раздражение, которое происходит от паралича чувствительных нервных окончаний. Препарат усиливает перистальтику кишечника и слюноотделение. Смерть от токсических доз наступает при явлениях паралича дыхания [205].

Э. А. Эдельштейн [193] указывает на наркотическое действие сангвинарина, которое сходно с действием алкалоидов опия. Оно выражается в угнетении дыхательного центра, больших полушарий головного мозга и волевых центров. В опытах на кроликах изучено действие на внутрглазное давление и влияние на зрачок 16 различных алкалоидов, в том числе протопина, криптоцина, берберина, сангвинарина и хелидонина [222]. При внутривенном введении кролику массой 2,5 кг 0,008 г сангвинарина наблюдалось повышение внутрглазного давления и мидриаз. Установлено, что эти вещества влияют на экстрапирамидальную систему и промежуточный мозг.

Внутривенное введение 5—15 мг/кг хелидонина [218], за которым следовало введение 20—30 мг/кг сангвинарина, повышает тонус сосудов и кровяное давление, усиливает перистальтику кишечника, вызывает уплотнение селезенки у подопытных животных (мыши, кролики, лягушки, собаки и кошки). Действие 100 мг адреналина на кровяное давление почти полностью подавляется хелидонином и сангвинарином. Эта комбинация обладает симпатолитическим эффектом, отчетливым местным обезболивающим действием, но менее выраженным, чем у дикаина.

Сангвинарин вызывает у обезьян повышение внутрглазного давления, а также дефицит цистеина [215]. Эти же авторы определяли сангвинарин в молоке животных.

Кроликам массой 2,5—3,0 кг в период лактации вводили 4—8 мг сангвинарина гидрохлорида, а спустя 4 ч — 5—10 Ед окситоцина. Методом хроматографии на бумаге установлено, что сангвинарин находится в связанном состоянии

с альбуминовой фракцией молока. В таком же виде алкалоид находится в плазме крови крыс, кошек и обезьян. В печени сангвинарин превращается в продукт, обладающий зеленой флуоресценцией, вероятно, в 3,4-бензакридин. Этот продукт удалось выделить из мочи кроликов, получавших ежедневно по 8 мг гидрохлорида сангвинарина на протяжении месяца. Вместе с 3,4-бензакридином в молоке и моче находятся еще другие не идентифицированные флуоресцирующие метаболиты сангвинарина.

Исследованиями Б. С. Никольской [114], Э. А. Эдельштейна [193], Н. А. Крышовой и соавт. [90] установлено, что сангвинарин обладает способностью снижать активность холинэстеразы и повышать чувствительность организма к ацетилхолину, восстанавливая нервно-мышечную проводимость. Алкалоид повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника и беременной матки животных.

Внутривенное введение белым мышам алкалоида в дозе 6—12 мг/кг вызывает уменьшение двигательной активности животных. Реакции на болевой и звуковой раздражитель у мышей полностью сохраняются. Повышение дозы до 25 мг/кг сопровождается токсическими влияниями и гибелью более половины животных. При дозе 37,5 мг/кг все подопытные животные погибают.

ЛД<sub>50</sub> сангвинарина при расчете по Керберу составляет 19,4 мг/кг. По данным нашей лаборатории [71], ЛД<sub>50</sub> гидрохлорида сангвинарина при внутрибрюшном введении по Керберу равна 12,5 мг/кг.

Хелеритрин и сангвинарин проявляют специфическое токсическое действие. Длительное применение этих препаратов вызывает глаукому. В связи с этим, фармакогностическая Подкомиссия Польши запретила свободную продажу травы чистотела.

*Антимикробное и антифунгальное действие.* Хелеритрин-сангвинариновая смесь проявляет выраженное бактерицидное действие на стафилококки и неспоровые формы сибирской язвы [139, 245]. Имеются сведения об активности смеси сангвинарина с хелеритрином в разведении 1 : 50 000.

С. А. Вичканова и М. А. Рубинчик [25, 26] выявили слабо выраженную химиотерапевтическую активность сангвинарина при введении внутрь в случае стафилококкового сепсиса белых мышей, которая выражается в некотором удлинении сроков выживаемости леченных животных по сравнению с контролем. Указывается, что сангвинарин проявляет антибактериальное действие в отношении туберкулезной палочки [9, 221].

При изучении туберкулостатического действия некоторых алкалоидов, в том числе хелидонина, протопина, берберина и сангвинарина, оказалось, что оно незначительно [198]. Методом хроматографии на бумаге установлено, что алкалоиды сангвинарин и хелеритрин угнетают размножение азотобактерий. При исследовании алкалоидов флуоресцентно-микроскопическим методом показано, что жизненно важные ферментные процессы избирательно концентрируются в хондриосомах [27].

Был установлен широкий спектр антимикробной активности сернокислой соли сангвинарина, вызывающей задержку развития грамположительных, в том числе антибиотикоустойчивых и грамотрицательных бактерий, патогенных грибков, паразитических простейших [26]. Антибактериальный эффект препарата снижается в присутствии 10 % нормальной лошадиной сыворотки в 2—8 раз.

Эффективность сангвинарина при местном применении была изучена на модели локализованной гнойной инфекции кроликов, развивающейся при внутрикожном заражении стафилококком и его ассоциацией с кишечной палочкой. Алкалоид в виде эмульсии оказывает выраженное лечебное действие при локализованной гнойной инфекции, вызванной грамположительным и чувствительными и устойчивыми к пеницилину микроорганизмами, а также ассоциацией их с грамотрицательной микрофлорой. Протистоцидное действие препарата, изученное методом висячей капли, в отношении 2 свежевыделенных штаммов *Trichomonas vaginalis* наблюдалось при воздействии 0,5 %-го раствора сангвинарина через 10—15 мин контакта. Аналогичные данные [199] указывают на то, что хелидонин, протопин и особенно сангвинарин задерживают *in vitro* рост эпидермофитона Кауфман—Вольф—Пристли при концентрации 716 мкг/мл. Более чувствительным к алкалоидам чистотела является *Epidermophyton inguihale* [202, 210].

**2.2.4. Клиническое применение алкалоидов чистотела.** Препарат «Хеливаг» (Польша), содержащий алкалоид сангвинарин, применяется для лечения трихомонадных кольпитов. Эффективность лечения достигает 85 % [180]. Р. Е. Касатикова [78] показала выраженный лечебный эффект сангвинарина при кольпитах и эрозиях шейки матки.

Эффективны растворы сангвинарина при лечении пародонтоза, 1 %-я эмульсия оказывает выраженное терапевтическое действие при заболеваниях слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся образованием эрозии и язв. Сангвинарин быстро приводит к ликвидации воспали-

тельных явлений и способствует эпителизации эрозийных и язвенных поверхностей [97].

1%-я водная эмульсия сульфата сангвинарина изучалась при лечении различных дерматозов, в том числе микробной экземы. Клиническое излечение у больных наступало на 7—8-й день после применения препарата. Эмульсия не вызывает побочных явлений и может применяться в комплексной терапии больных с осложнениями аллергическими дерматозами как эффективное антимикробное средство, не вызывающее аллергических реакций [150].

Г. П. Зайцев [63] применил для лечения гнойных и трофических язв 1%-ю эмульсию сангвинарина. Из 22 больных полное излечение и улучшение общего состояния под влиянием препарата наступило у 19. Поэтому сделан вывод о целесообразности применения 10%-й эмульсии сангвинарина в хирургической практике.

В. Я. Кунельской [91] проведено изучение действия сангвинарина при лечении больных хроническими средними и наружными отитами. Применялся 0,2%-й спиртовой раствор сульфата сангвинарина и 1%-й водный раствор с аскорбиновой кислотой. Препарат оказался достаточно эффективным при лечении наружных отитов и консервативной терапии больных, страдающих хроническим гноинм средним отитом.

В Институте физиологии им. И. П. Павлова Н. А. Крышевой [90] проводились исследования лечебного эффекта сангвинарина у больных с некоторыми органическими заболеваниями нервной системы с учетом основной особенности препарата — способности снижать активность холинэстеразы и повышать чувствительность к ацетилхолину с восстановлением нервно-мышечной проводимости. Сангвинарин применялся при различных формах миопатий. Больные получали препарат в таблетках по 0,01 в течение 20 дней. Из 27 человек улучшение наступило у 20, что свидетельствует о значительном лечебном эффекте препарата при этой тяжелой и практически неизлечимой болезни.

Алкалоид сангвинарин эффективен при различных формах прогрессивной мышечной дистрофии, особенно миопатии, последствиях гемолитической болезни новорожденных с грубыми церебральными параличами, при спастических парезах вследствие родовой травмы [193].

Фармакологическим Комитетом Министерства здравоохранения СССР в качестве антимикробного средства для наружного применения утвержден препарат «сангиритрин», представляющий собой смесь сернокислых солей двух

алкалоидов чистотела — сангвинарина и хелеритрина — в соотношении примерно 1 : 1 [27, 194].

Следовало бы ожидать, что положительные результаты обстоятельного изучения разностороннего терапевтического, в том числе и противоопухолевого, действия галеновых и неогаленовых препаратов чистотела и выделенных из него алкалоидов в эксперименте, а также многочисленные клинические наблюдения должны были бы привести к более широкому их клиническому испытанию в специализированных учреждениях. Тем не менее этого не произошло. Препараты чистотела хотя и включены в схему патогенетической терапии опухолей, предложенную профессором И. Т. Шевченко, но углубленное клиническое изучение противоопухолевых свойств чистотела пока не проводится [187].

Учитывая данные о тропизме алкалоидов чистотела к опухолевой ткани, мы использовали сумму и отдельные алкалоиды этого растения для получения продуктов алкилирования их тиофосфамидом. Так был получен продукт взаимодействия суммы алкалоидов (препарат «амитозин»), хелидонин-тиофосфамид, берберин-тиофосфамид и сангвинарин-тиофосфамид. Характеристика их биологической активности будет представлена во второй части работы. Для более тщательного знакомства с показаниями и противопоказаниями к применению препаратов чистотела при разных болезнях, а также особенностях дозировок и схем лечения в следующем разделе приводятся сведения об использовании этого растения в современной медицине.

## Глава 3

### СПОСОБЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЧИСТОТЕЛА

Столетиями, начиная от Парацельса и времени Древнего Рима, применяют чистотел при заболеваниях печени и желчного пузыря. К XVIII—XIX ст. области применения растения значительно расширились и сохраняются такими в настоящее время: доброкачественные и злокачественные опухоли, туберкулез, невралгия, гипертрофия простаты, мочекислый диатез, ревматизм, водянка, болезни почек, печени, коклюш, грипп, такие заболевания глаз, как катаракта, блефарит и конъюнктивит, кожные болезни (экземы, микозы, псориаз, бородавки, кондиломы, ожоги, длительно не заживающие раны). Применяется чистотел и в косметике для удаления веснушек и пигментных пятен как в виде галеновых препаратов, так и в составе косметических кремов.

По данным А. Д. Туровой, в народной медицине многих стран чистотел (трава, корни и свежий сок) применяли при разнообразных заболеваниях. Чаще всего при кожных болезнях: трудно заживающие раны, волчанка, добро- и злокачественные опухоли. Свежий сок чистотела в народной медицине используется против бородавок, мозолей, темных пятен на коже, для очищения язв, лечения чесотки [168, 187].

В западноевропейских странах чистотел назначают преимущественно при заболеваниях печени и желчного пузыря, водянке, лихорадке, подагре, ревматизме, малярии. Порошок корня чистотела рекомендуют в качестве диуретического слабительного, потогонного и желчегонного средства, а также болеутоляющего, особенно при зубной боли.

В настоящее время в медицине многих стран чистотел применяют в основном при заболевании печени, желчного пузыря и в качестве болеутоляющего средства при язвенной болезни. Настой чистотела назначают также как слабительное и мочегонное средство. Свежий млечный сок и

**жидкий экстракт, разведенный глицерином, широко применяют для удаления бородавок, мозолей, при папилломах слизистой оболочки гортани, а также раке кожи.**

Применяют соли алкалоида чистотела хелидонина (соляно-, фосфорно-, сернокислую). Солянокислый хелидонин в некоторых странах применяют в детской практике как болеутоляющее средство вместо опия. Кроме того, соли хелидонина используют вместо папаверина при болях в желудке и кишечнике, вызванных спазмом гладкой мускулатуры.

### **3.1. БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

**3.1.1. Инфекционная желтуха (болезнь Боткина).** Чистотел при желтухе применяют из соображений его благоприятного влияния на функцию печени. К. Даниэлем [205] приводятся три типичные истории болезни больных желтухой во время небольшой эпидемии. Применялся свежий сок и настойка из свежей или высущенной травы чистотела по 15—20 капель 3 раза в день в течение 2—3 недель. Оказалось, что наиболее эффективны препараты из свежего чистотела.

В плане механизма действия чистотела при этих заболеваниях авторы отмечают нормализацию функции печени, регулирование работы кишок, бактерицидность.

**3.1.2. Холецистит, желчекаменная болезнь и цирроз печени.** По методике К. Даниэля [205] таким больным назначают 3 раза в день по 15 капель настойки чистотела и диетическое питание в течение 10—20 дней. Чистотел снижал спазмы желчного протока, боль уменьшалась и желчный пузырь становился проходимым.

Наряду с действием чистотела, регулирующим перистальтику и улучшающим проходимость желчного пузыря, наблюдалось и спазмолитическое действие. Этот эффект у чистотела более выражен, чем у папаверина и пантопона. Существенную роль играет дозировка. Лучшие результаты при приеме 10 капель чистотела, настойка которого содержит в применяемой дозе 0,05 мг суммы алкалоидов.

В 16 случаях начинающегося алкогольного цирроза печени молодых мужчин К. Даниэль [205] лечил настойкой чистотела, которую принимали 3 раза в день по 15 капель. При этом назначалась диета, запрещали алкоголь и курение. Лечение длительное (2—3 мес.). После полного выздоровления, что подтверждается благоприятной пробой на галактозу, лечение чистотелом прекращали. Такое лечение по результатам наличия эффекта у всех 16 больных можно применять широко.

**3.1.3. Диффузная латентная гепатопатия.** У всех подвергнутых К. Даниэлем [205] лечению чистотелом пациентов были характерные для этой болезни симптомы: утренняя тошнота, рвота, утром всегда плохой запах изо рта, чувство тяжести в теле, плохая работоспособность, депрессия, головная боль, предпочтение углеводной пищи, желтое окрашивание кожи (чаще склеры), склонность к гипоацидному состоянию желудка, замедленное кровообращение, желтая окраска сыворотки крови, повышение окрашивающего индекса, желчные пигменты в моче. Без лихорадки, редко зуд.

На основе этих симптомов, если исключаются другие заболевания (опухоль, явный цирроз), ставится диагноз латентной гепатопатии. Лечению чистотелом подвергнуто 6 больных. Применялся водный экстракт чистотела 10—20 капель 3 раза в день до или после еды. У 4 больных излечение наступило после месячного курса, а у двух после повторного курса.

**3.1.4. Состояние после холецистэктомии.** По данным К. Даниэля, после операций на желчном пузыре часто длительное время наблюдают дисфункцию печени. Кожа больных после операции имеет еще желтую окраску, жирная и мясная пища приводит к диспепсии, наблюдаются психические расстройства. 10 больных лечили малыми дозами чистотела в виде настойки (3 раза ежедневно по 5 капель). У всех больных было явно выраженное благоприятное действие чистотела.

А. Я. Губергриц и Н. И. Соломченко [39] сообщают, что за рубежом прежде принимали свежий сок внутрь по 1—1,5—2 г в смеси с другими свежими соками при водянке, лихорадке, заболеваниях печени. Большини дозами его применять нельзя, так как он ядовит.

А. Д. Турова [168] рекомендует чистотел в виде сбора: травы чистотела, цветков ромашки аптечной, листьев трилистника водяного (трифоли) по 40,0. D. S. Заварить 1 столовую ложку на стакан воды и настоять в течение 4 ч. Процедить и пить утром и вечером по 1 стакану при болезнях печени.

По данным М. С. Харченко и соавт. [177], чистотел применяют как желчегонное средство — настой  $\frac{1}{2}$  чайной ложки травы вместе с корнем чистотела на стакан кипятка и пьют по  $\frac{1}{2}$  стакана 3—4 раза в день или настой  $\frac{1}{2}$  столовой ложки травы чистотела на 1 стакан воды пьют по 1 столовой ложке 3 раза в день, а также пользуются смесью по 2 столовые ложки травы чистотела, цветков ромашки и листьев бобовника трилистного — столовую лож-

ку смеси на 1 стакан кипятка, настаивают 20 мин, процеживают и пьют по  $\frac{1}{2}$  стакана утром и вечером.

При заболеваниях печени и запорах — смесь одной столовой ложки травы с корнем чистотела, по  $\frac{1}{2}$  столовой ложке травы полевого хвоща, травы ромашки, цветков боярышника, по 1 столовой ложке листьев мяты холодной, листьев копытняка европейского, травы рутки лекарственной и коры крушины; все смешивают и 1 столовую ложку этой смеси заваривают в 1 стакане кипятка; пьют за три приема в течение дня.

Лекарственные формы: настой травы чистотела 2,0—180,0. По 2 столовых ложки 5 раз в день. Сбор из травы чистотела, цветов ромашки, листьев трилистника водяного по 40,0. Столовую ложку заварить в 1 стакане воды, пить утром и вечером по 1 стакану в качестве желчегонного средства.

В. В. Кархут [79] рекомендует чистотел для лечения опухолевых больных, особенно с поражением печени, которым противопоказаны хирургические операции или лучевая терапия. После операций он задерживает развитие метастазов. Применение в виде чая. На 1 стакан кипятка берут 1 столовую ложку порезанного растения и настаивают 2 ч. Пьют по  $\frac{1}{3}$  стакана теплым трижды в день (профилактически против рака пьют 2—3 дня в месяц) при заболеваниях печени — гепатитах, холециститах, холелитиазе. В болгарской медицине применяется чистотел также в следующих рецептах при лечении гепатитов, холецистита, желчекаменной болезни, цирроза печени [75]:

а) *сбор*: трава лапчатки гусиной, трава чистотела, листья мелиссы, листья мяты перечной — по 30,0 каждого. D. S. Горячий настой из столовой ложки листьев на стакан кипятка. За день выпивать по 1—2 стакана. В качестве желчегонного средства при холецистопатии;

б) *сбор*: трава чистотела большого, листья мяты перечной — по 50,0 г каждого. D. S. Отвар из 2 столовых ложек на стакан воды. Утром и вечером по 1 стакану отвара. При желчекаменной болезни;

в) *сбор*: кора крушины, листьев вахты трехлистной, корень горечавки желтой, трава чистотела большого, корень одуванчика, листья мяты перечной — по 20,0 г. D. S. Столовую ложку сбора на стакан воды, сварить, пить по стакану отвара 2 раза в день перед едой. Для регулярного стула при гепатитах;

г) *сбор*: цветки ромашки аптечной — 10,0 г, корень солодки — 10,0 г, трава зверобоя, трава чистотела, листья мяты перечной — по 20 г. D. S. Столовую ложку сбора на

стакан воды, сварить, пить по стакану отвара 2 раза в день перед едой. При нерегулярном стуле вследствие колита и гепатита;

д) *сбор*: трава чистотела, листья ореха грецкого, корень цикория — по 20,0 г. Отвар из одной столовой ложки на стакан воды. Пить по 3 стакана в день при холецистите и холангите;

е) *сбор*: трава адониса, трава хвоща полевого, трава тысячелистника — по 20 г и трава чистотела — 40 г. D. S. Отвар из одной столовой ложки смеси на стакан воды. Пить 2 раза в день по 1 стакану отвара. При гепатопатиях с нарушением кровообращения и отеками;

ж) *сбор*: кора крушины, листья мяты перечной — по 20 г; плоды кишнеца, трава чистотела — по 15 г; трава зверобоя 30 г. D. S. Настой из столовой ложки на стакан кипятка. Через день пить по 2—3 стакана настоя при желчекаменной болезни;

з) *сбор*: трава чистотела, корень одуванчика, трава горца птичьего, рыльца кукурузы, трава зверобоя, трава фиалки трехцветной, плоды аниса, плоды кишнеца — по 10 г. D. S. Отвар из столовой ложки сбора на стакан воды. По стакану отвара 3 раза в день. При желчекаменной болезни.

Аптечные формы, поставляемые из Болгарии:

а) настойка волчеца кудрявого — 10 г; настойка чистотела; настойка рвотного ореха — по 5 г. Три раза в день по 30 капель. Желчегонные капли;

б) масло мяты перечной, настойка красавки, настойка чистотела, настойка волчеца кудрявого — по 30 г. Три раза в день по 40 капель. Спазмолитические желчегонные капли;

в) масло тмина обыкновенного, настойка красавки, настойка чистотела — по 10 г; настойка валерианы — 15 г. Три раза в день по 20 капель при спазмах желчевыводящих путей;

г) желчегонный чай: трава чистотела, цветы мяты перечной, кора крушины, трава цикория обыкновенного — по 30 г; трава одуванчика лекарственного, трава тысячелистника, трава приворота (репяшка), плоды можжевельника обыкновенного, листья шалфея — по 10 г. Три чайных ложки залить 300 г кипятка, кипятить 10—15 мин, остудить. Прибавить для сладости сахару, сиропа или меда; доза на один день, выпить в 3 приема за полчаса перед или после еды.

М. С. Харченко и др. [177] предлагает в случае заболевания печени и при запорах как желчегонное средство *сбор*: 1 столовая ложка травы с корнем чистотела, по  $\frac{1}{2}$  столовой ложки травы полевого хвоща, травы ромашки,

цветков боярышника, по 1 столовой ложке листьев мяты перечной, копытняка европейского, крушины ломкой; все смешать и 1 столовую ложку этой смеси заварить в 1 стакане кипятка; пить за 3 приема в течение дня. Следующее желчегонное средство этих же авторов — настой  $\frac{1}{2}$  чайной ложки травы вместе с корнем чистотела на 1 стакан кипятка пьют по  $\frac{1}{2}$  стакана 3—4 раза в день или настой  $\frac{1}{2}$  столовой ложки травы чистотела на 1 стакан воды пьют по 1 столовой ложке 3 раза в день, а также используют сбор по 2 столовых ложки травы чистотела, цветков ромашки и листьев бобовника трилистного. Этого сбора берут 1 столовую ложку на 1 стакан кипятка, настаивают 20 мин, процеживают и пьют по  $\frac{1}{2}$  стакана утром и вечером.

### 3.2. БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДАЮЩИХ ПУТЕЙ

При хроническом пиелонефрите у детей Ф. И. Мамчур [103] рекомендует наряду с основной терапией и соответствующей диетой отвар из цветков вереска, лабазника, почек сосны, листьев черники, травы хвоща, пастушьей сумки (в равных частях — 10,0). Две чайных ложки смеси варят на протяжении 8—10 мин в 1 стакане воды, настаивают 1—2 ч, процеживают и пьют по 2 чайных ложки 3—4 раза в день после еды. Лечение этим отваром должно сопровождать основную терапию на протяжении 5—6 недель. После 2—3-недельного перерыва переходят к лечению отваром из другого сбора лечебных трав: травы чистотела — 20,0; травы золотарника — 20,0, травы пастушьей сумки — 15,0, листьев крапивы — 40,0, листьев березы — 40,0. Приготовлять и употреблять как предыдущий — на протяжении 4—6 недель одновременно с химиотерапевтическими препаратами.

При камнях в почках, мочеточниках и мочевом пузыре по Д. Йорданову и др. [75] применяют сборы, содержащие чистотел:

а) *сбор*: трава чистотела, трава зверобоя, трава тимьяна ползучего по 25 г. Четыре полных столовых ложки смеси залить 1 л кипятка. Выждать пока остывает, и выпить сразу, стараясь как можно дольше задерживать мочу и при мочевыделении принимать горячую сидячую ванну;

б) *сбор*: листья березы белой, корень стальника, корневище пырея, плоды можжевельника, трава чистотела, трава руты, трава лапчатки гусиной по 20 г. Так же, как и предыдущий сбор.

М. С. Харченко и др. [177] рекомендуют рецепт мочегонного средства: трава чистотела, цветы ромашки, листья

трилистника по 40 г. Одну столовую ложку смеси заварить в 1 стакане воды, процедить и пить утром и вечером по 1 стакану.

Исследователь народной медицины А. П. Левчук [95] сообщил об использовании корня чистотела в качестве мочегонного средства. Корень предварительно измельчается на куски и толчется (сухой порошок). Берут 15 г порошка (столовая ложка) или 30 г корня, заливают 400 г молока и кипятят до тех пор, пока не укипит на половину. Затем корень растирают в кашицу и снова кипятят 15—20 мин, процеживают через холст, остаток отжимают и еще раз кипятят со стаканом воды до половинного количества, процеживают, сливают в полученный отвар и принимают по 2 столовые ложки 4—5 раз в день, соблюдая молочную диету.

### 3.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**3.3.1. Гастроэнтериты.** Для лечения желудочно-кишечных заболеваний Д. Иорданов и др. [75] рекомендуют два сбора, в состав которых входит трава чистотела:

а) *сбор*: трава чистотела 10 г, трава тысячелистника, цветки ромашки аптечной, трава зверобоя по 20 г. Настой из столовой ложки смеси на стакан кипятка. Выпить по 2—3 стакана в день при повышенной кислотности;

б) *сбор*: трава чистотела, корень девясила высокого, трава приворота, корень любистка, корень окопника лекарственного, листья мяты перечной, корень просвирника, листья мать-и-мачехи — по 10 г. D. S. Отвар из столовой ложки сбора на стакан воды. Выпивать по 2—3 стакана в день. При гастрите.

15 больным энтеритом и гастроэнтеритом К. Даниэль [205] назначал чистотел в виде настойки 3 раза ежедневно по 15 капель или 3 раза ежедневно 1 порошок лактофелина (чистотел с молочным сахаром). После нескольких часов у всех пациентов исчезли колики. После 2-го дня наступило улучшение, боли в животе и диарея уменьшились.

Обычный гастроэнтерит также успешно лечится препаратами чистотела. Наблюдаются быстрое исчезновение колик благодаря благоприятному действию чистотела на перистальтику кишок, затухание диареи на основе противовоспалительного и сильного бактерицидного свойства чистотела. Во всех случаях отмечен благоприятный исход лечения.

**3.3.2. Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка.** Н. И. Декерменджи [43] у 15 больных язвенной болезнью

12-перстной кишки в период обострения применялся сок чистотела, а у 6 больных — 10%-й водный настой. Субъективный эффект в виде исчезновения или уменьшения болей, улучшения аппетита, нормализации стула отмечен через 5—20 дней лечения. Больные прибавили в весе на 1—2,5 кг, кислотность желудка нормализовалась у 6 и уменьшилась у 4 больных. При контрольном рентгенологическом осмотре через 2 мес. симптом «ниши» не выявлен у всех из 10 обследованных повторно больных.

М. И. Соломченко [154] при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки применяет сок из травы чистотела, консервированный 96° спиртом, по 1 чайной ложке с водой до еды, а также 10%-й водный настой травы по 50 г до еды на протяжении 2 мес. К. Даниэль [205] сообщил также о 4 случаях излечения чистотелом язвы желудка.

### 3.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

**3.4.1. Рвота беременных.** Исходя из того, что алкалоиды чистотела обладают седативным и спазмолитическим действием, в некоторых случаях К. Даниэль [205] пытался лечить рвоту беременных. В 7 из 9 случаев лечение было успешным. Дозировка: 20 капель настойки чистотела и порошка лактофелина после продолжительной рвоты.

**3.4.2. Гинекологические заболевания.** В соответствии с рекомендациями С. Г. Михайленко и соавт. [108] назначают чистотел при белях, кольпите, олигодисменорее, патологическом климаксе, онкозаболеваниях.

Внутрь рекомендуется настой: 20 г измельченной травы или корней заливают 1 стаканом кипятка и после охлаждения принимают по  $\frac{1}{3}$  стакана 3 раза в день до еды. Целообразно применять также настой для спринцевания: 30 г измельченной травы залить 1 л кипятка, настаивать 3—4 ч, процедить. Применять для спринцевания, ванночек и микроклизм.

Авторы считают, что препараты чистотела противопоказаны при беременности.

**3.4.3. Климакс.** При жалобах в период климактерия следует принимать следующий сбор с травой чистотела [75]: трава лапчатки гусиной, трава чистотела, трава тысячелистника, цветки ромашки аптечной — по 25 г. Столовую ложку сбора на стакан кипятка. Настоять 30 мин. Пить по 2 стакана настоя в день маленькими глотками после еды.

Е. Т. Глебовой [33] изучено возможное действие чистотела на эндокринную систему. У 82 женщин с различными

формами полипоза кишечника проводилось лечение измельченным зеленым чистотелом в виде клизм (20—60 за тричетыре курса с перерывами 3—6 мес), существенных изменений менструального цикла не выявлено.

### 3.5. БОЛЕЗНИ КОЖИ

**3.5.1. Зудящие дерматозы.** На основании наблюдений за 64 больными зудящими дерматозами в стадии острого воспаления К. Ф. Фомин и соавт. [175] рекомендовали чистотел для применения в дерматологической практике в виде примочек или дерматологических компрессов из 0,25—1 % настоя либо теплых местных ванночек из 5—10 % настоя и отвара при некоторых зудящих дерматозах (микробная экзема, микозы стоп, дерматиты и др.) как средство, обладающее противозудным, противовоспалительным и эпителилизирующими свойствами, главным образом в стадии острого воспаления, везикуляции и мокнущия.

Авторы в Рязанской дерматологической клинике использовали настой либо отвар чистотела большого, приготовленного в различных соотношениях из расчета 0,25—10 г трав на 100 мл воды. Применяли примочки, дерматологический компресс и ванночки. При острой распространенной экземе применяли ванночки с настоем чистотела из расчета 10 г/100 мл воды при 37° в течение 15—20 мин ежедневно. На 2—3-й день лечения ощущение зуда у больных заметно уменьшалось либо полностью прекращалось, устраивались явления гиперемии, отека, мокнущия и везикуляций, наступала эпителизация эрозированных поверхностей. Наряду с этим наблюдалось некоторое уменьшение инфильтрации кожи в очагах поражения.

У больных, страдавших микробной экземой и микозом стоп, использовали ванночки из 5%-го свежеприготовленного настоя травы чистотела по той же методике.

У больных истинной и микробной экземой, а также дерматитом и микозом стоп на фоне десенсибилизирующего лечения применяли 1 % настой из травы чистотела в виде примочек и дерматологического компресса по общепринятой методике. Дерматологические компрессы назначали вместо примочек в ночное время. У всех 16 больных в течение 1—2 дней зуд прекращался. На 2—3-й день исчезало мокнущие и наступала эпителизация эрозий. Параллельно с этим значительно уменьшились воспалительные явления — гиперемия и отек кожи. По мере прекращения мокнущия и эпителизации эрозий в этапное лечение включались пасты и мази.

В 4-й группе, включавшей 21 больного, из которых 15 страдали экземой (5 истинной и 10 микробной), 4 — острым дерматитом и 2 — дигидратическим экзематизированным микозом стоп, применяли наружное лечение 0,25—0,5 % настоем травы чистотела в виде дерматологического компресса. Компрессы накладывали через каждые 6—8 ч на мокнущие очаги поражения.

3.5.2. Чешуйчатый лишай (псориаз). В народной медицине псориаз (чешуйчатый лишай) лечат настоем смеси по 1 столовой ложке измельченной травы чистотела большого и травы фиалки трехцветной (братиков) на 1 стакан кипятка; 1 стакан настоя выпивают в течение дня. Одновременно делают ежедневно горячие ванны с отваром травы чистотела (4 столовые ложки на 1 л воды). При шелушении моют им голову, чтобы укрепить корни волос [165, 167].

М. В. Голюк [30] предложил способ лечения псориаза путем введения биологически активных веществ и нанесения на очаг поражения лечебных мазей на фоне диеты и нормализации режима труда и отдыха, отличающейся тем, что с целью сокращения числа рецидивов, в качестве биологически активных веществ перорально вводят поочередно настойку аралии в количестве 2—4 мл и настойку элеутерококка в том же количестве и одновременно в качестве лечебной мази вначале наносят мазь, содержащую свежий яичный белок, мед цветочный пчелиный, солидол медицинский и детский крем в следующих соотношениях: (масса, %): яичный белок свежий 6—5; цветочный пчелиный мед 3—3,2; крем детский 0,8—1; солидол медицинский — остальное. Затем после исчезновения бляшек наносят мазь следующего состава (масса, %): яичный белок свежий 5,5—6,5; мед пчелиный цветочный 2,0—2,5; крем детский 1,5—2,0; порошок травы чистотела 1,0—1,3; солидол медицинский — остальное.

Нами совместно с Л. Я. Потопальской [130, 131] подтверждена высокая эффективность местного и общего воздействия препаратами чистотела при рецидивирующих формах псориаза. Лечение препаратами чистотела проведено у 26 больных в стационаре и у четырех, получающих лечение амбулаторно. С прогрессивной стадией был 21 чел. и со стационарной — 9. Продолжительность болезни до года установлена у одного больного, от 1 до 5 лет — у четырех, 6—10 лет — у 12 и выше — у 13 больных.

Сгущенный водный экстракт чистотела пополам со свиным салом применяется как наружное и 20%-я спиртовая настойка чистотела по 10 капель два раза в день — внутрь. Настойка и экстракт готовились согласно требованиям Го-

сударственной Фармакопеи из имеющейся в аптеках измельченной травы чистотела. Лечение оказалось эффективным. Уже через 5—12 дней начиналось рассасывание эф-флорисценций, затем у большинства больных они постепенно исчезали; у меньшей части больных отмечалось значительное улучшение.

Клиническое выздоровление заметно чаще наблюдалось у больных, начавших лечение в прогрессивной стадии. При стационарной стадии выздоровление наступает несколько раньше, чем при прогрессивной. На срок выздоровления оказывает влияние и давность заболевания. При меньшей давности заболевания наступало более быстрое выздоровление (12—16 дней). Сроки излечения значительно удлинялись при многолетней продолжительности (свыше 5 лет) чешуйчатого лишая.

Кроме стадии заболевания и давности его, на срок выздоровления оказывает влияние и пол больных. Женщины в среднем выздоравливали на 21-й день, мужчины — на 35-й день после начала лечения. Эффекта не было у одного больного. Полное выздоровление отмечено у 24 больных на 25—30-й день лечения.

На месте псориатических бляшек оставалась гиперпигментация, которая вскоре исчезала. За период лечения больные не жаловались на какие-либо неприятные ощущения. Данные лабораторных исследований крови и мочи, которые проводились регулярно, наблюдения за деятельностью желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы свидетельствуют об отсутствии вредного влияния препаратов чистотела на организм больного.

После излечения 14 больных находились под наблюдением два года, десять — год, шесть — шесть месяцев. За этот период лишь у одного больного через 3 мес. после выписки из больницы с клиническим улучшением наблюдался рецидив болезни. У остальных больных, выписавшихся с клиническим улучшением, через полторы — две недели после продолжения лечения препаратами чистотела в амбулаторных условиях наступало выздоровление.

**3.5.3. Раны и ожоги.** Независимо от времени возникновения стерильные компрессы с разбавленным в 10 раз сгущенным экстрактом чистотела накладывали на многочисленные резаные и ожоговые раны. Раны в большинстве случаев были инфицированы, однако у всех больных отмечался хороший результат [205].

Благоприятное действие чистотела связывают с его антибактериальным действием, а также способностью усиливать развитие грануляционной ткани.

**3.5.4. Туберкулез кожи.** Чистотел в виде мази «плантоzan Б» применял М. М. Бременер при туберкулезной волчанке. Автор отмечал рассасывание очагов красной волчанки с распадом в центре. Лечение проводилось амбулаторно, эффект наступал через 7 дней. В первые дни иногда отмечалась болезненность.

А. А. Староверова [159] применяла чистотел при туберкулезной волчанке в виде мази, состоящей из 20 мл спиртового экстракта на 100 г свиного жира. Р. Ф. Федоровская и И. В. Виноградова [173] применяли 25%-ю мазь при туберкулезной волчанке, состоящую из мелкопросеянного порошка из травы чистотела и смеси свиного сала с ланолином. Смазывание производилось в различных комбинациях с другими препаратами и часть только мазью. Из 19 больных 14 вылечились за 7—30 дней, у остальных отмечено улучшение. Во II группе (25 больных) сочетали мазь с внутривенным введением 1%-й никотиновой кислоты, бисмовероролом и витаминами. Также получен хороший эффект. Поэтому при длительных заболеваниях авторы рекомендуют комбинированное лечение. Млечный сок чистотела, смешанный с вазелином, оказывает хорошее лечебное действие при псориазе, импетиго, туберкулезе и раке кожи. Перорально также применяют чистотел при туберкулезе и раке кожи: 1 столовую ложку сырья заливают 0,5 л кипятка, настаивают в течение часа. Холодный настой принимают 4 раза в день до еды по  $\frac{1}{2}$  стакана. При этом применяют местно свежий сок или смесь свежего сока со свиным жиром (1 : 10) в виде ежедневных смазываний очагов поражения.

### **3.6. БОЛЕЗНИ ПОЛОСТИ РТА**

**3.6.1. Гипертрофический гингивит и пародонтопатии.** Е. П. Копьева и соавт. [85] сообщают о высокой терапевтической активности 20%-й настойки чистотела при воспалительной форме гипертрофического гингивита I и II степени. Настойку готовили из сухого растения (100 г травы заливали 500 г 70° этилового спирта на 7 дней), затем разбавляли наполовину глицерином. Методика лечения 75 больных включала предварительную обработку очагов поражения 3%-й перекисью водорода с последующей ирригацией полости рта 20%-й спиртовой настойкой чистотела (1 чайная ложка настойки на 1 стакан воды). В зубо-десневые карманы на 8—10 мин вводили рыхлый ватный тампон, пропитанный настойкой чистотела с глицерином. Десневой карман с обеих сторон покрывали аппликатами с

настойкой чистотела. Курс лечения включал 8—10 таких сеансов через день. Результаты лечения непосредственно после окончания курса оказались хорошими у 68 из 75 больных (90,59 %), а отдаленные наблюдения, проведенные у 68 больных, подтвердили стабильность эффекта в течение 3—12 мес у 61 больного (89,6 %), что свидетельствует о перспективности широкого использования метода.

М. Г. Кочетков и соавт. [87] после антисептической обработки патологических карманов на деснах вносили 20%-ю спиртовую вытяжку сока чистотела под парафиновую повязку на 2 ч. При лечении 15 больных хроническим катаральным гингивитом с резорбцией костной ткани у большинства через 3—4 сеанса через день отмечено уменьшение кровоточивости, зуда, отечности и гиперемии десен. При II стадии гнойные выделения прекращаются, а при III стадии процесса они уменьшаются. Рекомендуется 20—25 сеансов лечения. Наиболее эффективно лечение катарального гингивита.

При обильном содержании гноя карманы предварительно обрабатывали раствором протеолитических ферментов 1 мг/10 мл изотонического раствора натрия хлорида; применяли также 30%-ю спиртовую настойку чистотела, которую разводили маслом (1 : 1) непосредственно перед употреблением после тщательного взбалтывания [41].

В результате применения препаратов чистотела более чем у 2000 больных в специализированных стоматологических клиниках г. Киева установлено бактерицидное, бактериостатическое действие его, отмечены угнетение роста грибковой флоры, уменьшение роста грануляций и пролиферативных процессов в слизистой оболочке полости рта, в том числе десны [176].

При лечении гингивита 30%-ю спиртовую настойку чистотела смешивают с глицерином (1 : 1). При этом увеличивается вязкость раствора и уменьшается раздражающее действие на слизистую оболочку. Для приготовления смеси используют растительное масло (кукурузное, оливковое, персиковое, облепиховое). Противовоспалительный эффект более выражен, что способствует регенерации поврежденного эпителия. Препараты чистотела применяются при остром и хроническом течении заболевания.

С этой целью обильно орошают полость рта раствором настойки чистотела (1 чайная ложка спиртовой настойки на стакан воды). Орошение повторяют после удаления зубных отложений. Масляную смесь чистотела в виде аппликаций наносят на десну и в десневые карманы на 10—

15 мин. Если десневые карманы без содержимого, то накладывают на 1 сут лечебную повязку.

При сравнительной оценке эффективности применения препаратов календулы и чистотела для лечения пародонто-за I—II степени оказалось, что препараты чистотела устраняют отек десны, ее кровоточивость [41]. Препараты календулы более эффективны при гноевыделении, росте грануляционной ткани, ускоряли рубцевание патологических десневых карманов.

### 3.7. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

**3.7.1. Полипоз прямой кишки.** Руководствуясь методическими указаниями А. М. Аминева, больным полипозом рекомендуется проводить ежегодно под наблюдением лечащих врачей по месту жительства курсы лечения чистотелом [3].

После лечения нормальная слизистая оболочка у большинства больных по внешнему виду не подвергается никаким изменениям. У некоторых раздражающее действие чистотела вызывает легкую гиперемию слизистой оболочки или более выраженные воспалительные изменения. Клинически это выражается в обострении всегда сопутствующего полипозу хронического колита.

Лечение чистотелом при этом необходимо временно прекратить, так как раздражение чистотелом может вызвать дальнейшее обострение колита, а чистотел не может эффективно действовать на замурованные в слизистых массах полипы.

Совершенно не поддаются лечению чистотелом полипы, находящиеся низко в прямой кишке, около анального канала, особенно имеющие ножку в области переходной складки, покрытые многослойным плоским эпителием — анальные сосочки и полипы нижнего отдела ампулы прямой кишки, которые покрыты многослойным плоским эпителием. Фиброзные полипы, покрытые однослойным эпителием слизистой оболочки, могут располагаться и выше по ходу толстой кишки. Они устойчивее к чистотелу по сравнению с истинными, аденоидными полипами.

Расположенные выше в ампуле прямой кишки полипы, покрытые однослойным цилиндрическим эпителием слизистой оболочки, имеющие аденоидное строение, поддаются воздействию чистотела почти так же, как и другие подобные полипы толстой кишки. Однако полипы ампулы прямой кишки при одинаковом микроскопическом строении

несколько более устойчивы к чистотелу по сравнению с вышеприведенными полипами всей толстой кишки. Поэтому параллельно с лечением клизмами с чистотелом при каждой ректороманоскопии рекомендуется удалять механическим путем низко расположенные полипы.

Ложные полипы толстой кишки, развивающиеся при гипертрофическом или неспецифическом язвенном колите и при других заболеваниях, так же как и низко сидящие фиброзные полипы — анальные сосочки, совершенно не поддаются воздействию чистотела.

Сравнительно плохо поддаются лечению клизмами с чистотелом одиночные ювенильные и доброкачественные множественные мелкие полипы у детей и юношей при семейном полипозе. Хотя по микроскопическому строению они чаще всего являются аденоматозными, но излечиваются с большим трудом по сравнению с более крупными, истинными, имеющими выраженную ножку аденоматозными полипами взрослых.

По мнению А. М. Аминева, плохо или совсем не поддаются лечению чистотелом малигнизирующиеся или уже злокачественно переродившиеся полипы. При этом большое значение имеет место перерождения полипа. Если малигнизация происходит в ножке с прорастанием в стенку кишки, то чистотел не проникает в глубину тканей. Если же малигнизация начинается в теле полипа, а в ножке полипа сохраняется доброкачественное строение, то лечение клизмами с чистотелом может привести к перешнуровыванию ножки и отхождению полипа.

На месте отторгшегося полипа остается небольшой, некровоточащий дефект эпителия, который иногда удается обнаружить при осмотрах с помощью ректороманоскопа в виде экскориации или покрытого фиброзным налетом небольшого участка слизистой оболочки.

У некоторых больных ножки полипов перешнуровываются не у самого основания, а несколько выше. После того, как культи полипа покроется эпителием, она оказывается несколько вышестоящей над уровнем окружающей слизистой оболочки. Множество таких пупкообразных неровностей придает слизистой оболочке вид, напоминающий шагреневую кожу, однако по наблюдениям автора у многих больных на протяжении до 5—6 лет они не имеют потенции роста и не представляют для больного опасности.

В хирургической клинике Куйбышевского медицинского института при микроскопическом исследовании прослежены изменения, происходящие в полипах под влиянием клизм с чистотелом, от начальных стадий воспалительных явлений до глубоких

дегенеративных изменений вплоть до некроза, в результате чего и отторгаются полипы.

Лишь у немногих больных после первого цикла лечения чистотелом в виде 10—15 лекарственных клизм происходит отторжение всех имевшихся в толстой кишке полипов и наступает полное выздоровление (2—3 %). Вследствие неодинаковой чувствительности полипов к чистотелу рекомендуются различные сроки лечения (2—6 циклов и более по 15—20 лечебных клизм в каждом из них).

При лечении клизмами с чистотелом необходимо все полипы, доступные осмотру через ректороманоскоп, удалить. Чем ближе к заднему проходу, тем устойчивее полипы по отношению к чистотелу. Выше расположенные полипы легко отторгаются под влиянием клизм с чистотелом, если механически удалены все ниже расположенные полипы.

По мнению А. М. Аминева, высущенный чистотел теряет в значительной степени свои кератолитические свойства. Поэтому он рекомендует пользоваться только свежим зеленым чистотелом. Используется обычная ручная или электрическая мясорубка, что значительно ускоряет и облегчает процесс приготовления зеленой массы чистотела.

В среднем для клизмы рекомендуется 1 г зеленой массы чистотела на 1 кг массы больного. У некоторых больных такая доза чистотела уже вызывает легкие явления интоксикации. Поэтому лучше  $\frac{3}{4}$  г зеленой массы чистотела на 1 кг массы больного. К измельченной зеленой массе чистотела добавляют кипяченую воду из расчета 1:10 и ставят больному лечебную клизму.

Перед лечебной клизмой ставится очистительная клизма (за 2—3 ч до лечебной). Во время введения состава лечебной клизмы больной должен лежать на левом боку с согнутыми и несколько подтянутыми к брюшной стенке ногами. После введения всего состава лечебной клизмы больной может вести обычный образ жизни — сидеть, ходить.

Содержимое должно находиться в толстой кишке в среднем 1—2 ч. Дети первых лет жизни не хотят и не могут удерживать содержимое клизмы, поэтому ягодичные области сжимают ладонью и механически на полчаса закрывают задний проход. Если больной хорошо переносит очистительные и лечебные клизмы, то лучше всего ставить их ежедневно, кроме выходных дней. При плохой переносимости их нужно делать с промежутками в один день.

Один лечебный цикл должен состоять из 15—20 клизм с чистотелом, затем перерыв в 1—2 месяца и более. Для полного выздоровления при тотальном полипозе нужно проделать 1—6 и более циклов лечения. Сезон лечения про-

должается с мая по октябрь, в период вегетации чистотела. За это время больные могут проделать не более 2 лечебных циклов. Один цикл в мае — июне, второй — в августе — сентябре.

Если для полного излечения больному необходимо проделать 5—6 лечебных циклов, а в год на свежем чистотеле он может выполнить два цикла, то лечение у него затягивается на 2—3 г. и более. Поэтому при отсутствии свежей травы чистотела можно применять консервированный его сок. Для консервации последний в аликовтных количествах смешивается с 40° или 45° спиртом. Для получения настойки свежая трава с корнем, измельченные до густой массы, заливается 96° спиртом (5 : 6). Через 8 дней жидкость отделяют и фильтруют.

Показанными для лечения клизмами с чистотелом по А. М. Аминеву являются истинные, доброкачественные, адематозные, единичные или множественные полипы толстой кишки, располагающиеся на узкой ножке. Аденоматозные полипы, имеющие широкое основание, и небольшие виллезные опухоли, находящиеся в пределах доступности для осмотра через ректороманоскоп, также можно с успехом лечить чистотелом с одновременным кускованием их щипцами. У детей после удаления одиночных полипов пальцем по Мангейму или скусывающими щипцами следует сделать 5—6, до 10 лечебных клизм с чистотелом с целью профилактики рецидива.

К общим противопоказаниям относятся декомпенсация сердечно-сосудистой системы II и III степени, тяжелые поражения паренхиматозных органов — печени, почек, злокачественные новообразования любой локализации, инфекционные заболевания, беременность свыше 3 мес, эпилепсия, психозы. К местным противопоказаниям — язвенный колит и другие колиты в стадии обострения. При наличии острого парапроктита, обостренного геморроя, трещины заднего прохода вначале необходимо вылечить эти заболевания, затем приступать к лечению полипоза толстой кишки чистотелом [2—4, 52, 62, 82, 109—111].

По данным А. М. Аминева и соавт. [6, 7], все препараты чистотела (свежий сок, свежезеленая масса и консервированный сок и НПО «ВИЛР'а», проявляют выраженное цитолитическое действие на полипы, папилломы, ворсинчатую и раковую опухоль прямой кишки при непосредственном контакте вне организма, а на здоровой слизистой прямой кишки это действие очень слабое и лишь в концентрированных растворах. На здоровую ткань печени, почек и селезенки тоже оказывает незначительное цитолитическое

Таблица 3. Промежуточные результаты лечения полипоза толстой кишки клизмами с чистотелом [3]

| Результаты лечения | Число лечебных циклов |     |     |     |     |     |       |
|--------------------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
|                    | 1-й                   | 2-й | 3-й | 4-й | 5-й | 6-й | Итого |
| Вылечились         | 80                    | 110 | 50  | 7   | —   | 2   | 249   |
| Улучшение          | 341                   | 230 | 61  | 17  | 6   | —   | 655   |
| Без перемен        | 89                    | 59  | 12  | 1   | 5   | 4   | 170   |
|                    | 6                     | —   | 6   | 3   | 2   | 5   | 22    |
| Всего              | 516                   | 399 | 129 | 28  | 13  | 11  | 1096  |

действие. В то же время на здоровую ткань кожи и мышц выявлено сильное действие (табл. 3).

Н. Т. Елисеевым [53] клинические наблюдения проведены на 151 больном, страдавшим полипозом толстой кишки. У 146 больных полипы оказались истинными аденоматозными без атипии, у трех — фиброзные, у 1-й больной в аденоматозной ткани атипия с малигнизацией, у 1-й — строение неопределенное. Клиническое выздоровление наступило у 78 больных (51, 55 %), улучшение у 63 (41, 85 %), а у 10 (6,6 %) без эффекта.

**3.7.2. Лечение фиброэпителиом мочевого пузыря.** Испытания консервированного сока чистотела показали, что он стерilen, обладает цитолитическими свойствами, характерными для чистотела, и может храниться при температуре +6 — 15° в течение года и более, при этом сохраняется его стерильность, но постепенно снижаются лечебные свойства. Этот препарат использован А. М. Аминевым совместно с урологами для лечения фиброэпителиом мочевого пузыря [6, 7].

В результате совместных исследований разработана методика применения консервированного сока чистотела для лечения фиброэпителиом мочевого пузыря [5]. Утром больной освобождает мочевой пузырь путем естественного мочеиспускания. Затем через резиновый катетер в полость мочевого пузыря больному вводят 20—30 мл 1%-го раствора новокaina. Катетер пережимают и оставляют в уретре. Через 10 мин раствор новокaina удаляют. На курс лечения следует применять 6—12 вливаний. Иногда курс лечения приходится повторять.

Результаты лечения соком чистотела оцениваются наличием в моче кусочков опухоли и контрольными цитоскопиями через каждые 5 вливаний сока чистотела. При контрольных цитоскопиях наблюдалось изменение цвета опухоли, уменьшение ее размеров за счет отторжения

ворсин. После курса лечения все ворсины отторгались и оставались только основания фиброэпителиомы, которые иногда электрокоагулировались.

Первичные папиллярные фиброэпителиомы были у 6 больных. После лечения хороший и удовлетворительный эффект отмечен у 5, отсутствие эффекта — у одного больного. У 11 больных наблюдались рецидивы опухоли до лечения соком чистотела. Им ранее в различных лечебных учреждениях производились повторные многократные электрокоагуляции. После электрокоагуляций рецидивы наблюдались обычно через 4—6 мес. У 7 из 11 больных после лечения соком чистотела отмечен хороший и удовлетворительный эффект. У одного из этих больных до лечения был рецидив папилломатоза с малигнизацией. После лечения у него получен хороший эффект. Отсутствие лечебного эффекта было у 3 больных.

Этот метод, несомненно, будет распространяться в онкологии как надежный способ борьбы с такими предраковыми заболеваниями некоторых локализаций, как полипы и папилломы.

**Отдаленные результаты лечения фиброэпителиом мочевого пузыря соком чистотела.** Интересные результаты получил М. И. Петухов [123]. Сок чистотела применялся у 47 больных полипами мочевого пузыря по разработанной автором методике: после мочеиспускания в мочевой пузырь вводят 20,0 мл 1%-го раствора новокаина. Через 10—20 мин катетером новокаин удаляется, и вводится 40—50,0 мл свежего или консервированного этиловым спиртом сока чистотела, который больной удерживает до естественного позыва. Курс 10—12 ежедневных вливаний или через день (при наличии раздражения слизистой). Курс повторяется при отсутствии эффекта через 1—2 мес. Результат оценивался контрольной цистоскопией. При папиллярных фиброэпителиомах у 10 из 15 больных отмечен хороший эффект. Из 28 больных с рецидивирующими полипами хороший эффект наблюдался у 19, а у 9 — улучшение. Малигнизованный полип в одном случае отторгся и рецидива не было (контроль через 4 г.). При контроле через 3—4 г. у 12 больных с полипами рецидивы не наблюдались.

**3.7.3. Изменения в организме под влиянием препаратов чистотела при лечении полипов.** Н. Т. Елисеев и соавт. [57, 61] обнаружили, что явления раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта у щенков более выражены при применении зеленой массы чистотела, в отличие от консервированного сока.

Подобные изменения происходят и при клиническом применении чистотела [60]. При морфологическом исследовании полипов у 64 больных в процессе лечения клизмами с чистотелом наблюдаются дистрофические изменения покровного эпителия с некробиозом, некрозом и слущиванием. В строме уменьшается количество клеточных элементов и кровеносных сосудов, количество эозинофилов и лимфоидных клеток также уменьшается. Эти изменения нарастают и после 15—20 клизм с чистотелом полип превращается в детрит, а среди сохранившихся элементов видны многочисленные скопления нейтрофилов.

При сравнении действия свежего сока чистотела и зеленой массы с консервированным соком в опытах на взрослых собаках оказалось, что раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта более выражено при длительном применении зеленой массы [59].

Опытами на собаках показано, что препараты чистотела вызывают воспалительную реакцию слизистой желудочно-кишечного тракта с определенным цитологическим эффектом. Выраженность этих изменений при ректальном применении уменьшается.

При лечении чистотелом наблюдается улучшение пищеварительной функции [82]. У 157 больных полипозом прямой кишки установлено, что лечение чистотелом снижает интенсивность брожения в толстой кишке, что более выражено в случаях одиночных полипов, а также с множественным полипозом при локализованной и распространенной форме. При длительном лечении отмечено снижение содержания аммиака и сдвиг кислотно-щелочного равновесия испражнений в щелочную сторону наблюдается лишь в начале лечения. У больных, страдающих одновременно и хроническим колитом, происходит выраженная экссудация сывороточного белка в просвет кишки, которая сохраняется и в процессе лечения чистотелом. При этом возможно обострение колита [82, 83].

На фоне лечения чистотелом у больных полипозом, сопровождающимся колитами, улучшается характеристика состава каловых масс [83]. А. М. Аминев и соавт. [3, 5] отметили улучшение состава периферической крови у больных полипами толстой кишки, что совпадает с данными тех же авторов, полученных в экспериментах на собаках.

Н. Т. Елисеевым и соавт. [54, 56—58] на 15 щенках 1—2-месячного возраста установлено, что при ежедневном десятикратном введении консервированного этиловым спиртом сока чистотела через рот и в прямую кишку происхо-

дит незначительное снижение сахара и холестерина в сыворотке крови, которое зависит от доз и более заметно при использовании 3—5 мл/кг массы. При этом количество общего белка и глобулиновой фракции повышается, а альбуминовой снижается.

Н. Т. Елисеевым и А. П. Елисеевой [55, 56] определялось действие чистотела на кроветворение у здоровых собак и щенков.

Опыты проводились на 20 здоровых собаках обоего пола (10 взрослых и 10 щенков), у которых изучалась периферическая кровь на выявления в ней изменений в клеточном составе при введении свежего чистотела через рот. Наблюдалось также состояние животных в течение всего опыта, их физиологические отправления.

Чистый свежий экстракт чистотела вводился через рот ежедневно, однократно, из расчета мл/кг массы животного в сроки 5 дней — первой, 7 дней — второй, 10 дней — третьей, 15 дней — четвертой и 20 дней — пятой собакам. Во II серии опытов 5 взрослым собакам свежий чистотел вводился аналогично, но с предварительным разведением отмеренной навески в пятикратном количестве теплой прокипяченной водопроводной воды.

В III серии опытов использовано 5 щенков 2—2,5-месячного возраста. Во II серии опытов, в дозах 5, 5, 6, 5 и 5 мл. IV серию опытов составили 5 щенков, которым свежий экстракт чистотела вводился из того же расчета, но с предварительным разведением отмеренной навески в десятикратном количестве теплой прокипяченной водопроводной воды (10, 12, 12, 10 и 15 мл). В начале опытов и перед забоем у всех животных бралась кровь для исследования в количестве до 1 мл.

При микроскопическом исследовании оболочки желудочно-кишечного тракта у собак были обнаружены изменения циркуляторного и дистрофического порядка, более выраженные в тех наблюдениях, где доза вводимого чистотела и продолжительность опытов были большими.

Длительное применение препаратов чистотела в виде консервированного этиловым спиртом сока и свежего экстракта в дозе 1 г/кг массы животного в течение 5—20 дней привело к макроскопическим изменениям: дистрофии в виде рыхлого белесоватого налета, диффузной гиперемии, отека, точечных и линейных геморрагий, гипертрофии лимфоидных элементов. Свежая масса чистотела дает более выраженные изменения. Гистологически обнаружены круглоклеточная и лейколимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя, расширение сосудов, межуточ-

ный отек. В слизистой местами выявлены изменения контура клеток ворсин, наличие в протоплазме вакуолей.

Количество эритроцитов в конце опытов оставалось почти неизменным. Содержание гемоглобина как до, так и в конце опытов находилось в пределах нормальных физиологических величин, а тромбоцитов — уменьшалось в среднем на 7 тыс./мм<sup>3</sup>.

Гемограмма существенно не отличается от исходных цифр, полученных до опытов, наблюдается лишь увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов, примерно на 1—6 %, что может свидетельствовать о незначительной воспалительной реакции слизистой желудочно-кишечного тракта.

Приводятся сведения об экспериментально-клиническом изучении консервированного сока и взвеси свежей травы чистотела [53]. Внутренние органы (печень, селезенка и почки) у всех подопытных животных (80 собак) при длительном применении консервированного сока чистотела и свежей взвеси растения не отличались от контрольных.

**3.7.4. Папилломатоз горлани.** А. А. Смутневой [152] для лечения папилломатоза горлани готовился препарат из всех частей свежего растения, которое растиралось в ступке. Затем растительная масса отжималась, а сок нагревали и упаривали.

Сок чистотела сгущали до консистенции сметаны, а затем смазывали папилломы горлани 1—2 раз в день 10—15 дней подряд (до 1,5—2 мес). У 16 из 19 больных наблюдался хороший и стойкий эффект.

**3.7.5. Папилломатоз лица.** В. И. Савчак [141] сообщает об интересном наблюдении больного 28 лет, на коже обеих щек которого обнаружено около 60 сосочковых разрастаний. До этого он 6 лет страдал псориазом. При смазывании папиллом свежим соком чистотела с консервацией 20° этиловым спиртом три раза в день в течение месяца эффекта не было. После этого было проведено лечение свежевыделяющимся из растения оранжевым соком два раза в день. Через 5 дней все папилломы исчезли. При контролльном осмотре через 2 г. рецидив не отмечен.

**3.7.6. Бородавки.** Для удаления бородавок М. С. Харченко [177] применяет чистый сок чистотела, выделенный из всей надземной части растения путем ежедневного смазывания. По А. Я. Губергрицу и Н. И. Соломченко [39] лечение бородавок проводится следующим образом; поверхность ее смачивают водой или слегка соскабливают стерильным инструментом, затем 2—3 раза в день или через день натирают кирпично-красным соком, выделяющим-

ся из среза стебля и его корня. Некоторые отмечают, что даже после употребления сока чистотела внутрь бородавки исчезают (по 10—20 капель 3 раза в день) через 10—15 дней.

Другой способ предлагает смазывание бородавок свежим соком только что сорванного растения раз в день до момента их отпадания. Местное лечение можно проводить и смазыванием мазью из свежего сока и смальца (соотношение 1 : 70).

П. Ф. Демченко [44] применялась вытяжка, консервированная в 75%-м спирте, для лечения бородавок, папиллом, остроконечных кондиллом и узелков доильщиц. Всего лечился 191 больной. Из осмотренных после курса терапии 142 больных 135 практически здоровы. Методика: 2—3 раза подряд наносили по капле раствора экстракта до высыхания. Лечение продолжали до уплощения или уменьшения размера бородавки. Излечение отмечено на 15—20-й день.

К. Даниэль [205] получил хороший результат при лечении бородавок, которые исчезали через 2—3 недели. Способ применения: 2—3 раза ежедневно смачивание бородавок свежим, вытекающим из растения соком. Так же лечатся старческие кератозы на коже лица.

### 3.8. ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИПОВ И ПАПИЛЛОМ ПРЕПАРАТОМ «АМИТОЗИН»

В период проведения клинических испытаний препарата в Ивано-Франковском мединституте в 1966—1968 гг. нами совместно с Ф. И. Мамчуром изучалось его действие у 20 больных с рецидивирующими полипами уретры. Лечение проведено на базе урологического отделения 2-й городской больницы г. Ивано-Франковска. Амитозин применялся в форме 50%-й мази, которая вводилась в зону пораженной полипом уретры.

Лечение полипов амитозином проводилось как самостоятельно (при небольших размерах новообразований или рецидивах после проведенных ранее электрокоагуляций), а также в сочетании с электрокоагуляцией.

Наблюдения над этой группой больных проводились на протяжении 2—5 лет и выявили отсутствие побочных явлений при применении препарата, все больные чувствовали себя удовлетворительно.

В результате лечения полипоза получен демонстративный эффект, так как сразу после 5—6 сеансов применения мази с амитозином наступает деструкция полипозной тка-

ни в пределах здорового участка слизистой, затем раневая поверхность заживает нежным рубцом. Из 20 больных, лечившихся по поводу полипов, мы наблюдали рецидивы только у троих.

В Киевском научно-исследовательском институте отоларингологии проводилось лечение рецидивирующих полипов и папиллом носа путем введения амитозина непосредственно в опухоль, а также смазывания мазью с препаратом. Клинический эффект получен у двух лечившихся больных после 5—10 инъекций препарата и 10 аппликаций.

В процессе клинических испытаний отмечено, что при использовании препарата в форме инъекций у больных, лечившихся по другим показаниям, наблюдалось исчезновение бородавок и пигментных пятен на коже.

### 3.9. ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЧИСТОТЕЛОМ

Впервые методику применения аптечных препаратов чистотела при злокачественных опухолях привел в 1896 г. земский врач из г. Брянска Н. Н. Денисенко [45—47]. Вначале он пользовался сгущенным водным экстрактом чистотела (консистенции свежего меда) по 3—8 г ежедневно внутрь, параллельно производилось наружное смазывание доступных по локализации опухолей тем же экстрактом, а также экстракт вводился подкожно вокруг опухоли по 1 г пополам с водой. В некоторых случаях автор применял внутриартериальное введение, которое давало тяжелые осложнения. При введении экстракта под кожу с интервалами 2—5 дней отмечены незначительные инфильтраты. Более эффективным оказался высушенный свежий сок чистотела, а также смесь водного и спиртового экстракта растения. Рекомендованная длительность лечения — 1—2 мес. В наблюдениях при раке кожи, губы, шеи, спинки носа применение чистотела давало хороший результат.

Среди опухолей, оказавшихся чувствительными к препаратам чистотела, следует отметить рак шейки и тела матки, рак пищевода, грудной железы, гортани, печени, а также саркомы неуказанных гистологического строения. Лечение в основном проводилось в течение 2—3 мес, применялся сгущенный водный и водно-спиртовой экстракт внутрь и в инъекциях [45—47, 160].

Большинство врачей конца XIX ст. подтвердили перспективность изучения препаратов чистотела при злокачественных опухолях. Проведенный нами анализ отечественных и зарубежных публикаций того времени свидетель-

ствует о довольно высоком проценте объективного и субъективного эффекта препаратов чистотела у безнадежных больных злокачественными опухолями. Однако отмечены два тяжелых осложнения при парентеральном введении экстракта и сока чистотела, которые едва не привели к гибели больных.

Отрицательной стороной этого большого труда практических врачей является полная дискредитация учеными из «общества русских врачей» методики лечения чистотелом, без учета отдаленных результатов [12, 172, 190] ее применения. Н. Н. Денисенко подвергся грубым нападкам. Позднее он умер в эмиграции в Париже.

Поэтому несмотря на несомненные противоопухолевые свойства препаратов чистотела в эксперименте, результаты которых приведены нами ранее, лишь спустя 70 лет бывший в то время директором Киевского научно-исследовательского института рентгенорадиологии и онкологии И. Т. Шевченко включил чистотел в число средств схемы патогенетической терапии злокачественных новообразований, не приводя конкретных доз и схем его применения [187].

К. П. Балицкий с соавт. [10] привели впечатляющие фотографии больных, свидетельствующие об эффективности чистотела при раке губы.

А. Н. Бараповым применялись внутриопухолевые инъекции экстракта из травы чистотела по 0,5—4 мл. Курс лечения — 2—4 введения. Во всех случаях у больных раком красной каймы нижней губы и кожи верхней губы диагноз был подтвержден цитологически. Лечение закончилось полной регрессией опухоли с образованием нежного безболезненного рубца.

Однако ни ссылки на публикацию, ни указаний о стойкости ремиссии после проведенного лечения чистотелом в изданной спустя 16 лет более обширной книге признанные пропагандисты фитотерапии опухолей все же не приводят. Такая нерешительность исследователей при соприкосновении с чистотелом дала повод Г. К. Смыку назвать это растение «уславленим і знеславленим» [151].

В. В. Кархут [79] для лечения больных злокачественными опухолями с противопоказаниями для хирургических вмешательств и лучевой терапии рекомендует применять чистотел в виде чая. Настой готовят из 1 столовой ложки измельченного растения, растительную массу заливают 1 стаканом крутого кипятка, настаивают в течение 2 ч и пьют по 100 мл три раза в день теплым в течение нескольких месяцев.

После оперативных вмешательств для профилактики метастазирования также рекомендуется аналогичный прием чистотела, однако в виде кратких повторных курсов по несколько дней в месяц.

В справочниках по фитотерапии М. О. Гарбарец и В. Г. Западнюк [30], а также М. А. Носаль и И. М. Носаль на основе данных народной медицины [115] рекомендуется при злокачественных опухолях несколько увеличенная доза чистотела: 30 г измельченной сухой травы заливают 0,5 л воды, доводят до кипения, настаивают в течение нескольких часов и принимают по 1/2 стакана три раза в день. При этом в случае рака кожи рекомендуется местное применение свежего сока чистотела, а также мази из сока на вазелине в соотношении 1 : 4 или на свином жире 1 : 10.

Исходя из наших экспериментальных данных (см. разд. 4 и 5) сообщения о ядовитых свойствах чистотела явно преувеличены, а применяемые при злокачественных опухолях дозы недостаточны для достижения эффекта. Поэтому оправдано применение его концентрированных сгущенных экстрактов.

### **3.10. ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХОВ И ЛЕГКИХ**

Д. Йорданов и др. [75] рекомендуют применение сборов чистотела при астме, коклюше и других заболеваниях бронхов: трава лапчатки гусиной, трава шандры, трава чистотела, цветки бузины черной, сосновые почки по 20 г каждого. 4 полных чайных ложки сбора настоять в стакане воды в течение 2 ч и затем довести до кипения. Выпить за 1 день в три приема. С. А. Томилиным [167] при бронхиальной астме рекомендуется сбор, состоящий из травы чистотела, иссопа, гусиных лапок, эфедры, корня девясила, цветов боярышника, прострела лугового и плодов аниса — по 15 г каждого растения. Столовую ложку сбора смешать, настоять в стакане кипятка и выпить в течение дня. В. В. Кархут [79] также рекомендует при сильном кашле с удушьем и бронхиальной астме применять водный настой чистотела.

### **3.11. АРТРИТЫ**

При постоянных артритических и ревматических болях рекомендуют [30] 1 столовую ложку смеси (поровну) побегов паслена сладко-горького, цветов арники и боярышника колючего, травы фиалки трехцветной, листьев копытня-

ка европейского, травы с корнем чистотела большого, травы хвоща и травы крушины на 1 стакан кипятка, настаивают 2 ч и пьют теплым по 1/3 стакана три раза в день после еды.

### 3.12. ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

1 %-й раствор экстракта чистотела на 0,9 %-м растворе поваренной соли применялся у больных с поражением глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит) у всех пациентов после закапывания раствора (1—2 капли в глаз) исчезали явления воспаления и боли. Этот эффект объясняется бактерицидностью и анестезирующими свойствами чистотела, наличием в препарате берберина и хелиодона [205].

### 3.13. ДРУГИЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЧИСТОТЕЛА

Масло из семян применяют против коррозии металлов, а сок чистотела — в технике для травления и чернения металлов. Корни употребляют для окрашивания тканей в желтый цвет [51]. Экстракт чистотела используют в качестве флуорохрома при люминесцентной микроскопии [137, 132, 116, 117, 207, 227].

Предложение об использовании сока чистотела в качестве люминесцентного красителя [121, 144] основано на свойстве свечения этого растения в ультрафиолетовых лучах ярким оранжевым светом. При обработке им различных биологических объектов (некоторые виды плесневых грибов, микроорганизмы, клетки тканей животных) возникает интенсивное желто-зеленое свечение. Техника получения люминесцентного красителя из чистотела проста. Измельченные листья, стебли и корни заливают органическим растворителем, например 96° этиловым спиртом (примерное весовое соотношение растения и растворителя 1 : 5). Настаивают в течение 24 ч и фильтруют через бумажный фильтр. Хлорофилл придает фону розовый оттенок. Экстракт может храниться в темной посуде при 4° не менее 1 года.

Проверку экстракта из чистотела как люминесцентного красителя проводили на 6 видах (17 штаммов) плесневых грибов, 5 видах микроорганизмов, 3 типах клеток тканей животных. При этом было установлено, что экстракт из чистотела всем изучаемым объектам придает интенсивное желто-зеленое свечение. Различные структурные элементы плесеней и клеток тканей животных обладали неодинаковой интенсивностью и оттенком свечения и хорошо выяв-

лялись при микроскопическом исследовании. Наиболее четкая люминесцентная картина была получена при исследовании плесневых грибов.

По четкости люминесцентной картины и по количеству видов и штаммов плесеней, окрашивающихся данными флюорохромом, экстракт из чистотела превосходит такие признанные люминесцентные красители, как акридиновый желтый, корифосфин, примулин, эритрозин, пиронин Б, трипафлавин и др. Последние вторичной люминесценции многих видов и штаммов плесеней вообще не вызывали. При флюорохромировании фиксированных препаратов микроорганизмов было установлено, что наиболее яркое желто-зеленое свечение экстракт из чистотела придает кокковой микрофлоре (стафилококки, стрептококки, монококки). Палочкообразные формы светились слабее, а в некоторых случаях вторичная люминесценция у них не проявлялась.

Недостатком предлагаемого люминесцентного красителя является то, что он не позволяет дифференцировать биологические объекты в зависимости от их жизнеспособности, как это происходит при применении акридинового оранжевого.

В наших исследованиях с использованием опухолевых клеток отмечена прямая зависимость между интенсивностью их люминесценции и противоопухолевым эффектом [117, 127, 129, 137].

В ветеринарии свежей травой лечат овец при вздутии желудка. Сок чистотела применяют при бабезиозе крупного рогатого скота. По эффективности его сок равноценен химиотерапевтичным препаратам, которыми лечат это заболевание. Раньше лечили лошадей отваром и порошком из корня и травы чистотела при болезнях печени, селезенки и при поражении десен (цинга). Соком чистотела удаляли у лошадей бельма из глаз. Препаратами чистотела лечат коросту и раны у животных. Однако чистотел поражает эритроциты крупного рогатого скота. Порошок и настой травы чистотела хорошо действует как инсектицид на блошек овощных культур, тлю, медяницу и других вредителей сельскохозяйственных культур [39].

Для уничтожения блошек овощных культур С. С. Станковым [158] рекомендуется в качестве инсектицида порошок из сухой травы чистотела. А для борьбы с тлей, медяницей и другими вредителями путем опрыскивания готовится настой из 800 г всех частей сухого растения на 10 л воды, который настаивается в течение 35—50 ч.

Чистотел издавна используется косметологами и в на-

родной косметике для удаления веснушек, пятен, гиперкератозов [51, 39, 75, 115].

Лечения хронической формы эритематоза возможно проводить только опытному дерматологу, так как успех зависит от точности поставленного диагноза и правильности проведенного лечения. Участки поражения смазывают 1—2 раза мазью из свежего сока чистотела, смешанного со свежим смальцем или с душистой смолой мастикового дерева в соотношении 1 : 10.

В ветеринарии применяют также свежую траву чистотела, пересыпанную солью, для лечения тимпанита у овец. А сухую траву используют для лечения чесотки, стригущего лишая, ран, гельминтов у домашних животных [138].

### 3.14. МЕХАНИЗМ РАЗНОСТОРОННИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЧИСТОТЕЛА

Краткое перечисление показаний к использованию чистотела и характеристика наблюдаемых эффектов определяются химическим составом и связано с множеством проявлений фармакологического действия. Еще в XIX ст. ряд исследователей, а особенно С. О. Чирвинский, изучивший фармакологическое действие 5—10 % экстрактов чистотела на теплокровных животных, указывает на его местное и резорбтивное действие при под кожном и внутримышечном способах введения. Температура тела увеличилась на 0,5—1 °C. Сердечная деятельность, вначале уско-ренная, постепенно ослабевала, появилась одышка. Рефлексы были заторможены. Смерть наступила от паралича сердца. Аналогичная клиническая картина наблюдалась при под кожном введении 0,5 мл 10%-го экстракта жабам. Наружное применение экстракта на обеих вышеназванных моделях, вызвало лишь непродолжительную кожную эритему [183].

Хелидонин действует главным образом на мозг, вызывая сильные наркотические явления, подобно действию морфия, с параличами и понижением чувствительности, которое рассматривается как периферический паралич нервных окончаний. Повышение рефлексов наблюдалось у морских свинок при внутривенной инъекции и еще в большей степени у кроликов — подергивание мускулов и судороги. У холоднокровных подобные симптомы отсутствуют. Несколько капель 5%-го раствора на роговицу анестезирует ее без дальнейшего изменения зрачка, однако при этом возникают местные явления раздражения, на сердце воздействует с урежением сокращений с систолической оста-

новкой сердца у холоднокровных. У теплокровных атропином можно устранить брадикардию, вызываемую хелидонином. Хелидонин для теплокровных менее ядовит, чем для холоднокровных (лягушек), у которых наступает наркоз при 3—5 мг. Установили разницу в его влиянии на организм холодно- и теплокровных животных. У лягушек в случае отравления наблюдается наркотическое состояние с остановкой сердца в диастоле и дыхания. У теплокровных наркотический эффект менее выражен [156, 216].

У холоднокровных наблюдался паралич подобно действию морфина без последующего возбуждения, паралич мускулатуры скелета при быстро возникающем оцепенении.

У млекопитающих животных хелидонин вызывал наркоз подобно морфию (аналгезия, сопор, опьянение) без потери рефлексов, при слабом проявлении раздражения двигательных центров и повышение рефлекса, а затем паралич спинного мозга. Изменение давления крови наступает только после большой дозы с одновременным параличом вазомоторных центров. Имеется также паралич чувствительных нервных окончаний. При внутрибрюшинной инъекции у здоровых животных отмечается расслабление бронхов, кишки и матки.

В условиях изолированных органов наблюдается паралич пищевода и желудка лягушки, кишок кроликов, кошки, и матки беременных морских свинок. Парализующее действие снимается пахикарпином, барием, гистамином.

Алкалоид гомохелидонин вызывал наркоз, аналгезию, паралич чувствительных нервных окончаний, а при отравлении — паралич сердца. Аллокриптопин на холоднокровных действует также подобно хелидонину, однако на млекопитающих оказывает слабый наркоз с возбуждением и беспокойством.

Раздражение двигательных центров выражалось в периодических тонических судорогах. Замедление пульса и паралич сердца подобен действию хелидонина. Паралич чувствительных нервных окончаний выражался активнее, чем при всех других алкалоидах. У морской свинки после подкожного введения раствора алкалоида возникала полная нечувствительность в этом месте, однако все тело реагировало нормально. В больших количествах он вызывает паралич центральной нервной системы, с одновременным местным анестезирующим действием. Хелеритрин возбуждал перистальтику кишечника. При применении внутрь у кошек он вызывал рвоту. Являясь преимущественно

ядом для мускулатуры, он не оказывал анестезирующего действия, вызывая местное раздражение, рвоту, понос.

Алкалоид сангвинарин в больших дозах приводил к адинамии и остановке сердца. Небольшие дозы вызывают клинические судороги, замедление и остановку дыхания и сердечной деятельности. При отравлении у холоднокровных и теплокровных животных можно наблюдать адинамию, судороги и смерть от паралича дыхания, саливацию, рвоту, понос.

Сангвинарин оказывает слабое наркотическое действие, вызывает возбуждение, подобное стрихнину и в больших дозах паралич, вызывает перистальтику кишок и возбуждает секрецию слюны с местным раздражением, которое происходит от паралича чувствительных нервных окончаний.

Алкалоид протопин близок по действию к аллокриптопину и вызывает такие же эффекты действия. Наряду с периодическими судорогами наблюдается повышение давления крови из-за повреждения вазомоторных центров. На лягушек действует наркотически, вызывая куареподобное действие с параличом мышц периферических нервов.

Алкалоид берберин в небольших дозах влияет на дыхание, которое становится чаще и глубже, сердце и желчный пузырь — без изменений. Большие дозы замедляют дыхание, улучшают ритм сокращений сердца и снижают кровяное давление. Тахикардия, вследствие уменьшения возбудимости предсердий переходит в брадикардию. Снижение кровяного давления вызывается параличом вазомоторных центров.

Берберин оказывает влияние также на секрецию желчи и тонус пузыря. Этот алкалоид снижает кровяное давление, обладает кровоостанавливающим действием в связи с ускорением свертывания крови, усиливает сокращение матки. В токсических дозах повышает двигательную активность, одышку, вызывает слюнотечение, а затем общее угнетение.

Способность берберина усиливать продукцию желчи с ее разжижением и расслаблением тонуса желчевыводящих путей используется при его утверждении к медицинскому применению [135, 136]. Кроме биологических эффектов чистотела, обусловленных 26 его алкалоидами, действие, главных из которых кратко уже представлено, не подлежит сомнению значение ферментов, флавоноидов, минеральных и других веществ этого растения. Например, кератолическое действие чистотела многие исследователи

связывают с протеолитическими ферментами растения, тонизирующее действие — с флавоноидами и витаминами.

В. Квасневским [220], помимо алкалоидов, обнаружен холин, метиламин, гистамин, тиамин. Из коры и корней чистотела выделен сапонин с гемолитическим индексом 118 и флавонол. В цветах найден свободный флавонол, который не содержится в корнях. О. В. Рябовой [140] при изучении свежесобранной травы чистотела в период цветения найдено 24,35 мг или 146,12 мг в пересчете на 100 г абсолютно сухой массы каротина. В 1 кг листьев его содержание достигает 1448,5 мг и до 795 мг витамина С. Автор объясняет ранозаживляющее и противотуберкулезное действие чистотела наличием значительного содержания этих витаминов.

Вероятно, в разносторонних биологических эффектах чистотела имеет значение как синергизм, так и потенцирование действия многочисленных его органических и минеральных компонентов.

## Глава 4

# ПРОДУКТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕОЧИЩЕННОЙ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА С ТИОФОСФАМИДОМ — ПРЕПАРАТ АМИТОЗИН

Амитозин получен методом алкилирования третичного азота суммы алкалоидов изохинолинового ряда чистотела представителем алкилирующих агентов из группы этиленимина тиофосфамидом. Это первый препарат из нового класса алкалоидэтilenиминов — фитохимических соединений, обладающих разносторонним биологическим действием [135, 136].

Первый вариант амитозина готовился с применением не полностью очищенной суммы алкалоидов и содержал кроме основных действующих веществ смоляные кислоты, смолы, макро- и микроэлементы.

### 4.1. МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ СГУЩЕННОГО ЭКСТРАКТА ЧИСТОТЕЛА

В эмалированную посуду или сосуд из нержавеющей стали помещали 1 кг измельченного высушенного растения, содержащего не менее 30 % корней и собранного в конце вегетации в период созревания плодов (июль — август). После предварительного промывания в проточной воде его заливали 5—8 л дистиллированной воды. Оставляли на 24 ч при комнатной температуре, после чего кипятили на слабом пламени в течение 24 ч, затем оставшийся водный раствор сливал в стеклянную или эмалированную посуду, а к растительному сырью повторно добавляли 5—8 л дистиллированной воды и кипятили на слабом пламени в течение 12 ч. При необходимости доливали 1—2 л воды.

Полученный отвар смешивали с первой порцией, отстаивали в течение 10 ч при температуре +8—+10 °C, фильтровали, упаривали до объема 200—250 мл. К остатку добавляли 1000 мл 96° этилового спирта. После интенсивного взбалтывания в течение 30—40 мин спиртовую смесь

отстаивают в делительной воронке при комнатной температуре в течение 12 ч, отделяют нижнюю фазу (смолы и экстракт). Верхнюю спиртовую часть фильтруют через двухслойный бумажный фильтр и отгоняют спирт при температуре 60—70 °С.

К оставшемуся экстракту, содержащему алкалоиды, загрязненные смолами, добавляют 0,3 л дистиллированной воды и 0,15 л 96° этилового спирта, встряхивают 30—40 мин, отстаивают 12 ч при комнатной температуре в делительной воронке. Смолы (нижнюю фазу) выбрасывают. Верхнюю водно-спиртовую фазу фильтруют через трехслойный бумажный фильтр, отгоняют спирт и объединяют с первой порцией. Этот водный экстракт, содержащий сумму основных алкалоидов чистотела, автоклавируют при 100 °С, смешивают с противоопухолевым препаратом тиофосфамидом (20 мг препарата /мл экстракта) в стерильных флаконах и оставляют при 37 °С в термостате в течение 48—72 ч при постоянном взбалтывании. Полученный в результате этого препарат амитозин хранят в холодильнике и используют согласно инструкции.

#### 4.2. МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ЭКСТРАКТА ЧИСТОТЕЛА

В Государственной Фармакопее СССР (IX издание) нет данных по методике исследования экстракта чистотела, поэтому нами на основании литературных и экспериментальных данных разработаны и применялись следующие методы испытания экстракта [37].

*Испытание на подлинность.* Каплю экстракта помещали на полоску фильтровальной бумаги и высушивали при температуре 60 °С в течение 10—15 мин. Затем помещали ее в аппарат для макролюминесцентного анализа витаминов — наблюдалась яркая золотистая флуоресценция в ультрафиолетовых лучах, которая должна сохраняться после промывания фильтровальной бумаги в дистиллированной воде в течение 2—3 мин. Кроме того, проверяли окрашивание, образовавшееся при смешивании 0,2 мл экстракта с 2 мл 96° спирта, концентрированной азотной кислотой, а также концентрированной серной кислотой с незначительной примесью хромовокислого калия.

При смешивании со спиртом выпадает густой темный осадок, который фиксирован к стенкам пробирки. Раствор над осадком прозрачный, со слабым зеленовато-желтым оттенком. При смешивании экстракта с азотной кислотой образуется прозрачный раствор с интенсивной вишнево-красной окраской, сохраняющейся в течение 48 ч и более.

При смешивании с концентрированной серной кислотой

с незначительной примесью хромовокислого калия образуется густая непрозрачная жидкость темно-бурого цвета.

*Определение сухого остатка.* 5 мл экстракта помещали во взвешенный бюкс высотой 2—3 и диаметром 5—7 см, выпаривали на водяной бане и сушили в течение 3 ч при температуре 100—105 °С. В 1 мл экстракта содержится 400—600 мг сухого остатка.

*Определение тяжелых металлов.* 1 мл экстракта выпаривали досуха, прибавляли 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигали и прокаливали. Полученный остаток обрабатывали при нагревании 5 мл насыщенного раствора ацетата аммония. Фильтровали через безводный фильтр, промывали 5 мл воды, доводя фильтрат водой до 200 мл. 10 мл полученного раствора не должны содержать тяжелых металлов более чем 10 мл эталонного раствора, т. е. не более 0,01 % в препарате.

*Количественное определение.* Количественное определение алкалоидов в экстракте чистотела проводилось нами с помощью метода, описанного в диссертации Г. Вейса [91]. С этой целью 2,5 мл экстракта растворяли в 12 мл 50° этилового спирта и 1 мл водного амиака и помещали в делительную воронку. К смеси прибавляли 30—40 г хлороформа и взбалтывали в течение 1 ч. Эмульсию устраивали с помощью нескольких капель абсолютного спирта.

После взбалтывания нижний хлороформный слой собирали, а верхний экстрактный — подвергали новому взбалтыванию с хлороформом (3 раза по 15 мин с прибавлением каждый раз по 30 г хлороформа). Полученные вытяжки после испарения хлороформа растворяли в 10 мл дистиллированной воды, подкисленной соляной кислотой; раствор слегка насыщали амиаком и подвергали вторично четырехкратному взбалтыванию с хлороформом.

Затем хлороформ испаряли, а оставшуюся массу растворяли в 5 мл 0,1 н. раствора HCl при обычной температуре фильтровали через небольшой фильтр, который после этого тщательно промывали горячей водой. После прибавления к раствору нескольких капель индикатора метилового красного производили титрование 0,01 н. раствором NaOH. Количество (мл) израсходованного для титрования раствора NaOH вычиталось из 5 мл 0,1 н. HCl. Остаток показывал, сколько HCl понадобилось для связывания алкалоидов. Умножением этого числа на показатель хелидонина (0,0625) определяли общее количество алкалоидов в пересчете на хелидонин. Приготовленный нами экстракт содержал 7,5—8 % алкалоидов.

#### 4.3. ТОКСИЧНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕОЧИЩЕННОГО ВАРИАНТА АМИТОЗИНА

В опытах по определению токсичности амитозин вводили животным в виде 10 % раствора в изотоническом растворе хлористого натрия. Растворы аналогичной концентрации применялись нами в большинстве опытов и при изучении противоопухолевых свойств препарата (табл. 4).

Из приведенных данных видно, что холоднокровные животные (лягушки) обладают высокой чувствительностью к амитозину и погибают уже через несколько часов после введения смертельных доз. Средняя смертельная доза ( $ЛД_{50}$ ) для лягушек оказалась почти в 4 раза ниже  $ЛД_{50}$  для морских свинок и в 11—17 раз ниже средней смертельной дозы для мышей, кроликов и крыс.

Теплокровные животные мало чувствительны к амитозину. Наиболее устойчивыми в наших опытах оказались кролики, мыши и крысы. Средняя смертельная доза для этих животных превышает применяемую нами терапевтическую дозу (100 мг/кг) более чем в 10 раз. Лишь морские свинки менее устойчивы к препарату ( $ЛД_{50}=347$  мг/кг).

Введение амитозина теплокровным животным в дозах, незначительно превышающих максимально переносимые (ДПМ), вызывает гибель, как правило, единичных животных через несколько дней после инъекции. При этом у них постепенно ухудшается аппетит, происходит снижение массы (на 10—20 %), позже наступает адипатия и смерть. Незадолго до гибели у некоторых животных наблюдается понос слизью. При вскрытии таких животных специфических изменений в органах не наблюдается, за исключением некоторого полнокровия внутренних органов, кроме селезенки. Иногда отмечается вздутие кишечника. Гистологические исследования внутренних органов погибших животных (печень, почки, селезенка, сердце), а также костного мозга заметных изменений в их структуре не выявили. Анализ периферической крови этих животных показал незначительно выраженную лейкопению с лимфопенией и тромбоцитопенией (изменения статистически недостоверны).

Введение препарата в дозах, близких к средней смертельной дозе или превышающих ее, приводит животных к гибели через несколько часов. У некоторых животных незадолго до гибели наблюдали тонические и клонические судороги, наиболее выраженные у холоднокровных. При вскрытии погибших животных отмечали переполнение кровью органов брюшной полости, особенно сосудов бры-

Таблица 4. Токсичность неочищенного амитозина при подкожном введении

| Доза, мг/кг           | Количе-<br>ство жи-<br>вотных | Количе-<br>ство по-<br>гибших<br>животных | Время гибели, ч<br>( $M \pm m$ ) | $LD_{50}$ , мг/кг ( $P = 0,05$ ) |
|-----------------------|-------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Лягушки</i>        |                               |   |                                  |                                  |
| 25                    | 20                            | —   | —                                | 98 (77,1÷118,9)                  |
| 50                    | 20                            | —   | —                                |                                  |
| 100                   | 20                            | 10  | 5,5±0,46                         |                                  |
| 150                   | 20                            | 20  | 1,5±0,12                         |                                  |
| <i>Морские свинки</i> |                               |   |                                  |                                  |
| 150                   | 5                             | —   | —                                | 347 (227±467)                    |
| 300                   | 5                             | 1   | 36                               |                                  |
| 450                   | 5                             | 2   | 24±4                             |                                  |
| 600                   | 5                             | 4   | 10±0,8                           |                                  |
| 750                   | 5                             | 5   | 4±0,7                            |                                  |
| <i>Кролики</i>        |                               |   |                                  |                                  |
| 750                   | 5                             | —   | —                                | 1150 (900÷1310)                  |
| 1000                  | 5                             | 1   | 144                              |                                  |
| 1250                  | 6                             | 3   | 83±7                             |                                  |
| 1500                  | 6                             | 6   | 27±1                             |                                  |
| <i>Мыши</i>           |                               |   |                                  |                                  |
| 500                   | 10                            | —   | —                                | 1100 (1004÷1196)                 |
| 1000                  | 10                            | 2   | 60±12                            |                                  |
| 1500                  | 20                            | 10  | 21±0,3                           |                                  |
| 1800                  | 20                            | 20  | 10±0,25                          |                                  |
| <i>Крысы</i>          |                               |   |                                  |                                  |
| 1000                  | 10                            | —   | —                                | 1700 (1162÷2238)                 |
| 1500                  | 10                            | 1   | 192                              |                                  |
| 2000                  | 10                            | 3   | 136±35,3                         |                                  |
| 2500                  | 10                            | 5   | 28±5,7                           |                                  |
| 3000                  | 10                            | 10  | 13±0,8                           |                                  |

жейки, вздутие кишечника, иногда явления энтероколита. Сердце останавливалось в состоянии диастолы.

Гистологическим исследованием установлено наличие дистрофических изменений во внутренних органах, чаще всего в печени. Незначительная лейкопения наблюдается лишь у некоторых животных, продолжительность жизни которых превышает сутки после введения препарата. Изменений картины костного мозга у погибших животных не отмечено.

В опытах на крысах изучена токсичность амитозина при различных путях его введения (табл. 5).

Таблица 5. Токсичность неочищенного амитозина для крыс при разных способах введения

| Доза, мг/кг                  | Количе-<br>ство жи-<br>вотных | Количест-<br>во погиб-<br>ших жи-<br>вотных | Время гибели, ч<br>( $M \pm m$ ) | $LD_{50}$ , мг/кг ( $P = 0,05$ ) |
|------------------------------|-------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Введение под кожу</i>     |                               |   |                                  |                                  |
| 1000                         | 10                            | —   | —                                |                                  |
| 1500                         | 10                            | 1   | 132                              |                                  |
| 2000                         | 10                            | 3   | $136 \pm 35,3$                   | 1700 (1162÷2238)                 |
| 2500                         | 10                            | 5   | $28 \pm 5,7$                     |                                  |
| 3000                         | 10                            | 10  | $13 \pm 0,8$                     |                                  |
| <i>Введение в мышцы</i>      |                               |   |                                  |                                  |
| 1000                         | 6                             | —   | —                                |                                  |
| 1500                         | 6                             | 1   | 151                              |                                  |
| 2000                         | 6                             | 4   | $88 \pm 21$                      | 1500 (1113÷1887)                 |
| 2500                         | 6                             | 6   | $10,5 \pm 1$                     |                                  |
| <i>Внутривенное введение</i> |                               |   |                                  |                                  |
| 500                          | 6                             | —   | —                                |                                  |
| 750                          | 6                             | 2   | $1,5 \pm 0,5$                    |                                  |
| 1000                         | 6                             | 5   | $0,1 \pm 0,06$                   | 800 (682÷918)                    |
| 1250                         | 6                             | 6   | $0,06 \pm 0,01$                  |                                  |

Внутримышечное введение препарата вызывает гибель животных несколько раньше и смерть наступает от меньших доз, чем при подкожном введении, но эта разница статистически не существенна. В то время как при внутривенном введении амитозина подопытные животные гибнут гораздо раньше и при введении меньших доз, чем в опытах с введением его под кожу и в мышцы.

Изучение кумулятивных свойств препарата с помощью определения индекса кумуляции проведено также в опытах на крысах. Оказалось, что максимально переносимая доза амитозина при однократном подкожном введении ( $МПД_1$ ) для крыс составляет 1000 мг/кг. А максимально переносимая доза при пятикратном введении с интервалами в 5 дней ( $МПД_5$ ) составляет 650 мг/кг. Индекс кумуляций, вычисленный по формуле В. А. Чернова [182] на основании определения максимально переносимых доз, оказался равным 13,46.

Полученные данные позволили определить с помощью метода Л. Ф. Ларионова [94] обратимость токсического действия амитозина при подкожном введении максимально переносимых доз. Индекс обратимости токсического дей-

Таблица 6. Влияние неочищенного амитозина на безусловные рефлексы крыс при подкожном введении

| Статистический показатель  | Контроль | Одноразовое введение, 100 мг/кг | 5-разовое введение, 100 мг/кг | Одноразовое введение, 1000 мг/кг |
|----------------------------|----------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| <i>Латентный период, с</i> |          |                                 |                               |                                  |
| <i>M</i>                   | 0,4      | 0,36                            | 0,42                          | 0,35                             |
| <i>m</i>                   | 0,11     | 0,12                            | 0,14                          | 0,04                             |
| <i>P&lt;</i>               | —        | 0,5                             | 0,5                           | 0,5                              |
| <i>Время пробега, с</i>    |          |                                 |                               |                                  |
| <i>M</i>                   | 1,26     | 1,28                            | 1,2                           | 0,9                              |
| <i>m</i>                   | 0,16     | 0,12                            | 0,15                          | 0,06                             |
| <i>P&lt;</i>               | —        | 0,5                             | 0,5                           | 0,1                              |

ствия препарата при таком способе введения достигает 3,25.

**4.3.1. Влияние различных доз амитозина на функцию органов и систем.** *Влияние амитозина на центральную нервную систему.* В опытах на 24 крысах изучалось влияние различных доз амитозина на безусловные и условные рефлексы.

Для выработки условных рефлексов у животных использована двигательно-оборонительная методика с электроподкожным подкреплением. Условный рефлекс вырабатывали на белый свет электрической лампочки. В качестве безусловного раздражителя использовали электрический ток напряжением 20—30, который пропускали по латунным пластинкам пола камеры. Красный свет электрической лампочки применяли как дифференцировку.

В процессе опыта отмечали порядковый номер раздражителя, изолированное действие условного раздражителя, общее его действие с безусловным раздражителем, латентный период двигательной реакции, время пробежки крысы от одной стороны камеры к другой в секундах, а также изменения в общем поведении животного. Одновременно производили графическую регистрацию опыта на ленте кимографа.

После выработки стереотипа и определения типологических особенностей высшей нервной деятельности животные были разделены на две равноценные по типологической характеристике группы — подопытную и контрольную. Подавляющее большинство животных (20 крыс) принадлежали к сильному уравновешенному типу. Подопытным животным вводили амитозин, а контрольным — равный

Таблица 7. Влияние разных доз амитозина на условно-рефлекторную деятельность крыс

| Статистический показатель                            | Контроль | Одноразовое введение, 100 мг/кг | 5-разовое введение, 100 мг/кг | Одноразовое введение, 1000 мг/кг |
|--|----------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| <i>Стойкая реакция (количество раздражений)</i>      |          |                                 |                               |                                  |
| <i>M</i>   | 151      | 150,3                           | 152                           | 128                              |
| <i>m</i>   | 9,4      | 4,1                             | 10                            | 5                                |
| <i>P</i>   | —        | 10,5                            | 0,5                           | 0,1                              |
| <i>Латентный период, с</i>                           |          |                                 |                               |                                  |
| <i>M</i>   | 1,9      | 2,1                             | 1,6                           | 0,8                              |
| <i>m</i>   | 0,65     | 0,5                             | 0,9                           | 0,17                             |
| <i>P</i>   | —        | 0,5                             | 0,5                           | 0,05                             |
| <i>Время пробега, мин</i>                            |          |                                 |                               |                                  |
| <i>M</i>   | 2,8      | 2,4                             | 1,7                           | 0,9                              |
| <i>m</i>   | 0,2      | 0,23                            | 0,3                           | 0,1                              |
| <i>P</i>   | —        | 0,5                             | 0,5                           | 0,05                             |
| <i>Стойкое дифференцирование (число раздражений)</i> |          |                                 |                               |                                  |
| <i>M</i>   | 55       | 59                              | 62                            |                                  |
| <i>m</i>   | 10,9     | 3,1                             | 5                             |                                  |
| <i>P</i>   | —        | 0,5                             | 0,5                           |                                  |

объем изотонического раствора хлористого натрия. Изучено влияние терапевтической дозы амитозина (100 мк/кг) при одно- и пятикратном введении под кожу с промежутками в 5 дней (аналогично применяемому нами курсу лечения), а также влияние однократного введения субтоксической дозы препарата (1000 мг/кг) (табл. 6).

Отмечается, что существенной разницы между безусловной реакцией контрольных и подопытных крыс нет. Вместе с тем наблюдается тенденция к укорочению латентного периода и времени пробежки у подопытных крыс после введения субтоксической дозы амитозина (разница статистически не существенная) (табл. 7).

Однократное введение под кожу амитозина в дозе 100 мг/кг, а также многократное не оказывают существенным образом на условнорефлекторной деятельности животных. В то же время однократное введение субтоксической дозы вызывает статистически достоверное укорочение латентного периода условной реакции на свет и времени пробежки животного (повышение величины рефлекса).

*Действие амитозина на деятельность сердца.* При подкожном и внутримышечном введении терапевтических доз

амитозина (100 мг/кг) заметных изменений в сердечной деятельности не отмечено. На электрокардиограмме, как и до введения препарата, хорошо выражен предсердечный и желудочный комплексы. Зубец *P* лучше выражен во II отведении, продолжительность его 0,04—0,06 с, высота 0,1—0,15 мВ. Зубец *Q* встречается редко и выражен плохо, высота его не превышает 0,1 мВ. Интервал *P—Q* в зависимости от частоты сердечных сокращений колеблется в пределах 0,06—0,08 с и располагается чаще всего изоэлектрично.

Продолжительность желудочного комплекса *QRS* в среднем 0,04—0,06 с, максимальная высота зубца 0,65 мВ. Интервал — *ST* располагается на изоэлектрической линии, продолжительность его 0,12—0,16 с. Зубец *T*, как правило, положительный, высота его 0,07—0,1 мВ.

Электрическая система желудочеков *QRST*, в зависимости от частоты сердечных сокращений, колеблется от 0,13 до 0,2 с. Интервал *T—P* также зависит от частоты сердечных сокращений и составляет 0,07—0,1 с.

При введении под кожу и в мышцы субтоксических доз препарата через несколько часов после введения наблюдалась некоторая брадикардия и снижение высоты зубца *P*. В ряде случаев в I отведении отчетливо был виден зубец *Q*. На следующий день после введения эти изменения уже не определялись. Заметных изменений кровяного давления и дыхания при таком способе введения амитозина не было.

В то же время при внутривенном введении даже терапевтических доз препарата на электрокардиограмме отчетливо заметны изменения, аналогичные описанным при введении в мышцы и под кожу субтоксических доз. Наблюдается слабо выраженное кратковременное снижение кровяного давления, которое вскоре несколько повышается. Дыхание становится более глубоким и редким, но через 20—30 мин эти изменения исчезают.

Внутривенное введение субтоксических доз амитозина уже через несколько минут приводит к резким расстройствам сердечной деятельности, а иногда к остановке сердца. Ритм сокращений сердца замедляется в 4—5 раз, резко искажается предсердный и желудочковый комплекс, который растянут во времени. Деформированы все зубцы и особенно резко выражен зубец *Q* во всех отведениях. Если животное не гибнет в первые минуты после введения, то через несколько часов деятельность сердца восстанавливается, сохраняется лишь незначительная брадикардия. На следующие сутки заметных изменений на электрокардиограмме уже не наблюдается.

**Таблица 8. Влияние неочищенного амитозина на диурез у крыс при одноразовом подкожном введении, мл/4 ч**

| Статистический показатель                 | Контроль | Амитозин, мг/кг |      |
|---|----------|-----------------|------|
|   |          | 100             | 1000 |
| <i>Без водной нагрузки</i>                |          |                 |      |
| <i>M</i>                                  | 1,9      | 2,1             | 2,6  |
| <i>m</i>                                  | 0,23     | 0,2             | 1,4  |
| <i>P&lt;</i>                              | —        | 0,5             | 0,5  |
| <i>Водная нагрузка, 10 мл/100 г массы</i> |          |                 |      |
| <i>M</i>                                  | 5,4      | 6,7             | 6,9  |
| <i>m</i>                                  | 0,56     | 1,1             | 1,1  |
| <i>P&lt;</i>                              | —        | 0,2             | 0,5  |

терапевтической дозе не вызывает статистически достоверных изменений удельной массы мочи и содержания в ней мочевины и хлоридов. В то же время введение препарата в субтоксической дозе приводит к значительному увеличению количества хлоридов в моче. Применение препарата в таких дозах сопровождается также появлением следов белка в моче.

*Влияние амитозина на функции печени.* В опытах на 13 животных (собаки, крысы) изучено влияние амитозина на желчевыделительную и белковообразовательную функцию печени.

**Таблица 9. Влияние неочищенного амитозина на состав мочи у собак при водной нагрузке (20 мл/кг)**

| Статистический показатель  | Контроль    | Введение амитозина подкожно, одноразово, мг/кг |             |
|----------------------------|-------------|--|-------------|
|                            |             | 100  | 1000        |
| <i>Удельная масса</i>      |             |  |             |
| <i>M ± m</i>               | 1,012 ± 0,4 | 1,010 ± 0,1                                    | 1,011 ± 0,3 |
| <i>P&lt;</i>               | —           | 0,5  | 0,5         |
| <i>Количество мочевины</i> |             |  |             |
| <i>M ± m</i>               | 2,325 ± 0,5 | 3,14 ± 0,8                                     | 3,47 ± 0,65 |
| <i>P&lt;</i>               | ±           | 0,5  | 0,2         |
| <i>Количество хлоридов</i> |             |  |             |
| <i>M ± m</i>               | 380 ± 6     | 418 ± 4  | 432 ± 7     |
| <i>P&lt;</i>               | —           | 0,03   | 0,05        |
| <i>Наличие белка</i>       |             |  |             |
|                            | —           | —  | 0,033       |

*Влияние амитозина на функцию почек.* В опытах на 23 животных (крысы-самцы и собаки-самки) изучено влияние различных доз амитозина при введении его под кожу в обычных условиях и при водной нагрузке. В опытах на собаках использована методика выведения мочеточников.

При изучении влияния различных доз препарата на количество выделившейся мочи оказалось, что амитозин вызывает некоторое статистически не существенное увеличение диуреза, особенно при водной нагрузке (табл. 8, 9).

Введение амитозина в те-

У собак с фистулой желчного пузыря после определения «фона» — количества выделившейся желчи натощак в течение 4 ч, изучали влияние различных доз введенного под кожу амитозина на количество выделившейся желчи (табл. 10). Определено выраженное желчегонное действие терапевтической (100 мг/кг) и субтоксической (1000 мг/кг) дозы амитозина.

При рефрактометрическом определении содержания белка оказалось, что в сыворотке крови интактных крыс содержится  $8,2 \pm 0,15\%$  белка. Реакция Таката-Ара у всех интактных животных отрицательная.

Введение под кожу 100 мг/кг амитозина сопровождается некоторым статистически не существенным повышением содержания сывороточного белка ( $9,85 \pm 0,31\%$ ). Реакция Таката-Ара у всех подопытных животных, получивших такую дозу препарата, остается отрицательной. Однократное введение под кожу субтоксической дозы амитозина (1000 мг/кг) приводит к статистически достоверному снижению содержания белка ( $5,8 \pm 0,15\%$  в контроле), у некоторых животных (3 из 10) отмечается положительная реакция Таката-Ара.

Таким образом, разработанная методика получения противоопухолевого препарата амитозина, выделенного из суммы алкалоидов из сгущенного водного экстракта чистотела и синтетического препарата тиофосфамида, технически проста и не требует специального оборудования.

Терапевтические дозы препарата (100 мг/кг) при внутримышечном введении не вызывают нарушений структур и функции внутренних органов и систем и не угнетают кроветворение. Амитозин в терапевтической дозе обладает желчегонным действием. Субтоксические и токсические дозы препарата (1000—3500 мг/кг) приводят к дистрофическим изменениям внутренних органов, особенно печени, вызывают нарушение функции центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы и печени.

Таблица 10. Влияние амитозина на выделение желчи у собак (одноразовое подкожное введение), мл/4 ч

| Статистический по-<br>казатель | Фон | Амитозин,<br>мг/кг |      |
|--------------------------------|-----|--------------------|------|
|                                |     | 100                | 1000 |
| <i>M</i>                       | 23  | 37                 | 49   |
| <i>t</i>                       | 6,0 | 3,0                | 8    |
| <i>P</i>                       | —   | 0,05               | 0,05 |
| Средняя разница                | —   | +14                | +26  |

и субтоксической (1000 мг/кг) дозы амитозина.

#### 4.4. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕОЧИЩЕННОГО АМИТОЗИНА, ТИОФОСФАМИДА И ЭКСТРАКТА ЧИСТОТЕЛА

В качестве модели экспериментальной саркомы использована индуцированная метилхолантреном саркома крыс штамм МТХ, а эпителиальной — метастазирующий вариант карциномы крыс Герена. Моделью экспериментального лейкоза служил перевиваемый лимфатический лейкоз (лимфосаркома) мышей штамма ЛИО-1.

Лечение опухолей крыс начинали через 14 дней после инокуляции при значительных размерах опухолей. В одной из серий опытов с карциномой Герена лечение начинали через 21 день после перевивки.

В опытах с лимфолейкозом ЛИО-1 лечение начинали через 48 ч после инокуляции, когда в пунктате из лимфатических узлов были обнаружены опухолевые клетки. Такие сроки начала лечения позволяли судить не о профилактических, а о лечебных свойствах препарата.

Основным критерием противоопухолевой активности амитозина в опытах на крысях являлось полное рассасывание опухолей, подтвержденное патологоанатомическим и гистологическим исследованиями, а также отсутствием рецидива в течение 6 мес. В отдельных сериях опытов эффективность препарата учитывалась путем определения процента торможения роста опухолей.

С целью изучения механизма действия амитозина учитывали также гистологические, гистохимические и люминесцентные изменения в опухолях в процессе лечения. Кроме изменений обычной гистологической структуры опухолей, изучено антимитотическое действие препарата путем определения митотического индекса (количества делящихся клеток на 1000 подсчитанных в препарате). Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) в опухолевых клетках выявляли с помощью характерных гистохимических реакций, а затем определяли изменения содержания их в ядрах клеток в процессе лечения с помощью цитофотометрии. Способность амитозина к флуоресценции в ультрафиолетовых лучах использована для люминесцентного исследования опухолей и органов леченых животных с целью определения избирательного накопления препарата опухолью.

Изменения биохимических процессов в организме животных в процессе развития и лечения экспериментальных опухолей определяли путем изучения активности гликогенитического фермента сыворотки крови — альдолазы и окислительного медьюсодержащего фермента — церулоплазмина. Активность альдолазы определяли по методу В. И. Товар-

ницкого и В. Г. Обуховой, а активность церулоплазмина — по методике Г. А. Бабенко.

Критерием эффективности амитозина в опытах с лимфолейкозом мышей ЛИО-1 являлось отсутствие опухоли на месте инокуляции и лейкозных изменений в органах через 10 дней после прививки, а также отсутствие рецидива в течение 3 мес.

В связи с тем, что большинство из существующих противоопухолевых препаратов угнетают ткани с интенсивной пролиферацией и особенно кроветворную, в процессе лечения, а также после его окончания нами изучено действие амитозина на кроветворение путем многократного исследования периферической крови леченых животных. Одновременно анализировалась периферическая кровь контрольных животных.

В предварительных опытах по изучению противоопухолевого действия амитозина была установлена наиболее эффективная методика введения (3—5 подкожных инъекций препарата в дозе 100 мг/кг с интервалами в 5 и 7 дней в опытах на крысах и 2 дня в опытах на мышах), которая применялась во всех последующих вариантах опытов.

Первые эксперименты на крысах с индуцированной метилхолантреном полиморфонклеточной саркомой МТХ показали высокую противоопухолевую активность амитозина. Опухоли, средний диаметр которых к моменту начала лечения (14 дней после инокуляции) достигали  $1,2 \pm 0,15$  см, после курса введения амитозина у всех животных полностью рассасывались. Но при интервалах между инъекциями препарата в 7 дней клиническое выздоровление животных наступало позднее, чем при интервалах в 5 дней ( $32 \pm 1,6$  дня вместо  $27 \pm 0,9$  дней), и темпы рассасывания опухоли были ниже. В этих опытах была установлена высокая избирательность противоопухолевого действия амитозина, которая выявлялась не только в полном рассасывании опухолей без видимых токсических проявлений и отсутствии изменений в органах, но и в отсутствии угнетающего действия амитозина из кроветворения. При многократном исследовании периферической крови в процессе лечения и после его окончания заметных изменений не наблюдалось, за исключением тромбоцитопении.

Аналогичные результаты получены также в опытах с малодифференцированной эпителиальной злокачественной опухолью крыс — карциномой Герена.

При начале лечения через 14 дней после инокуляции опухоли все животные выздоровели. Отличий в окончатель-

Таблица 11. Содержание ДНК в ядрах сердечной мышцы крыс и саркомы МТХ до и после лечения амитозином (цитофотометрические данные, усл. ед.)

| Статистический по-<br>казатель | Ингактная<br>сердечная<br>мышца | Саркома МТХ     |                    |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------------|
|                                |                                 | до лече-<br>ния | после ле-<br>чения |
| <i>M</i>                       | 4,5                             | 14              | 4,7                |
| <i>m</i>                       | 0,15                            | 1,4             | 2,3                |
| <i>P</i>                       | —                               | 0,001           | 0,5                |
| Средняя разница                | —                               | +9,5            |                    |

изучение влияния амитозина на скорость рассасывания метастазов. Было отмечено более интенсивное рассасывание метастатических узлов по сравнению с основной опухолью. Через 10—15 дней после начала лечения метастатические узлы, как правило, не определялись.

С целью изучения влияния амитозина на «запущенные» опухоли в одной из серий опытов лечение было начато на 21-й день после инокуляции, когда опухоль в некоторых случаях составляла 15—20 % массы тела животных со средним диаметром  $2,5 \pm 0,5$  см. Метастатические узлы у некоторых животных этой группы достигали значительных размеров ( $1,5 \times 2$  см). Препарат в этой серии опытов вводили с интервалами в 5 дней. Сроки выздоровления животных при таком позднем сроке начала лечения значительно удлинялись. Полное рассасывание опухоли наступало в среднем через  $41 \pm 4$  день, а метастатических узлов — в течение первых двух недель лечения.

Все контрольные животные, не получившие амитозина, с саркомой МТХ погибли на  $34 \pm 2,5$  день, а с карциномой Герена через  $32,6 \pm 1,8$  дней после инокуляции опухоли.

Гистологические и гистохимические изменения в опухолях в процессе рассасывания саркомы МТХ и карциномы Герена были в основном идентичными: в первые 24—48 ч после введения препарата наблюдаются уменьшение содержания нукleinовых кислот и торможение процесса деления опухолевых клеток (табл. 11).

В последующие 3—5 дней резко уменьшается количество митозов, видны патологические формы митоза. Митотический индекс саркомы МТХ, равный до лечений  $43 \pm 8,8$ , через 5 дней после введения амитозина уменьшился до

нных результатах при лечении с интервалами между инъекциями в 5 и 7 дней не было, опухоли леченых животных рассосались, но при интервалах в 7 дней сроки выздоровления удлинялись ( $30 \pm 1,1$  дней вместо 23 дней).

В связи с тем, что эта опухоль интенсивно метастазирует в регионарные лимфоузлы, в опытах с карциномой Герена проводилось

Таблица 12. Динамика содержания ДНК и РНК в клетках карциномы Герена в процессе лечения амитозином (цитофотометрические данные, усл. ед.)

| Статистический по-<br>казатель | Содержание ДНК |                    | Содержание РНК |                    |
|--------------------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
|                                | до лечения     | после лече-<br>ния | до лечения     | после лече-<br>ния |
| <i>M</i>                       | 9,2            | 4,6                | 0,7            | 0,26               |
| <i>m</i>                       | 0,46           | 1,03               | 0,0023         | 0,001              |
| <i>P</i>                       | —              | 0,01               | —              | 0,001              |
| Средняя разница                | —              | 4,6                | —              | 0,044              |

16±20 %, т. е. почти в 3 раза, а митотический индекс карциномы Герена к этому времени уменьшился почти в четыре раза. В это же время происходят характерные изменения в гистологической структуре опухолей; просветление ядер, кариорексис, кариолизис, местами разрастание соединительной ткани. Указанные изменения особенно выражены на 10—14-й день после начала лечения и в более поздние сроки нарастают. К 20—25-у дню после начала лечения у большинства животных при гистологическом исследовании жизнеспособные опухолевые клетки не выявлены. При гистологическом исследовании тканей, взятых из места расположения бывшей опухоли после клинического выздоровления, подкожная клетчатка имеет обычное строение. Лишь в единичных случаях в подкожной клетчатке определяются ограниченные поля из соединительной ткани.

Путем определения с помощью метода цитофотометрии содержания ДНК на клеточное ядро удалось отметить интересную закономерность изменения ее содержания в процессе лечения. Содержание ДНК в ядрах опухолевых клеток саркомы МТХ и карциномы Герена в 2—3 раза выше, чем в ядрах дифференцированной ткани мышцы сердца. Через 10 дней после начала лечения амитозином содержание ДНК в опухолевых клетках приближается к таковому нормальной ткани.

Еще более выражены изменения содержания РНК в протоплазме опухолевых клеток. Уже через 10 дней после начала лечения содержание РНК в клетках саркомы МТХ более чем в три раза ниже такового до лечения, а в клетках карциномы Герена уменьшается почти в 3 раза (табл. 12).

При люминесцентном исследовании опухолей и метастатических узлов в первые дни лечения отмечалась характерная для амитозина желто-оранжевая флуоресцен-

ция. Интенсивность последней с увеличением числа инъекций возрастила, достигая максимума к 20 дню лечения. В опухолях контрольных животных, а также в других органах подопытных животных такой флуоресценции не отмечалось, что может свидетельствовать об избирательном накоплении препарата опухолевой тканью.

С целью изучения изменений обмена веществ в организме животных с экспериментальными опухолями в процессе развития опухолей и их лечения амитозином мы определяли изменения активности гликогенолитического фермента альдолазы и медьсодержащего фермента церулоплазмина.

Активность альдолазы сыворотки крови крыс возрастает по мере развития опухолей, достигая максимума накануне гибели животных. Повышение активности альдолазы более значительно у животных с саркомой МТХ. В процессе лечения амитозином активность фермента приближается к уровню цифр, характерных для интактных животных.

Полученные нами данные согласуются с наблюдением о параллельной зависимости между снижением активности эльдолазы и эффективностью лечения злокачественных опухолей сарколизином.

При изучении церулоплазмина отмечено значительное повышение его активности в процессе развития саркомы МТХ. В процессе развития карциномы Герена активность этого фермента, наоборот, снижается. В процессе лечения животных с саркомой МТХ и карциномой Герена амитозином наблюдается постепенная нормализация активности церулоплазмина. Различия в его активности вероятно, связаны с особенностями обмена веществ при этих опухолях.

Содержание церулоплазмина, являющегося  $\alpha$ -2-глобулином, тесно связано с содержанием этой фракции белков в сыворотке крови. При саркотоме МТХ, как и при большинстве других опухолей, содержание  $\alpha$ -2-глобулинов повышенено, а при карциноме Герена, резко снижается.

Нормализация активности альдолазы и церулоплазмина при лечении опухолей амитозином свидетельствует о том, что процесс рассасывания экспериментальных опухолей сопровождается постепенной нормализацией нарушений обмена веществ в организме животного — носителя опухоли.

Заслуживает внимания отсутствие заметных осложнений у подопытных животных в процессе лечения и после его окончания. Лишь у нескольких животных на месте инъекции препаратов оставался асептический инфильтрат, ко-

Таблица 13. Прививаемость, рост и метастазирование карциномы Герена у контрольных крыс и родившихся от вылеченных животных

| Группа животных | Количество животных | Латентный период, дни | Прививка, % | Резистентность, % | Спонтанное рассасывание, % | Метастазирование, % | Средняя продолжительность жизни, дни |
|-----------------|---------------------|-----------------------|-------------|-------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Контрольные     | 30                  | 9                     | 76,6        | 23,4              | —                          | 21,73               | 30                                   |
| <i>m</i>        |                     | 0,8                   | 4,2         | 4,2               | —                          | 8,5                 | 0,6                                  |
| Подопытные      | 61                  | 12                    | 26,23       | 73,77             | 12,5                       | 18,75               | 36                                   |
| <i>m</i>        |                     | 0,9                   | 4,4         | 4,4               | 8,25                       | 9,4                 | 3,5                                  |
| <i>P</i> <      |                     | 0,001                 | 0,001       | 0,001             |                            | 0,5                 | 0,05                                 |

торый через 7—10 дней рассасывался. Масса леченых животных, как правило, увеличивалась. Масса контрольных животных в процессе роста опухоли также увеличивалась, но без учета массы развившейся опухоли, к концу наблюдения масса большинства из них была ниже исходных цифр.

При наблюдении за излеченными животными в течение 6—12 месяцев после видимого рассасывания опухолей рецидивы не наблюдались.

С целью изучения восприимчивости потомства животных к штамму опухоли, рассосавшейся у их родителей под влиянием лечения амитозином, проведены опыты с карциномой Герена. При инокуляции этой опухоли крысятам, родившимся от излеченных животных, а также интактным крысятам в возрасте 1—6 мес. была отмечена существенная разница в прививаемости опухоли, сроках ее появления, интенсивности метастазирования и продолжительности жизни (табл. 13).

Прививаемость опухоли в подопытной группе оказалась почти в три раза ниже, чем среди контрольных крысят. Латентный период появления опухоли в контрольной группе был короче, интенсивность метастазирования выше, а продолжительность жизни меньше, чем у крысят, родившихся от излеченных родителей. Кроме того, у 12,5 % подопытных крысят наступило спонтанное рассасывание опухоли, чего никогда не наблюдалось в контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют о выработке невосприимчивости в первом поколении потомства выздоровевших животных и привитых той же опухолью, которая была излечена у их родителей.

Лечение мышей с лимфатическим лейкозом ЛИО-1 начинали через 48 ч после прививки, когда в пунктате из

лимфатических узлов в месте инокуляции были обнаружены опухолевые клетки. Все животные подопытной группы считались излеченными, если опухоль через 10 дней после инокуляции у них не развивалась. К этому времени каждому животному было введено по 5 инъекций. При последующем наблюдении за излеченными животными в течение 3 мес. рецидивов опухоли не было. Все контрольные животные погибли в среднем через  $16 \pm 3$  дня после инокуляции опухоли. К этому времени у них наблюдались характерные изменения в крови и внутренних органах, опухоль на месте инокуляции достигала значительных размеров.

Гистологические и гистохимические изменения в процессе лечения лимфолейкоза мышей были в основном идентичны уже описанным при лечении опухолей крыс.

При люминесцентном исследовании лимфатических узлов и внутренних органов леченых животных характерной для амитозина флуоресценции не отмечалось, что может быть связано с генерализацией опухолевого процесса.

В периферической крови животных после инокуляции опухоли резко увеличивается количество лейкоцитов, появляются лимфобlastы, количество тромбоцитов уменьшается. После лечения амитозином происходит нормализация картины крови, сохраняется лишь умеренная тромбцитопения.

С целью изучения противоопухолевого действия компонентов, входящих в состав амитозина, проводились сравнительные опыты по изучению эффективности экстракта чистотела, тиофосфамида и амитозина. Кроме того, изучена активность растворенного в изотоническом растворе тиофосфамида после его хранения в течение 10 дней аналогично условиям приготовления амитозина. В опыты брали крыс с саркомой МТХ и карциномой Герена. Так как тиофосфамид в дозе 30 мг/кг, т. е. в той дозе, в которой он применяется будучи в составе амитозина, вызывает гибель большинства животных в 1—2-й день после введения, то в дальнейшем его применяли в максимально переносимой дозе 3 мг/кг.

Экстракт чистотела вводили в дозе 1 мл/кг, аналогично дозе экстракта, применяемой при получении амитозина. Для создания одинаковых условий опыта лечение во всех случаях было начато через 14 дней после инокуляции опухоли. Каждый из препаратов вводили подкожно с промежутками между инъекциями (5) в 5 дней.

Противоопухолевый эффект оценивали через 22 дня после начала лечения на основании определения процента

Таблица 14. Сравнительное действие экстракта чистотела, тиофосфамида и амитозина при саркоме крыс МТХ и карциноме Герена

| Группа животных  | Саркома МТХ                            |                          | Карцинома Герена                       |                          |
|--|--|--------------------------|--|--------------------------|
|  | Средний диаметр опухоли, см<br>(M ± m) | Процент торможения роста | Средний диаметр опухоли, см<br>(M ± m) | Процент торможения роста |
| Контроль   | 6,5 ± 1,5                              | —                        | 6 ± 1,3                                | —                        |
| Введение р-ра тиофосфамида после продолжительного хранения, 20 мг/кг | 5,8 ± 1,7                              | 11                       | 5 ± 1,4                                | 16,66                    |
| Введение экстракта чистотела   | 3,9 ± 0,7                              | 40 *                     | 4,2 ± 1,1                              | 30                       |
| Введение тиофосфамида при растворении ex tempore, 3 мг/кг            | 2,3 ± 0,4                              | 64,6 *                   | 3,3 ± 1                                | 45 *                     |
| Введение амитозина   | 0,1 ± 0,05                             | 97 *                     | 0,2 ± 0,07                             | 96,66 *                  |

\*  $P < 0,05$

торможения роста опухолей. Выбор срока оценки эффективности лечения обусловлен тем, что к этому периоду (36-й день после инокуляции) большинство контрольных животных погибает.

После введения тиофосфамида в дозе 3 мг/кг при растворении его непосредственно перед введением торможение роста саркомы крыс МТХ равно 64,6 %, а карциномы Герена — 45 %.

Введение раствора тиофосфамида в дозе 20 мг/кг после хранения раствора в течение 10 дней практически не оказывает влияния на рост опухолей крыс (процент торможения роста равен 11 и 16,66 %).

Экстракт чистотела приводит к торможению роста саркомы МТХ на 40 %, а карциномы Герена лишь на 30 % (табл. 14).

Полного рассасывания опухолей при лечении экстрактом чистотела и тиофосфамидом не наблюдалось. В то же время при лечении амитозином даже в этот период отмечались случаи полного рассасывания опухолей у отдельных животных, хотя полное выздоровление обычно отмечается в более поздние после начала лечения сроки. При оценке эффективности амитозина через 22 дня после начала введения процент торможения обоих штаммов опухолей практически одинаков (9,7 % при саркоме МТХ и 96,66 % при карциноме Герена).

Гистологические изменения в опухолях после применения экстракта чистотела и тиофосфамида отличались от наблюдавшихся при лечении животных амитозином. В опу-

Таблица 15. Содержание нуклеиновых кислот в клетках саркомы крыс МТХ при лечении тиофосфамидом, экстрактом чистотела и амитозином (цитофотометрические данные, усл. ед.)

| Показатель     | До лечения        | После 10 дней лечения |                         |                   |
|----------------|-------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|
|                |                   | Тиофосфами-<br>дом    | Экстрактом<br>чистотела | Амитозином        |
| Содержание ДНК |                   |                       |                         |                   |
| $M \pm m$      | $14 \pm 1,4$      | $10,1 \pm 1,8$        | $7,8 \pm 2$             | $4,7 \pm 1,3$     |
| $P <$          | —                 | 0,05                  | 0,05                    | 0,001             |
| Содержание РНК |                   |                       |                         |                   |
| $M \pm m$      | $0,10 \pm 0,0012$ | $0,07 \pm 0,001$      | $0,058 \pm 0,003$       | $0,032 \pm 0,005$ |
| $P <$          | —                 | 0,05                  | 0,05                    | 0,01              |

холях животных, получавших экстракт чистотела, отмечалось интенсивное разрастание соединительной ткани, а после лечения тиофосфамидом преобладали явления распада опухолевой ткани. При гистологическом исследовании опухолей животных, леченных тиофосфамидом через 10 дней после приготовления раствора, специфических изменений не обнаружено.

Лечение животных с саркомой МТХ и карциномой Герена экстрактом чистотела и тиофосфамидом сопровождается уменьшением содержания нуклеиновых кислот в опухолевых клетках, но в гораздо меньшей степени, чем в опытах с применением амитозина. Изменение активности альдолазы и церулоплазмина также менее выражено.

Заслуживает внимания направленность изменения количества лейкоцитов после применения составных частей амитозина. Лечение тиофосфамидом сопровождается выраженной лейкопенией. К концу курса введения препарата в периферической крови остается лишь 40 % лейкоцитов. Даже раствор тиофосфамида после длительного хранения вызывает заметную лейкопению, хотя препарат и теряет противоопухолевые свойства. В то же время экстракт чистотела приводит к повышению общего количества лейкоцитов на 30 %. Применение амитозина статистически достоверных изменений в количестве лейкоцитов не вызывает. Характерными оказались и изменения ферментов (табл. 15, 16).

Установлено химическое взаимодействие тиофосфамида и алкалоидов чистотела с образованием новых противоопухолевых веществ — тиофосфамидата суммы алкалоидов, а противоопухолевое действие амитозина не вызвано суммацией эффекта или потенцированием действия составляющих его компонентов. Характер химического взаимо-

Таблица 16. Изменение активности альдолазы и церулоплазмина в сыворотке крови с саркомой МТХ при лечении амитозином, тиофосфамидом и суммой алкалоидов экстракта чистотела ( усл. ед.)

| Показатель                       | Интактные животные | До лечения     | После лечения  |                                       |              |
|----------------------------------|--------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|--------------|
|                                  |                    |                | тиофосфамидом  | суммой алкалоидов экстракта чистотела | амитозином   |
| <b>Активность церулоплазмина</b> |                    |                |                |                                       |              |
| $M \pm m$                        | $44 \pm 2,6$       | $62 \pm 4,5$   | $58,5 \pm 4,2$ | $54,7 \pm 3$                          | $51 \pm 1,6$ |
| $P <$                            | —                  | 0,001          | 0,02           | 0,02                                  | 0,02         |
| <b>Активность альдолазы</b>      |                    |                |                |                                       |              |
| $M \pm m$                        | $80 \pm 8$         | $94,7 \pm 4,5$ | $91,2 \pm 2,8$ | $88,7 \pm 4,5$                        | $85 \pm 8,4$ |
| $P <$                            | —                  | 0,2            | 0,2            | 0,5                                   | 0,5          |

действия амитозина выявлялся дальнейшими исследованиями.

В механизме действия амитозина отчетливо проявляется антимитотическое действие, свойственное алкалоидам чистотела, а также угнетение синтеза нуклеиновых кислот, свойственное алкилирующим препаратам, к которым принадлежит тиофосфамид [243]. Несмотря на сходство в механизме действия между амитозином и входящими в его состав препаратами из группы антимитотических и алкилирующих агентов, противоопухолевое действие амитозина выражено в большей мере, чем у большинства из известных препаратов этих групп. Кроме того, амитозин обладает большей специфичностью противоопухолевого действия и в терапевтических дозах практически не влияет на функцию важнейших органов и систем, в том числе и кроветворение.

Эти свойства амитозина подтверждают целесообразность создания комплексных противоопухолевых препаратов, состоящих из активных веществ растительного и химического происхождения, т. е. принципиально новых фитохимических препаратов из группы алкалоидэтилениминов.

В связи с незначительной токсичностью и высокой противоопухолевой активностью амитозина, при получении которого использованы вещества, применяемые в медицинской практике и входящие в Государственную Фармакопею СССР, препарат был рекомендован к клиническим испытаниям, которые проведены в ряде онкологических учреждений Украины в 1966—1967 гг.

В результате первой фазы предварительных клинических испытаний у инкурабельных больных злокачественными опухолями было отмечено отсутствие вредного действия амитозина на кроветворение и функцию важнейших органов и систем. Препарат применялся в основном в виде внутримышечных инъекций в дозе 1—3 мл каждые 5—7 дней, 15—20 инъекций на курс. В отдельных случаях применяли его в виде изготовленной на смеси равных частей ланолина и вазелина 20%-й мази (при полипах и папилломах), а также ректально в форме свечей. При их изготовлении использовали 0,5 мл препарата на свечу: 0,3 г безводного ланолина и 2,5—3 г масла какао, свечи вводили дважды в день утром и вечером после туалета с интервалами между приемами 48 ч, 60 свечей на курс. Три курса лечения проводились с интервалами 1—3 мес. Отмечено раздражающее действие при парентеральном введении с образованием инфильтратов, а при повторном введении в зону — инфильтрата и абсцессов. В связи с этим врачи-клиницисты рекомендовали произвести очистку амитозина от балластных веществ [195]. Киевским НИИ урологии препарат был признан эффективным при опухолях мочевого пузыря и простаты, а Киевским НИИ лор-болезней — при опухолях гортани и носа; урологическим отделением Ивано-Франковской горбольницы — при полипах уретры иadenомах простаты.

### ПРОДУКТЫ АЛКИЛИРОВАНИЯ ОЧИЩЕННОЙ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА ТИОФОСФАМИДОМ (ОЧИЩЕННЫЙ ОТ БАЛЛАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ АМИТОЗИН) И ОТДЕЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ

Известно, что амитозин — первый представитель нового класса химических веществ — алкалоидэтилениминов. В его составе содержится свыше 60 % тиофосфамидных производных алкалоидов протопиновой и хелидониновой групп (протопин, гомохелидонин, метоксихелидонин, хелеритрин), около 20—25 % производных алкалоидов группы берберина (берберин, коптизин), 15—20 % составляют тиофосфамидные производные алкалоидов группы сангвинарина и стилопина.

Проведенное экспериментальное изучение неочищенных образцов препарата [129, 139] подтвердило наличие у него противоопухолевой активности при таких моделях опухолей, как лимфосаркома мышей ЛИО-1, карцинома Герена, саркома МТХ. Предварительные клинические испытания амитозина, проведенные по решению Министерства здравоохранения Украины в 1966—1968 гг., свидетельствовали о его эффективности и целесообразности углубленного изучения у больных злокачественными опухолями шейки матки, яичников, грудной и поджелудочной железы, мочевого пузыря, простаты, гортани, а также при рецидивирующих полипах и папилломах уретры, носа, гортани. Клинические испытания подтвердили также необходимость проведенной в последующие годы очистки препарата от балластных веществ. После очистки амитозин подвергался повторному экспериментальному изучению.

При освоении производства опытных партий очищенного амитозина на Львовском химико-фармацевтическом заводе внедрена новая технология выделения очищенной суммы алкалоидов чистотела, используемых в дальнейшем для алкилирования тиофосфамидом.

## 5.1. ПОЛУЧЕНИЕ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА

Известны способы выделения алкалоидов из чистотела большого экстракцией спиртом, эфиром, водно-спиртовым раствором винно-каменной кислоты. Однако использование этой кислоты, этилового спирта и эфира в качестве растворителя усложняет технологический процесс.

Сотрудниками Львовского химико-фармацевтического завода В. М. Мусяновичем и А. С. Липковским [196] в процессе освоения полу заводского регламента на получение препарата «амитозин» разработан упрощенный способ извлечения суммы алкалоидов чистотела.

В качестве органического растворителя используется ацетон, подкисленный уксусной кислотой, с последующей экстракцией выделившихся продуктов хлороформом. Первоначально траву чистотела большого экстрагируют ацетоном, содержащим 30 % (по объему) обессоленной воды, и подкисленным 0,5 %-й уксусной кислотой. При экстрагировании ацетоном и подщелачивании концентрированным раствором аммиака до pH 10—11 выделяли алкалоид берберин. Затем основания алкалоидов, выпадающих в виде осадка, экстрагировали хлороформом. В результате стандартной обработки выделяют гидрохлорид хелидонина и определенное количество суммы алкалоидов, состоящей из сангвинарина, хелеритрина, хелилютина и других алкалоидов.

*Пример.* В четыре перколятара загружают по 1,0 кг травы чистотела большого. Процесс экстрагирования сырья ведут противотоком. Экстрагентом является ацетон, содержащий 30 % (по объему) обессоленной воды, и подкисленный 0,5 %-й уксусной кислотой. Настаивание в каждом перколяторе длится 8 часов. Экстракти с первых двух перколяторов объединяют и перерабатывают отдельно.

Третий, нормальный по содержанию экстрактивных веществ (экстракта 6,0 л), загружают в круглодонную колбу и на водяной бане отгоняют ацетон (4,0 л). Следы ацетона из водного кубового остатка отгоняют в вакууме. Водный кубовой остаток (2,0 л) переносят в 3-литровую коническую колбу и выдерживают при температуре 2—3 °С 10—12 ч. При стоянии выделяется небольшое количество смол. Выдержаный водный раствор солей алкалоидов (прозрачный, густо вишневого цвета) сливают в чистую колбу и подщелачивают концентрированным раствором аммиака до pH 10—11. При этом часть оснований алкалоидов выпадает в виде обильного желто-коричневого хлопьевидного осадка. Основания алкалоидов извлекают экстракцией хло-

роформом ( $3 \times 2$  л). При экстрагировании на границе фаз образуется осадок, который собирают на бумажный фильтр. С фильтра осадок переносят в стакан, добавляют 10 мл воды, перемешивают и фильтруют на воронке Бюхнера, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 2,8 г коричневого порошка (фракция алкалоидов группы берberина), который смешивают с 50 мл насыщенного водного раствора едкого натра и экстрагируют диоксаном ( $2 \times 20$  мл). Экстракт упаривают досуха и доочищают перекристаллизацией из спирта. Получают 1,16 г берберина, температура плавления 144—145 °С (коричневатое окрашивание с хлорной водой). УФ-спектры:  $\lambda_{\text{max}}$  231, 265, 345 нм.

Хлороформное извлечение (6,0 л), содержащее основание алкалоидов, выдерживают 8—10 ч и отделяют небольшую водную фазу, а затем упаривают хлороформный раствор до 40—50 мл. Остаток переносят в чашку, прибавляют 10 мл воды и при перемешивании на кипящей водяной бане прибавляют 10%-й раствор соляной кислоты до pH водного раствора 3,0. Выпаривание продолжают до полного удаления хлороформа.

Водный раствор гидрохлоридов алкалоидов охлаждают, при этом выпадает около 3,26 г осадка, представляющего собой фракцию алкалоидов группы хелидонина (хелидонин, протопин, гомохелидонин, метоксихелидонин, хелеритрин, сангвинарин). Перекристаллизацией из воды получают 2,08 г гидрохлорида хелидонина в виде продукта с температурой плавления 295—296 °С, образующего с раствором гваяколя в концентрированной серной кислоте темно-малиновое окрашивание.

Отфильтрованный водный раствор досуха упаривают на чашке. Полученный продукт измельчают в ступке и получают около 4,6 г алкалоидов (гидрохлориды в виде мелкодисперсного желто-коричневого порошка), или 0,416 % массы сырья.

Методом тонкослойной хроматографии на силакагеле в системе *n*-бутанол : уксусная кислота : вода (10 : 1 : 3) обнаружены: сангвинарин ( $R_f$  0,44), хелеритрин ( $R_f$  0,56), хелилютин ( $R_f$  0,65).

## **5.2. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТИОФОСФАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА ЧИСТОТЕЛА**

Продукты алкилирования алкалоидов тиофосфамидов имеют следующую общую формулу:



где  $R_3$  алкалоиды изохинонового ряда.

Эти соединения представляют собой микрокристаллический порошок желтоватого и светло-коричневого цвета, хорошо растворимый в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, хлороформе и других органических растворителях, трудно растворимый в воде.

С целью их получения исходные продукты — тиофосфамид и отдельные алкалоиды изохинолинового ряда или их сумму приводили во взаимодействие в среде органического растворителя при температуре кипения. При этом происходил аминолиз этилениминных циклов тиофосфамида с образованием целевых продуктов [195].

Алкалоиды, относящиеся к четвертичным аммонийным основаниям (такие как берберин, сангвинарин, оксисангвинарин, коптизин и др.), реагируют как аминоспирты, так как процесс проводят в безводной среде. Например, алкалоид берберин в безводной среде называется берберинолом.

В процессе взаимодействия указанные алкалоиды, как аминоспирты, подвергают тиофосфамид реакции аминолиза, т. е. расщеплению этилениминных циклов с образованием внутриионных соединений.

Полученные в результате реакции взаимодействия целевые продукты выделяли путем отгонки растворителя из реакционной смеси, отмыки непрореагировавших исходных продуктов и перекристаллизации целевого продукта.

**5.2.1. Получение продукта взаимодействия суммы алкалоидов чистотела с тиофосфамидом (очищенный препарат амитозин).** Пример получения препарата: 3,5 г алкалоидов, выделенных из чистотела большого (331 моль), и 3,8 г (20,1 моль) тиофосфамида растворяли в 60 мл хлороформа и кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч.

Продукт реакции обезвречивали активированным углем и отгоняли растворитель. Сухой остаток тщательно про-

мывали эфиром для удаления непрореагировавших исходных веществ. Получили 1,45 г целевого продукта светло-коричневого цвета, хорошо растворимого в хлороформе, диметилсульфоксида, смеси диметилсульфоксида и полиэтиленгликоля-400, диметилформамиде, трудно растворимого в воде и эфире. Выход 34,5 %.

Вычислено, %: 2,86; 7,50. Найдено, %: 2,82; 7,60.

**5.2.2. Получение сангвинарин-тиофосфамида.** 7,5 ммоль сангвинарина ( $T_{пл}$  267 °C) и 14,27 ммоль тиофосфамида растворяли в 700 мл бензола и смесь кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную смесь обесцвечивали активированным углем и отгоняли растворитель. Сухой остаток промывали тщательно эфиром для удаления непрореагировавших исходных веществ. Получали 1,5 г три- (N-сангвинаринол) — этиламида тиофосфорной кислоты, представляющего собой желтоватый кристаллический порошок, хорошо растворимый в бензоле, хлороформе, диметилформамиде, дихлорэтане, труднорастворимый в воде, растворимый при нагревании в 10 %-й соляной кислоте, нерастворимый в метаноле и эфире. Выход составляет 50,8 % от теоретического.

Температура плавления (из смеси хлороформа и метанола) 189—191 °C. Максимум поглощения: 238, 338, 398 и 407 нм.

**5.2.3. Получение берберин-тиофосфамида.** 8,86 ммоль берberина-основания и 13,5 ммоль тиофосфамида кипятили в 600 мл безводного диоксана в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную смесь обесцвечивали активированным углем и отгоняли растворитель под вакуумом при 10 мм рт. ст. Сухой остаток промывали эфиром, хлороформом и получали 3,3 г ди- (этиленимидо)-берберинолэтиламида тиофосфорной кислоты, который представляет собой темно-желтый кристаллический порошок, хорошо растворимый при нагревании в соляной кислоте, труднорастворимый в обычных органических растворителях. Выход составляет 97 % от теоретического. Температура плавления (из смеси бензола и диметилсульфоксида) 135 °C.

### 5.3. ТОКСИЧНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОЧИЩЕННОГО АМИТОЗИНА

**5.3.1. Острая токсичность.** Токсичность очищенного варианта амитозина несколько увеличилась, а фармакологические эффекты соответствуют по направленности таковым для неочищенного препарата.

Проявления острой токсичности у теплокровных животных при внутрибрюшинном и внутримышечном введении препарата выражались повышенной двигательной активностью, сменяющейся общей заторможенностью, судорожными подергиваниями конечностей, частым прерывистым дыханием. Смерть наступала от остановки дыхания. Продолжительность указанных явлений с момента введения смертельных доз составляет 10—60 мин (табл. 17).

Проявления острой токсичности у различных видов животных свидетельствуют о специфичности действия препарата. Наиболее чувствительными к нему среди теплокровных оказались морские свинки.

Отдельные серии препарата имеют незначительные отличия в токсичности. При вскрытии погибших животных в брюшной полости был выявлен светлый экссудат, отчетливо выражена инфильтрация сосудов брыжейки и брюшины. В легких наблюдались множественные мелкоочаговые кровоизлияния, остановка сердца происходила в диастоле.

Несколько иная картина отравления у холоднокровных животных. Явления отравления у лягушек выражались через 15—20 мин после введения препарата полной потерей двигательной активности, отсутствием реакции на болевое раздражение и остановкой дыхания при сохранении сердечной деятельности. Гибель животных наступала в течение 30—120 мин.

Острая токсичность амитозина зависит от скорости его поступления в организм. При внутривенном введении смерть наступает в первые минуты, а при оральном — через несколько суток.  $LD_{50}$  при внутривенном введении почти в 15 раз ниже, чем при внутрибрюшинном. Этот факт подтверждается также значительными различиями  $LD_{50}$  при оральном введении препарата в виде раствора и водной взвеси. При вскрытии в лимфатическом мешке и брюшной полости лягушек обнаружен светлый экссудат, в легких — единичные точечные кровоизлияния.

Результат определения  $LD_{50}$  амитозина свидетельствует о высокой чувствительности к нему лягушек и незначительной токсичности для крыс и мышей. Токсичность амитозина при внутримышечном введении для мышей почти вдвое выше, чем при внутрибрюшинном. При сравнении острой токсичности препарата с суммой алкалоидов чистотела и тиофосфамида, используемыми при его получении, амитозин оказался в несколько раз менее токсичен, чем составляющие его компоненты.

Наряду с этим изучались токсические свойства амитозина для собак с установлением переносимых доз в острый

**Таблица 17. Острая токсичность амитозина и составляющих его компонентов**

| Препарат         | Вид животного | К-во живых<br>животных        | Способ введения препарата | Летальная доза, мг/кг   |                    | Время гибели животных |
|------------------|---------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
|                  |               |                               |                           | ЛД <sub>50</sub>        | ЛД <sub>90</sub>   |                       |
| <b>Амитозин</b>  |               |                               |                           |                         |                    |                       |
| Морские свинки   | 39            | Внутрибрюшенно                | 75,0                      | 82,0 (68,9 : 98,1)      | 90,0               | 30—45 мин, 1 ч.       |
| Крысы            | 24            | То же                         | 190,0                     | 310,0 (287,0 : 405,0)   | 510,0              | 15 мин                |
| »                | 30            | Внутривенно                   | 10,0                      | 21,0 (15,0 : 29,4)      | 40,0               | 1,5—24 ч              |
|                  |               |                               |                           |                         | 40,0               | 5—8 мин, 20—30 мин    |
| Мыши             | 40            | Внутрибрюшно                  | 137,0                     | 260,0 (203,0 : 335,0)   | 450,0              | 24 ч                  |
| »                | 30            | Внутримышечно                 | 48,0                      | 137,0 (88,4 : 212,3)*   | 390,0              | 40 мин, 2—24 ч        |
| »                | 24            | То же                         | 56,0                      | 145,0 (90,6 : 232,0)**  | 370,0              | »                     |
| »                | 24            | »                             | 34,0                      | 115,0 (67,7 : 195,5)*** | 390,0              | 1—2 ч, 1—2—3—4 сут    |
| »                | 30            | Через рот на растворителе     | 105,0                     | 280,0 (175,0 : 448,0)   | 720,0              | 25—30 мин, 48—72 ч    |
| »                | »             | Через рот на воде             | 270,0                     | 1000,0 (526,3 : 1900,0) | 3900,0             | 2—4—24—48 ч           |
| Лягушки          | 24            | В спинной лимфатический мешок | 8,7                       | 18,5 (11,6 : 29,6)      | 38,0               | 2—24—72 ч             |
| Тиофосфамид      | Крысы         | 30                            | Внутримышечно             | 6,5                     | 11,5 (6,7 : 19,5)  | 21,0                  |
| Сумма алкалоидов | Мыши          | 30                            | Внутрибрюшно              | 16,0                    | 40,0 (26,3 : 60,8) | 100,0                 |
| чистотела        |               |                               |                           |                         |                    | 2,5—3—24—48—72 ч      |

• — серия препарата 1971 г;  
 \*\* — 1972 г;  
 \*\*\* — 1973 г.

опытах при внутрибрюшинном введении. Абсолютно смертельной для собак оказалась доза 60 мг/кг. Через несколько минут после введения препарата заметно нарушилась координация движений: шатающаяся походка, животное периодически ложилось на пол и сразу же вставало. Через 7 мин отмечено боковое положение, затрудненное редкое дыхание, ослабленная реакция на болевое и звуковое раздражение, общее состояние угнетенное. Через 30 мин и спустя 2 ч после введения наблюдалась рвота. Общее состояние животного продолжало оставаться резко угнетенным — дыхание прерывистое, с остановками в промежутках минуты, явления опистотонуса, челюсть отвисала при явлениях обильной саливации. Реакция на болевое раздражение была резко ослаблена. Собака погибла через 5 ч от остановки дыхания. При сравнении исходных показателей периферической крови с предагональным периодом отмечались лейкоцитоз (22 400 лейкоцитов против 10 800 в норме), лимфоцитоз (45 % против 22 %), количество палочкоядерных и сегментоядерных форм лейкоцитов значительно уменьшалось. Со стороны биохимических показателей в крови следует отметить заметное повышение содержания сахара (19,2 % против 120 мг%), креатинина и мочевины (в среднем в 2 и 3 раза).

Введение препарата собаке в дозе 40 мг/кг приводило через 15 мин к выраженному двигательному беспокойству: животное металось по клетке, почесывало лапами морду. Дыхание было резко учащенным. Постепенно наступало успокоение и состояние его стало угнетенным, положение тела боковое, дыхание затруднено. Через 30 мин появились клинические судороги, которые каждые 3—4 мин повторялись. Реакция на болевое и звуковое раздражение в это время резко ослаблена. Через 2—3 ч судороги прекращались, общее состояние значительно улучшилось и через 24 ч было удовлетворительным, признаки токсического действия препарата не проявлялись. Собака погибла на 20-й день после введения препарата.

В периферической крови отмечалось незначительное увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов, со стороны биохимических показателей, как и у предыдущей собаки, повышалось содержание мочевины, креатинина и сахара в крови.

Доза 20 мг/кг амитозина при внутрибрюшинном разовым введении собакам оказалась переносимой без значительных признаков токсического действия, наблюдались только почесывание морды и встряхивание туловищем.

Животное находилось под наблюдением в течение месяца, общее состояние оставалось удовлетворительным.

Наблюдаемые изменения в периферической крови имели аналогичный характер с предыдущим опытом. Проведенный в конце курса введения анализ миелограммы свидетельствует об отсутствии угнетающего действия амитозина на кроветворение.

Кроме того, амитозин в дозе 12 мг/кг вводился внутривенно кошкам. Картина острого токсического действия препарата была сходной с описанной у собак. Через одну минуту после инъекции животное принимало боковое положение, наблюдалась выраженная одышка, а через 2—3 мин животное вставало. Координация движений оставалась нарушенной, шаткая походка, лапы расползаются в стороны, покачивание туловищем и головой, выраженная саливация. Реакция на болевое раздражение резко ослаблена, корнеальные рефлексы сохранены, зрачки расширены, крик хриплый. На 8—10 мин слюноотделение прекратилось, но периодически отмечались явления опистотонуса. Постепенно в пределах 1,5—3 ч состояние животного нормализовалось. Реакция на болевое и звуковое раздражение возобновилась. Общее состояние в течение 30 дней наблюдения было удовлетворительным.

Патоморфологическим исследованием внутренних органов (печень, почки, миокард, легкие, селезенка, надпочечники, щитовидная железа) собаки, погибшей от абсолютно смертельной разовой дозы амитозина (60 мг/кг), заметных изменений их структуры не обнаружено.

При исследовании морфологии внутренних органов собаки, получившей переносимую дозу амитозина (20 мг/кг), спустя месяц обнаружены выраженные изменения в печени: явления белково-жировой дистрофии; полнокровие тканей, диапедезные кровоизлияния.

В миокарде заметны изменения по типу зернистой дистрофии, в надпочечниках — гипертрофия клеток клубочковой зоны. В других органах отмечались только явления полнокровия.

**5.3.2. Хроническая токсичность амитозина.** Влияние длительного введения амитозина изучено на мышах, крысах, морских свинках и собаках. Длительное введение амитозина собаке проводилось в субтоксической дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно — 13 ежедневных инъекций на курс (табл. 18).

Длительное введение амитозина собаке приводило сначала к выраженному лейкоцитозу, а затем к умеренной лейкопении, снижалось также содержание эритроцитов.

Таблица 18. Картина периферической крови и некоторые биохимические показатели собаки при длительном введении амитозина в дозе 20 мг/кг

| Показатель                     | Исходные<br>данные | После введения амитозина |               |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------|
|                                |                    | через 5 дней             | через 10 дней |
| Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ | 8,88               | 8,116                    | 7,77          |
| Гемоглобин, г/л                | 140                | 132                      | 134           |
| СОЭ                            | 4                  | 7                        | 20            |
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$     | 19,4               | 34                       | 11            |
| Эозинофилы, %                  | 2                  | 2                        | 2             |
| Базофилы, %                    | 1                  | 1                        | 3             |
| Палочкоядерные, %              | 22                 | 36                       | 20            |
| Сегментоядерные, %             | 34                 | 42                       | 47            |
| Лимфоциты, %                   | 31                 | 14                       | 20            |
| Моноциты, %                    | 10                 | 5                        | 8             |
| Тромбоциты                     | 168 720            | 162 320                  | 233 100       |
| Ретикулоциты, %                | 0,6                | 0,7                      | 0,5           |
| Калий, мг/л                    | 1,65               | 1,55                     | 1,80          |
| Кальций, мг/л                  | 1,04               | 1,12                     | 1,12          |
| Магний, мг/л                   | 0,144              | 0,144                    | 0,192         |
| Хлор, мг/л                     | 46,8               | 43,8                     | 49,6          |
| Мочевина, мг/л                 | 3,8                | 5,5                      | 5,2           |
| Креатинин, мг/л                | 0,11               | 0,12                     | 0,11          |
| Холестерин, мг/л               | 16,38              | 23,2                     | 20,6          |
| Сахар, мг/л                    | 12,8               | 10,0                     | 10,8          |
| Билирубин                      | 0,012              | 0,009                    | 0,005         |

Увеличивалось содержание калия, холестерина и мочевины в крови. После 10 инъекций общее состояние животного ухудшалось: появлялась общая вялость, адинамия, потеря аппетита. Собака резко теряла массу (7 кг 100 г — 4 кг 800 г), после тринадцатой инъекции препарата состояние животного резко ухудшалось и через день оно погибало.

Влияние длительного введения препарата более углубленно изучено на морских свинках. Амитозин вводился внутрибрюшинно ежедневно в течение 10 дней в дозе 1/8 и 1/3 ЛД<sub>50</sub>. В группе с введением токсической дозы 50 мг/кг после 4—5 инъекций большинство животных погибло. Динамика показателей периферической крови морских свинок в условиях курсового введения терапевтической и субтоксической доз амитозина представлена в табл. 19.

Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии у амитозина лейкопенического эффекта, характерного для большинства известных противоопухолевых химиопрепараторов. Не отмечено также влияния его на содержание эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина и тромбоцитов.

Таблица 19. Показатели гемопоэза у морских свинок при курсовом внутрибрюшинном введении амитозина

| Индекс                              | Контроль          | 10 введений амитозина, 10 мг/кг | Через 10 дней после курса 30 мг/кг | 10 введений амитозина, 30 мг/кг | 6 введений амитозина, 50 мг/кг |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Лейкоэритробластическое соотношение | 1,449 ±<br>±0,079 | 2,049 ±<br>±0,35                | 2,141 ±<br>±0,27                   | 1,471 ±<br>±0,27                | 1,483 ±<br>±0,15               |
|                                     |                   | $P > 0,1$                       | $P < 0,005$                        | $P > 0,5$                       | $P > 0,5$                      |
| Костно-мозговой индекс нейтрофилов  | 0,276 ±<br>±0,049 | 0,248 ±<br>±0,044               | 0,522 ±<br>±0,17                   | 0,361 ±<br>±0,035               | 0,123 ±<br>±0,053              |
|                                     |                   | $P > 0,5$                       | $P < 0,001$                        | $P > 0,1$                       | $P > 0,05$                     |
| Индекс созревания эритробластов     | 0,613 ±<br>±0,031 | 0,642 ±<br>±0,005               | 0,525 ±<br>±0,050                  | 0,569 ±<br>±0,002               | 0,609 ±<br>±0,067              |
|                                     |                   | $P > 0,5$                       | $P > 0,1$                          | $P > 0,1$                       | $P > 0,5$                      |

После курса введений в дозе 10, 30 мг/кг наблюдается статистически достоверное увеличение процентного содержания сегментоядерных лейкоцитов и уменьшение количества лимфоцитов на 11,9 % к исходному. Через 10 дней после окончания курса введений в дозе 10 мг/кг изучаемые показатели нормализуются и даже наблюдается лейкоцитоз. В аналогичных условиях опыта с дозой 30 мг/кг сохраняется увеличение сегментоядерных форм. Микроскопическая картина крови на мазках, окрашенных по Паппенгейму, после применения амитозина не отличается от таковой в контроле. Исследование мазков — отпечатков костного мозга после курсового применения амитозина не выявило каких-либо особенностей микроскопической картины по сравнению с контролем.

Дифференциальным подсчетом клеток костного мозга интактных контрольных животных показано соответствие миелограммы с литературными данными. После курса введений амитозина в разовой дозе 10 мг/кг в мазках костного мозга наблюдаются статистически достоверное увеличение количества палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, уменьшение числа эозинофильных миелоцитов и метамиелоцитов. Через 10 дней после окончания курса количество указанных форм нормализуется, но при этом наблюдается уменьшение количества проэритробластов и полихроматофильных нормобластов. Курсовое применение амитозина в субтоксических дозах привело к некоторому снижению числа палочкоядерных нейтрофилов при разовой дозе 30 мг/кг и к увеличению процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов при разовой дозе 50 мг/кг.

В периферической крови в это же время отмечается нейтрофилез (см. табл. 19).

Результаты парциального анализа миелограммы в условиях курсового применения амитозина представлены в табл. 20.

Отмечается увеличение лейкоэритробластического соотношения и костно-мозгового индекса нейтрофилов через 10 дней после окончания курса введений амитозина в разовой дозе 10 мг/кг, сопровождающееся выраженным лейкоцитозом в периферической крови. В другие сроки наблюдений при применении различных по величине доз амитозина отклонения в функциональном состоянии костного мозга не отмечаются.

Гистологическое исследование препаратов костного мозга, приготовленных из декальцинированной бедренной кости, не выявило каких-либо изменений под влиянием курсового введения амитозина даже в дозе 50 мг/кг.

Микроскопическим исследованием селезенки морских свинок, подвергшихся курсовому воздействию амитозина в терапевтической и субтоксической дозах, выявлена нормальная структура этого органа с четко сформированными фолликулами. Встречаются клетки в состоянии митотического деления. Никаких признаков деструкции лимфоидных клеток или обеднения клеточного состава органа выявить не удалось. Отмечается только более выраженный темосидероз селезенки.

При подсчете количества миелокариоцитов в 1 мм<sup>3</sup> костного мозга грудины морских свинок после курса введения амитозина в дозе 10, 30 мг/кг статистически достоверных измерений не обнаружено ( $1190700 \pm 11500$  у интактных животных против  $1287400 \pm 97000$  и  $1003300 \pm 93000$  в опытных группах).

При патоморфологическом исследовании внутренних органов собаки, погибшей после 13 инъекций амитозина, обнаружены дистрофические изменения в печени и почках. В печени наблюдаются жировое перерождение клеток, полнокровие ткани, кровеизлияния, а в почках умерено выражены зернисто-белковая дистрофия эпителия извитых канальцев, десквамация клеток эпителия, полнокровие клубочков и дилитация капилляров. В легких отмечалось полнокровие ткани, в селезенке — явления амилоидоза. Структуры остальных органов (сердце, надпочечники и др.) не изменились.

В органах морских свинок, забитых после 10 инъекций амитозина в дозе 10 мг/кг, были отмечены явления полнокровия, признаки зернистой дистрофии в печени, почках

**Таблица 20. Влияние амитозина в терапевтической и субтоксической дозах на показатели периферической крови морских свинок в условиях курсового введения**

| Показатель                       | Исходные данные    | 5 введений препарата, 10 мг/кг  |                            | Через 10 дней после курса введений, 10 мг/кг |                          | 5 введений препарата, 30 мг/кг  |                          | 10 введений препарата, 30 мг/кг |                          |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------|--|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
|                                  |                    | 10 введений препарата, 10 мг/кг | P > 0,5                    | 10 введений препарата, 10 мг/кг              | P > 0,5                  | 10 введений препарата, 30 мг/кг | P > 0,5                  | 10 введений препарата, 30 мг/кг | P > 0,5                  |
| Эритроциты · 10 <sup>12</sup> /л | 6,026000 ± 349 600 | 6,374 ± 0,405<br>P > 0,5        | 5,910 ± 0,105<br>P > 0,5   | 6,40 ± 0,625<br>P > 0,5                      | 6,760 ± 0,266<br>P > 0,1 | 6,042 ± 0,200<br>P > 0,5        | 6,042 ± 0,200<br>P > 0,5 | 118,6 ± 1,78<br>P > 0,1         | 118,6 ± 1,78<br>P > 0,1  |
| Гемоглобин, г/л                  | 109,2 ± 5,2        | 125 ± 7,9<br>P > 0,5            | 117,4 ± 1,08<br>P > 0,5    | 118 ± 8,35<br>P > 0,5                        | 108,2 ± 3,7<br>P > 0,5   | 118,6 ± 1,78<br>P > 0,1         | 118,6 ± 1,78<br>P > 0,1  | 118,6 ± 1,78<br>P > 0,1         | 118,6 ± 1,78<br>P > 0,1  |
| Ретикулоциты, %                  | 1,32 ± 0,14        | 1,18 ± 0,24<br>P > 0,5          | 1,04 ± 0,144<br>P > 0,1    | 1,1 ± 0,058<br>P > 0,1                       | 1,1 ± 0,13<br>P > 0,1    | 1,1 ± 0,13<br>P > 0,1           | 1,1 ± 0,13<br>P > 0,1    | 1,7 ± 0,5<br>P > 0,5            | 1,7 ± 0,5<br>P > 0,5     |
| Тромбоциты · 10 <sup>9</sup> /л  | 17,3 ± 2,56        | 13,4280 ± 5,300<br>P < 0,1      | 12,8362 ± 7,050<br>P > 0,1 | 13,6733 ± 3,16<br>P > 0,5                    | 14,2257 ± 8,1<br>P > 0,5 | 12,8458 ± 7,7<br>P > 0,1        | 12,8458 ± 7,7<br>P > 0,1 | 12,8458 ± 7,7<br>P > 0,1        | 12,8458 ± 7,7<br>P > 0,1 |
| Лейкоциты · 10 <sup>9</sup> /л   | 17,2 ± 1,77        | 16,98 ± 1,7<br>P > 0,5          | 19,260 ± 1,05<br>P > 0,5   | 23,63 ± 0,975<br>P < 0,1                     | 17,600 ± 1,0<br>P > 0,5  | 15,620 ± 9,35<br>P > 0,5        | 15,620 ± 9,35<br>P > 0,5 | 15,620 ± 9,35<br>P > 0,5        | 15,620 ± 9,35<br>P > 0,5 |
| Лейкоцитарная формула, %         |                    |                                 |                            |  |                          |                                 |                          |                                 |                          |
| Эозинофилы                       | 5,1 ± 1,75         | 8,4 ± 3,2<br>P > 0,5            | 4,8 ± 2,64<br>P > 0,5      | 3,0 ± 1,53<br>P > 0,5                        | 2,8 ± 1,4<br>P > 0,25    | 1,0 ± 0,45<br>P > 0,1           | 1,0 ± 0,45<br>P > 0,1    |                                 |                          |
| Базофилы                         | 1,0 ± 0,35         | 1,0 ± 0,78<br>P > 0,5           | 1,0 ± 0,58<br>P > 0,5      | 1,0 ± 0,58<br>P > 0,5                        | 1,4 ± 0,25<br>P > 0,25   | 0,8 ± 0,2<br>P > 0,5            | 0,8 ± 0,2<br>P > 0,5     |                                 |                          |
| Палочкоядерные                   | 4,4 ± 0,70         | 2,4 ± 0,68<br>P < 0,05          | 5,0 ± 0,63<br>P > 0,5      | 5,0 ± 0,58<br>P > 0,5                        | 6,0 ± 1,5<br>P > 0,5     | 4,0 ± 0,45<br>P > 0,5           | 4,0 ± 0,45<br>P > 0,5    |                                 |                          |
| Сегментоядерные                  | 36,5 ± 3,4         | 35,4 ± 2,3<br>P > 0,5           | 48,6 ± 3,08<br>P < 0,5     | 31,3 ± 7,5<br>P > 0,5                        | 46,6 ± 6,5<br>P > 0,1    | 54,6 ± 6,4<br>P < 0,5           | 54,6 ± 6,4<br>P < 0,5    |                                 |                          |
| Лимфоциты                        | 45,5 ± 2,85        | 44,4 ± 4,15<br>P > 0,5          | 33,6 ± 3,5<br>P > 0,02     | 52,6 ± 9,0<br>P > 0,05                       | 37,0 ± 5,7<br>P > 0,1    | 33,6 ± 6,6<br>P > 0,1           | 33,6 ± 6,6<br>P > 0,1    |                                 |                          |
| Моноциты                         | 7,26 ± 1,21        | 10,4 ± 0,81<br>P < 0,05         | 7,0 ± 0,55<br>P > 0,5      | 7,0 ± 1,15<br>P > 0,5                        | 8,6 ± 1,2<br>P > 0,5     | 6,0 ± 0,45<br>P > 0,5           | 6,0 ± 0,45<br>P > 0,5    |                                 |                          |

и миокарде, дистрофические изменения в пучковой и сетчатой зонах надпочечников, утолщение межальвеолярных перегородок в легких. Остальные органы (кишечник, селезенка, половые железы, щитовидная железа) не изменились.

Аналогичные по направленности, но менее выраженные морфологические изменения внутренних органов наблюдались и у морских свинок, забитых через 10 дней после 10 инъекций амитозина в дозе 10 мг/кг. В группе морских свинок, которым препарат вводился в дозе 30 мг/кг в течение 10 дней, морфологические изменения во внутренних органах существенно не отличались от описанных выше. Место введения препарата характеризуется наличием созревающей грануляционной ткани с незначительным количеством остатков препарата.

При патоморфологическом исследовании внутренних органов мышей и крыс, погибших от токсических доз, отмечено наличие дистрофических изменений, которые чаще всего наблюдаются в печени, почках, сердце, легких. В печени нарушается четкость структуры органа, имеются дегенеративные изменения протоплазмы и ядер клеток. В почках особенно выражены дистрофические изменения в канальцах с явлениями усиленного слущивания эпителия. В корковом слое надпочечников заметна гиперплазия. В легких отмечается расширение альвеол, разрывы их стенок, очаговые кровоизлияния и диапедез форменных элементов крови.

При длительном введении терапевтических доз препарата описанные изменения структуры внутренних органов слабо выражены или не обнаружены. Спустя один — полтора месяца после окончания введения изменения структуры органов не выявились. Только при введении токсических доз амитозина отмечается гиперплазия коркового слоя надпочечников. В щитовидной железе структурных изменений не обнаружено.

Хроническая токсичность амитозина на крысах изучена при аналогичном терапевтическому курсу введении в максимально переносимой разовой дозе, равной 100 мг/кг, вводимой внутрибрюшинно пятикратно. За время введения животные несколько потеряли в весе ( $118+2,3$  против 124;  $P<0,05$ ), но общее состояние их не изменилось.

В конце курса наблюдалась увеличение количества эритроцитов, повышение СОЭ, незначительное снижение количества лейкоцитов и содержания гемоглобина, однако в дальнейшем происходит их нормализация. Через 1,5 мес. наблюдения существенных отличий периферической крови,

за исключением относительной лимфопении, не обнаружено. Отмечено снижение скорости свертывания крови ( $8 \text{ мин} \pm 0,7$  против  $5 \pm 0,5$  в норме;  $P < 0,001$ ).

Кумулятивные свойства препарата изучались в опытах на мышах при внутримышечном введении. Индекс кумуляции для амитозина равен по Личфилду и Уилкоксону 0,2; по В. А. Чернову — 2,2. Индекс обратимости при десятикратном введении, вычисленный по формуле Л. Ф. Ларионова, составляет — 7,1; что свидетельствует о том, что при той же степени токсичности за 10-дневный курс можно ввести в 7 раз больше препарата, чем однократно.

**5.3.3. Влияние на центральную и периферическую нервную систему.** Влияние амитозина на ЦНС (тройной аналгетический тест) изучено на мышах при введении препарата в дозах: 60, 120, 240, 480, 360 мг/кг. При дозе 240 мг/кг наблюдалась повышенная активность на электрическое раздражение. В дозе 480 и 960 мг/кг через 15—20 мин отмечалось общее двигательное беспокойство, которое в дальнейшем сменялось угнетением двигательной активности.

Результаты изучения влияния препарата на периферические нервные структуры изолированных органов свидетельствуют о наличии у него выраженного антигистаминного, папавериноподобного и местноанестезирующего действия.

Амитозин не вызывает сокращения семенного канатика, но несколько ослабляет реакцию его на адреналин. Через 30 мин после инъекции препарата морским свинкам наступает полная анестезия кожи в месте введения. Аналогичный результат получен при введении амитозина в конъюнктивальный мешок глаза кролика. Анестезия сохраняется 30—40 мин.

Через 30 мин после введения лягушкам в лимфатический мешок 1 мг/кг амитозина обнаружены признаки курареподобного действия: полная обездвиженность, прекращение дыхания при сохранении сердечной деятельности.

**5.3.4. Влияние на сердечно-сосудистую систему.** В опытах на изолированном сердце лягушки амитозин вызывает заметное изменение ритма сердечных сокращений в виде брадикардии, аритмии, а затем полной атриовентрикулярной блокады. Сила сердечных сокращений изменяется незначительно.

Из-за плохой растворимости препарата «амитозин» в ограниченном количестве растворителя (2 мл) внутривенное введение концентрированных растворов вызывает гибель животного (кошки и кролика). Поэтому действие ами-

тозина на артериальное давление изучалось в острых опытах на кошках под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг внутрибрюшинно). Препарат вводили в бедренную вену в дозе 12,5 мг/кг/мл растворителя. Введение препарата приводило к кратковременному снижению артериального давления (в среднем на 60—70 мм рт. ст.). Возврат к исходным величинам наступал через 2—5 мин. Во время введения препарата отмечались учащение и уменьшение глубины дыхательных движений. На фоне действия амитозина наблюдалось незначительное снижение реакции на введение адреномиметиков и ацетилхолина.

Сумма алкалоидов чистотела большого в дозе 25 мг/кг при внутривенном введении кошке приводила к резкому падению артериального давления и гибели животного от остановки дыхания. При дозе 12,5 мг/кг артериальное давление снижалось на 40—50 мм, а на 6—7-й минуте нормализовалось. На фоне действия суммы алкалоидов чистотела отмечалось снижение артериального давления при введении адренергических веществ.

Влияние амитозина на ЭКГ-показатели изучалось при одно- и многократном введении на собаках, кошках, кроликах и крысах. Однократное введение амитозина в дозах 20 и 40 мг/кг собакам не вызывало существенных изменений показателей ЭК. Длительное введение амитозина в дозе 20 мг/кг приводило к увеличению вольтажа зубца *P*, некоторому смещению и увеличению вольтажа зубца *T*; заметного изменения ритма сердечных сокращений не наблюдалось.

У кроликов и крыс амитозин вызывал увеличение силы сердечных сокращений и незначительно урежал их ритм. При однократном введении указанные изменения носят обратимый характер и через 48—72 ч исчезают. При многократном введении терапевтических доз амитозина значительных изменений ЭКГ-показателей не наблюдалось.

Влияние амитозина на эндокринную систему учитывалось по морфологическим изменениям в щитовидной железе, надпочечных и половых железах. Только при введении токсических доз амитозина отмечалась гиперплазия коркового слоя надпочечников. В щитовидной железе заметных изменений структуры не обнаружено.

**5.3.5. Влияние амитозина на некоторые показатели реaktivности.** В связи с многочисленными исследованиями иммунодепрессивных свойств противоопухолевых веществ и их угнетающего действия на показатели реактивности нами проведено изучение влияния амитозина на реактивность интактных и опухолевых крыс. Параллельно изуче-

но действие тиофосфамида. Препараты вводились в терапевтических дозах курсами из 5 инъекций. В качестве показателей реактивности избраны фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови, канцеролитические свойства сыворотки крови.

Установлено, что амитозин у интактных животных в большинстве случаев несколько угнетает показатели реактивности. У опухолевых животных на фоне резкого снижения этих показателей введение препарата приводит к их заметному увеличению, а иногда и к полной нормализации. Указанная закономерность наиболее отчетливо видна при изучении канцеролитических свойств сыворотки крови и фагоцитарного индекса.

Процент фагоцитированных нейтрофилов определяли из 100—200 клеток, а фагоцитарный индекс — путем подсчета среднего числа бактерий, поглощенных одним активным фагоцитом.

*Влияние на течение анафилактического шока.* В двух сериях на 16 морских свинках вводили амитозин на фоне их сенсибилизации лошадиной сывороткой. При внутривенном введении разрешающей дозы сыворотки животным, получавшим амитозин, явления анафилактического шока наступали у них позже, чем у контрольных, и увеличивалась продолжительность жизни. Двое из восьми животных опытной группы выжили, что может свидетельствовать о некотором десенсибилизирующем влиянии амитозина.

**5.3.6. Определение местного (раздражающего) действия.** Местная реакция на применение амитозина зависит от пути его введения. При внутримышечном введении препарата иногда отмечаются инфильтрация и локальная гиперемия кожи, которая в течение непродолжительного времени исчезает. Под кожное и внутрикожное введение концентрированных растворов амитозина сопровождается на 5—7-й день некротическими изменениями кожи на месте инъекции, поэтому введение должно быть строго внутримышечным. Введение ректально в форме свечей и применение мази с амитозином изменений на коже и слизистых не вызывает. В связи с этим, в случае наличия местных реакций при внутримышечных инъекциях, возможно ректальное применение препарата.

Выявлено, что амитозин относится к числу противоопухолевых препаратов со сравнительно низкой токсичностью и незначительным действием на структуру и функцию жизненно важных органов и систем. Учитывая большую широту терапевтического действия амитозина, отсутствие ал-

лергизации организма и угнетения гемопоэза, не следует опасаться серьезных осложнений при клинических испытаниях препарата.

#### 5.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ АМИТОЗИНА

**5.4.1. Опыты *in vitro*.** В контактных опытах по методике Шрека изучено действие препарата на асцитные варианты карциномы мышей Эрлиха и лимфомы NK/Ly (табл. 21). Статистически достоверное увеличение количества погибших клеток наблюдается при введении амитозина в концентрации 20 мкг/мл. Увеличение концентрации препарата сопровождается равномерным нарастанием процента погибших опухолевых клеток обоих штаммов.

При трансплантации суспензии опухолевых клеток карциномы мышей Эрлиха после такого контакта с амитозином в концентрации 1 мг/мл отмечено замедленное развитие опухоли. Так, на 18-й день после трансплантации средний диаметр опухолей животных контрольной группы достиг  $2,35 \text{ см}^3$  при  $1,25 \text{ см}^3$  в опытной группе. У 20 % подопытных животных трансплантация опухоли была успешной.

Исследовали также противоопухолевую активность препаратов в опытах *in vitro* по методике Чернова В. А. [181]. Для этого асцитическую жидкость смешивали с раствором испытуемого препарата в разных разведениях. Смесь инкубировали в термостате 2—4 ч. После этого асцит смешивали с 2%-м раствором эозина и под микроскопом определяли процент поврежденных (окрашенных) клеток.

Таблица 21. Непосредственное влияние амитозина на опухолевые клетки (инкубация в термостате при  $37^\circ$  в течение 2 ч)

| Вариант опыта                         | Количество погибших клеток, % |          |                |          |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------|----------------|----------|
|                                       | Карцинома Эрлиха              |          | Лимфома NK/Ly  |          |
|                                       | $M \pm m$                     | $P$      | $M \pm m$      | $P$      |
| Контроль                              | $2,37 \pm 0,3$                |          | $3,3 \pm 0,3$  |          |
| Контроль после инкубации в термостате | $2,5 \pm 0,25$                | $>0,5$   | $3,07 \pm 0,1$ | $>0,5$   |
| Амитозин                              |                               |          |                |          |
| 400 мкг/мл                            | $80,7 \pm 0,8$                | $<0,001$ | $79 \pm 2$     | $<0,001$ |
| 200                                   | $50,4 \pm 1,1$                | $<0,001$ | $47,0 \pm 4$   | $<0,001$ |
| 20                                    | $13,7 \pm 0,7$                | $<0,001$ | $8,3 \pm 0,7$  | $<0,001$ |
| 2                                     | $2,87 \pm 0,7$                | $>0,5$   | $3,8 \pm 0,5$  | $<0,5$   |

Таблица 22. Подавление амитозином и составляющими его компонентами активности дегидрогеназ в экстрактах из экспериментальных опухолей

| Вариант опыта              | Эффективная концентрация препарата в разведениях |          |            |            |               |
|----------------------------|--|----------|------------|------------|---------------|
|                            | 1 : 100  | 1 : 1000 | 1 : 10 000 | 1 : 10 000 | 1 : 1 000 000 |
| Растворитель               | —  | —        | —          | —          | —             |
| <b>Гепатома РС-1</b>       |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | +  | —        | +          | +          | +             |
| <b>Карцинома Герена</b>    |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | +  | +        | +          | +          | +             |
| <b>Саркома М-1</b>         |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | ++   | ++       | +          | +          | +             |
| Тиофосфамид                | ++   | ++       | —          | —          | —             |
| Сумма алкалоидов чистотела | ++   | ++       | —          | —          | —             |
| <b>Саркома 45</b>          |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | +  | +        | +          | +          | +             |
| <b>Лимфосаркома Плисса</b> |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | +  | —        | —          | —          | —             |
| <b>Карцинома Эрлиха</b>    |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | +  | +        | +          | —          | —             |
| Тиофосфамид                | +  | +-       | —          | —          | —             |
| Сумма алкалоидов чистотела | +-   | —        | —          | —          | —             |
| <b>Лимфома NK/Ly</b>       |  |          |            |            |               |
| Амитозин                   | +  | +        | +          | —          | —             |
| Тиофосфамид                | ++   | ++       | —          | —          | —             |
| Сумма алкалоидов чистотела | —  | —        | —          | —          | —             |

Для оценки эффективности препаратов использовали также тест на прививаемость. Взятую непосредственно из брюшной полости животных асцитическую жидкость смешивали с препаратом в концентрации 1 мкг/мл и после инкубирования в термостате на протяжении 2 ч и последующего отмывания прививали подопытным животным.

Использование метода изучения действия амитозина путем подавления активности дегидрогеназ опухолевых клеток также подтвердило наличие противоопухолевой активности амитозина в значительных разведениях при большинстве штаммов опухолей (табл. 22).

Из полученных данных видно, что тиофосфамид обладает примерно той же направленностью действия, что и амитозин, но мало активен, а сумма алкалоидов чистотела в большинстве случаев не эффективна.

В опытах на мутантах стафилококка 209 с дефектом дыхания УФ-2 и УФ-3 амитозин в концентрации 6 мг/мл оказал бактерицидное действие на мутанты, не действуя на исходный штамм стафилококка. В культуре клеток

Таблица 23. Спектр противоопухолевого действия амитозина при экспериментальных опухолях (5 подкожных введений в дозе 100 мг/кг через день) мышей и крыс

| Штамм опухоли               | Группа животных | День нача-ла ле-чения | Масса опу-холи, г             | Терапевтиче-ский эффект |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
|                             |                 |                       |                               | % Т                     | И <sub>эф</sub> |
| Саркома-37                  | Контроль        |                       | 1,46±0,03                     |                         |                 |
|                             | Опыт            | 6-й                   | 0,20±0,02<br><i>P</i> <0,01   | 75,5                    | 4,08            |
| Лимфома NK/Ly               | Контроль        |                       | 0,78±0,099                    |                         |                 |
|                             | Опыт            | 2-й                   | 0,25±0,024<br><i>P</i> <0,001 | 67,25                   | 3,12            |
| Карцинома Эрлиха            | Контроль        |                       | 0,80±0,11                     |                         |                 |
|                             | Опыт            | 4-й                   | 0,31±0,018<br><i>P</i> <0,05  | 61,25                   | 2,58            |
| Лимфосаркома ЛИО-1          | Контроль        |                       | 1,57±0,14                     |                         |                 |
|                             | Опыт            | 2-й                   | 0,66±0,14<br><i>P</i> <0,01   | 57,96                   | 2,38            |
| Меланома Гардинг — Пасси    | Контроль        |                       | 0,056±0,017                   |                         |                 |
|                             | Опыт            | 6-й                   | 0,026±0,009<br><i>P</i> <0,02 | 52,60                   | 2,15            |
| Гемоцитобластоз крыс Шве-ца | Контроль        |                       | 18,1±1,7                      |                         |                 |
|                             | Опыт            | 2-й                   | 0                             | 100                     |                 |

карциномы Эрлиха эта концентрация приводит к уменьшению прироста клеток.

**5.4.2. Действие амитозина на экспериментальные опухоли животных.** Сравнительное изучение амитозина и использованных при его получении веществ проведено в опытах на крысах и мышах. Данные о спектре противоопухолевого действия амитозина в стандартных условиях опыта представлены в таблице 23.

Результаты опытов свидетельствуют о наличии у препарата свойственного ему спектра специфического действия. Наиболее эффективен амитозин при гемоцитобластозе крыс, а также при саркоме-37, лимфоме NK/Ly и карциноме Эрлиха у мышей.

На малочувствительных к тиофосфамиду моделях опухолей мышей подтверждена более высокая противоопухолевая активность амитозина по сравнению с составляющими его компонентами, вводимыми раздельно, а также в виде механической смеси (табл. 24). Отмечено, что сумма алкалоидов чистотела и тиофосфамида при лимфоме NK/Ly и саркоме-37 не проявляют достоверной активности, а амитозин обладает выраженным противоопухолевым действием. Активность всех препаратов при карциноме Эрлиха примерно одинаковая.

**Таблица 24. Сравнительная эффективность амитозина и использованных при его получении веществ при опухолях мышей (5 подкожных введений в МПД каждые 48 ч)**

| Штамм опухоли    | Группа животных                                   | Терапевтический эффект |                  |       |
|------------------|---|------------------------|------------------|-------|
|                  |   | % Т-                   | I <sub>эфф</sub> | P     |
| Лимфома NK/Ly    | Сумма алкалоидов                                  | 19,23                  | 1,24             | 0,5   |
|                  | Тиофосфамид                                       | 34,62                  | 1,53             | 0,1   |
|                  | Амитозин  | 67,25                  | 3,12             | 0,001 |
|                  | Сумма алкалоидов                                  | 53,01                  | 2,13             | 0,01  |
|                  | Тиофосфамид                                       | 52,5                   | 2,11             | 0,001 |
|                  | Сумма алкалоидов +<br>тиофосфамид<br>одновременно | 49,9                   | 1,99             | 0,05  |
| Карцинома Эрлиха | Амитозин  | 61,25                  | 2,58             | 0,05  |
|                  | Сумма алкалоидов                                  | 0                      | 0                | 0,05  |
|                  | Тиофосфамид                                       | 24,5                   | 1,32             | 0,05  |
|                  | Амитозин  | 75,5                   | 4,08             | 0,001 |
| Саркома-37       |   |                        |                  |       |

Зависимость противоопухолевого эффекта препарата от доз и схемы введения представлена в таблице 25. Выявлено, что при карциноме мышей Эрлиха и саркоме-37 эффективность амитозина колеблется от 52,67 до 61,25 % и от 72,7 до 79,7 % и мало зависит от доз и схемы введения. При лимфосаркоме ЛИО-1 наиболее активен препарат при введении его в дозе 100 мг/кг ежедневно или через день. Особенno заметна разница эффективности разных доз в опытах с меланомой Гардинг—Пасси, при которой удается в оптимальных условиях опыта повысить эффект более чем в 2 раза.

Противоопухолевая активность амитозина при «запущенных» опухолях также зависит от скорости их роста и чувствительности к препарату. Так, при чувствительном гемоцитобластозе крыс Швеца, скорость роста которого наиболее выражена в первые дни после трансплантации, заметна отчетливая разница в эффекте при начале лечения на 2-й и 6-й день. В опытах с ранним введением амитозина удается достичь полного излечения подопытных животных. Увеличение срока начала лечения сопровождается снижением активности (табл. 26).

В то же время даже при поздних сроках начала лечения таких опухолей, как карцинома Герена и карциносаркома Уокера, противоопухолевое действие амитозина достаточно выражено. Эффект препарата при позднем сроке начала лечения гепатомы крыс РС-1 почти не зависит от увеличения дозы.

В опытах с высокочувствительной к препарату моделью гемоцитобластоза крыс Швеца определена эффективность

Таблица 25. Зависимость противоопухолевого действия амитозина от доз и схемы введения у мышей

| Штамм опухоли            | Дозы, мг/кг       |           | Интервал между введениями, ч | Терапевтический эффект  |                   |
|--------------------------|-------------------|-----------|------------------------------|---|-------------------|
|                          | разовая           | курсовая  |                              | % Т   | Иэф               |
| Саркома-37               | 100               | 500       | 48                           | 72,7<br><i>P &lt; 0,01</i><br>79,7<br><i>P &lt; 0,001</i>       | 3,69              |
| Карцинома Эрлиха         | 245<br>Однократно | 100<br>25 | 24                           | 54,73<br><i>P &lt; 0,01</i><br>0<br>46,07<br><i>P &lt; 0,25</i> | 2,21<br>0<br>1,85 |
| Лимфосаркома ЛИО-1       | 100               | 500       | 48                           | 57,96<br><i>P &lt; 0,01</i>                                     | 2,38              |
|                          | 100               | 1000      | 24                           | 53,93<br><i>P &lt; 0,02</i>                                     | 2,17              |
| Меланома Гардинг — Пасси | 25                | 250       | 24                           | 42,7<br><i>P &lt; 0,05</i>                                      | 1,7               |
|                          | 50                | 500       | 24                           | 92<br><i>P &lt; 0,001</i>                                       | 12                |
|                          | 100               | 500       | 48                           | 86,6<br><i>P &lt; 0,001</i>                                     | 7,9               |
|                          | 100               | 1000      | 24                           | 91,5<br><i>P &lt; 0,001</i>                                     | 11,8              |

амитозина в зависимости от способа введения. При оральном введении препарата в виде нерастворимой взвеси на дистиллированной воде противоопухолевого действия не отмечено. В то же время применение растворенного амитозина на универсальном растворителе приводит к торможению роста опухоли на 60—70 %.

Используя эту модель, удалось установить, что амитозин эффективен и при внутриглазном способе инокуляции бластомы, что подтверждает его проницаемость через гемато-офтальмический барьер.

На модели метастазирующей карциномы Герена при трансплантации опухоли в яичко установлено, что внутривенное и внутрибрюшинное введение максимально переносимых доз амитозина спустя 24 ч после инокуляции уменьшает количество метастазов на 45—65 %.

Изучение действия амитозина на асцитных формах опухолей мышей Эрлиха и NK/Ly свидетельствует о его влиянии лишь на концентрацию опухолевых клеток при отсутствии противоопухолевого эффекта, определяемого по общему объему асцита (табл. 27). Сопоставляя количест-

Таблица 26. Действие амитозина при «запущенных» экспериментальных опухолях крыс

| Штамм опухоли                 | День нача-ла ле-чения | Доза, мг/кг |           | Масса опу-холи, г | Терапевтический эффект |                 |
|-------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-------------------|------------------------|-----------------|
|                               |                       | разо-вая    | кур-совая |                   | % Т                    | И <sub>эф</sub> |
| <b>Карциносаркома Ю-кера</b>  |                       |             |           |                   |                        |                 |
| Контроль                      | —                     | —           | —         | 50,7±15           | —                      | —               |
| Опыт                          | 15                    | 50          | 300       | 9,81±2,86         | 81,5                   | 4,12            |
|                               |                       |             |           |                   | P < 0,05               |                 |
| <b>Гепатома PC-1</b>          |                       |             |           |                   |                        |                 |
| Контроль                      | —                     | —           | —         | 25,15±6,0         | —                      | —               |
| Опыт                          | 10                    | 50          | 500       | 13,06±3,15        | 48                     | 1,9             |
|                               |                       |             |           |                   | P < 0,05               |                 |
| <b>Карцинома Герена</b>       |                       |             |           |                   |                        |                 |
| Контроль                      | —                     | —           | —         | 28,6±4,22         | —                      | —               |
| Опыт                          | 11                    | 50          | 250       | 0,66±0,43         | 98                     | 43,3            |
|                               |                       |             |           |                   | P < 0,001              |                 |
| <b>Гемоцитобластоз Шве-ца</b> |                       |             |           |                   |                        |                 |
| Контроль                      | —                     | —           | —         | 18,3±1,7          | —                      | —               |
| Опыт I                        | 2                     | 100         | 500       | 0                 | 100                    | —               |
| Опыт II                       | 6                     | 100         | 500       | 4,1±2,4           | 78                     | 4,4             |
|                               |                       |             |           |                   | P < 0,01               |                 |
| <b>Лимфосаркома Плисса</b>    |                       |             |           |                   |                        |                 |
| Контроль                      | —                     | —           | —         | 35,4±3,59         | —                      | —               |
| Опыт                          | 7                     | 50          | 250       | 15,1±4,65         | 57,3                   | 2,34            |
|                               |                       |             |           |                   | P < 0,05               |                 |

во опухолевых клеток с объемом асцита, следует отметить тенденцию к увеличению количества асцита и вызванное этим уменьшение концентрации опухолевых клеток за счет разжижения.

Во всех терапевтических опытах препарат, в отличие от тиофосфамида, не угнетает кроветворение (табл. 28),

Таблица 27. Влияние амитозина на асцитные формы опухолей мышей (5 подкожных инъекций в дозе 100 мг/кг через день)

| Вариант опыта | Карцинома Эрлиха      |                           | Лимфома NK/Ly         |                           |
|---------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
|               | Количество асцита, мл | Количество клеток, млн/мл | Количество асцита, мл | Количество клеток, млн/мл |
| Контроль      | 1,7±0,02              | 253±24                    | 2,7±0,13              | 255±25,2                  |
| Растворитель  | 2,07±0,47             | 234±13,1                  | 2,84±0,07             | 321±30                    |
| Амитозин      | 2,7±0,01<br>P < 0,05  | 139,4±13<br>P < 0,05      | 3,63±0,5<br>P < 0,2   | 155±17<br>P < 0,05        |

**Таблица 28. Действие амитозина и тиофосфамида на показатели периферической крови и относительную массу селезенки в терапевтических опытах на моделях лейкозов мышей (10 инъекций)**

| Вариант опыта                  | Показатель периферической крови |                                  | Относительная масса селезенки, %  |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                                | Эритроциты, млн                 | Лейкоциты, тыс.                  |                                   |
| <b>Интактные животные</b>      | 6,53±0,82                       | 19,3±1,2                         | 0,78±0,07                         |
| <b>Лимфосаркома ЛИО-1</b>      |                                 |                                  |                                   |
| Контроль                       | 6,26±0,142                      | 33,4±4,8                         | 1,3±0,12                          |
| Амитозин 50 мг/кг через 48 ч   | 4,92±0,141<br><i>P &lt; 0,1</i> | 18,4±1,26<br><i>P &lt; 0,05</i>  | 1,27±0,1<br><i>P &lt; 0,5</i>     |
| Амитозин 100 мг/кг через 48 ч  | 4,9±0,423<br><i>P &lt; 0,1</i>  | 23,8±3,0<br><i>P &lt; 0,1</i>    | 1,44±0,14<br><i>P &lt; 0,5</i>    |
| Амитозин 100 мг/кг через 24 ч  | 6,3±0,136<br><i>P &lt; 0,5</i>  | 17,2±2,5<br><i>P &lt; 0,05</i>   | 1,42±0,17<br><i>P &lt; 0,5</i>    |
| Тиофосфамид 2 мг/кг через 24 ч | 7,3±0,18<br><i>P &lt; 0,5</i>   | 15,4±2,17<br><i>P &lt; 0,01</i>  | 0,43±0,07<br><i>P &lt; 0,001</i>  |
| <b>Лимфома NK/Ly</b>           |                                 |                                  |                                   |
| Контроль                       | 6,69±0,377                      | 19,4±4,5                         | 1,34±0,12                         |
| Амитозин 100 мг/кг             | 7,02±0,582<br><i>P &lt; 0,5</i> | 24,5±1,03<br><i>P &lt; 0,05</i>  | 0,92±0,1<br><i>P &lt; 0,05</i>    |
| Тиофосфамид 2 мг/кг            | 4,06±0,18<br><i>P &lt; 0,05</i> | 11,4±1,52<br><i>P &lt; 0,001</i> | 0,77±0,048<br><i>P &lt; 0,001</i> |

а в минимальных терапевтических дозах, равных 1/10 и 1/6 ЛД<sub>50</sub>, приводит даже к увеличению количества лейкоцитов в периферической крови.

Не обнаружено выраженного угнетающего действия амитозина на показатели периферической крови и на моделях лейкозов мышей. В этих опытах под влиянием амитозина происходит нормализация лейкоцитов, количество которых приближается к цифрам, характерным для интактных мышей (см. табл. 28).

## 5.5. ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ АМИТОЗИНА

**5.5.1. Гистологические и гистоцитохимические изменения в опухолях.** При изучении особенностей действия препарата на опухоль и организм использованы морфологические, гистохимические, биохимические методы, изучены сосудисто-тканевая проницаемость и кровоснабжение, собственная люминесценция амитозина. В отдельной серии опытов определено его влияние на показатели реактивности.

Гистологические и гистохимические изменения просле-

жены в динамике процесса торможения роста и регрессии опухолей при различных экспериментальных моделях опухолей животных (карцинома Герена гепатома РС-1, опухоль яичников ОЯ, карцинома Эрлиха, саркома Крокера). Параллельно с амитозином изучалось действие тиофосфамида. Установлено, что первые инъекции амитозина сопровождаются появлением деструктивных явлений в клетках зоны роста новообразований. Часть клеток вакуолизируется, повреждаются ядерные оболочки и ядерное вещество оказывается свободно лежащим в цитоплазме или внеклеточно после разрушения протоплазматической оболочки. Полностью угнетается митотическая активность опухолевой ткани, появляются гигантские клетки. В дальнейшем эти изменения прогрессируют и особенно выражены в зонах интенсивной васкуляризации, а также в участках, массивно инфильтрованных лимфоцитами. Постепенно нарастает количество гигантских клеток, которые достигают 30—35 мкм.

При введении тиофосфамида количество гигантских клеток незначительно. Отдельные клетки достигают в диаметре 65 мкм. В конце курса лечения в большинстве гистологических препаратов жизнеспособные раковые клетки не обнаруживаются, а на месте бывшей опухоли развивается коллоидный рубец.

В начале процесса регрессии опухолей количество РНК в опухолевых клетках возрастает. В дегенерирующих клетках содержание РНК падает и в конце процесса регрессии сохраняется только в отдельных дистрофически измененных гигантских клетках, замурованных в разросшейся соединительной ткани. В процессе химиотерапии содержание ДНК в опухолевых клетках прогрессивно снижается соответственно выраженности глыбчатого дегенеративного распада ядерной оболочки и ядерного вещества, которые в дальнейшем лизируют.

Активность кислой фосфатазы в ядрах опухолевых клеток повышается, особенно в тех клетках, ядра которых пикнотизируются. Щелочная фосфатаза так же, как и в контрольных опухолях, определяется только в соединительных элементах. В процессе химиотерапии гистотопография энзима не изменяется, однако активность его значительно повышается.

Введение противоопухолевых препаратов сопровождается значительным усилением реакции на сукцинатдегидрогеназу. Характерен полиморфизм гранул диформазана, свидетельствующий о повреждении митохондрий опухолевых клеток. Значительно повышается активность  $\alpha$ -глице-

рофосфатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ДПН-диафоразы и цитохромоксидазы.

Процесс регрессии опухолей сопровождается фиброзом, заключающимся в синтезе коллагена активированными фибробластами и коллагенизации аргирофильной сети опухолевой ткани.

Таким образом, регрессия экспериментальных опухолей под действием амитозина и тиофосфамида характеризуется непосредственным влиянием препаратов на опухолевые клетки, что проявляется возникновением значительных деструктивных и дистрофических изменений. При этом наблюдается повреждающее действие препаратов на клеточные нуклеопротеиды, а также митохондриальные и лизосомальные структуры, сопровождающиеся значительным высвобождением катаболистических и окислительно-восстановительных энзимов. Действие амитозина и тиофосфамида качественно проявляется однотипными изменениями, выраженность которых больше в опытах с применением амитозина.

В опытах с применением предложенных нами методов изучения процессов дифференциации и специализации клеток установлено, что амитозин вызывает не только дегенеративные изменения опухолей, но и, по-видимому, способствует дифференциации некоторой части опухолевых клеток. Об этом свидетельствует резкое увеличение количества эозинофилов в клеточном составе гемоцитобластоза Швеца.

В то же время амитозин в физиологических концентрациях (1 : 1000; 1 : 10 000) не влияет на рост и специализацию клеток.

Методом радиоизотопной индикации с помощью радиоактивного фосфора установлено, что при введении противоопухолевых препаратов отмечается изменение проницаемости биологических барьеров. Под влиянием введения интактным и опухолевым животным тиофосфамида и амитозина в 1,5—2 раза увеличивается проницаемость таких специализированных барьеров, как гематоофтальмический и гематоэнцефалический, а также гисто-гематических барьеров почти всех обследованных органов, за исключением лимфатических узлов и скелетной мышцы. Интересно отметить, что при введении амитозина процент включения радиофосфора в опухоль на 40—50 % выше, чем в опытах с тиофосфамидом.

Изучение кровоснабжения опухоли методом контрастной ангиорентгенографии показало усиление ее сосудистого рисунка в первые 2 часа после введения амитозина, что

совпадает с повышением радиоактивности опухолевой ткани.

В опытах на крысах с помощью биохимических методик изучено влияние амитозина на тканевое дыхание, некоторые звенья обмена углеводов и на содержание металлопротеидов.

Амитозин резко увеличивает потребление кислорода опухолевой тканью. Аналогичная тенденция отмечается и по отношению к ткани печени и сердца (разница статистически не достоверна). Содержание 0,2—2 мкг/мл препарата в пробе стимулирует потребление кислорода. Более высокие концентрации проявляют угнетающее действие, выраженность которого возрастает по мере увеличения концентрации. С целью подтверждения свойства препарата усиливать аэробную фазу тканевого дыхания предпринято изучение его действия на некоторые звенья углеводного обмена.

В печени животных как в контроле, так и после введения амитозина отмечаются значительные изменения содержания углеводов по сравнению с таковыми у интактных животных.

Так, в печени интактных крыс после введения амитозина наблюдается высокий уровень гликогена и в то же время происходит значительное снижение содержания глюкозы, фруктозо-фосфата, фруктозо-1,6-дифосфата, неорганического фосфора, суммы пентоз, адениловых соединений. После введения амитозина в печени опухолевых животных отмечены значительные изменения содержания гликогена и глюкозы, нормализуется уровень фруктозы, креатинфосфата.

Результаты изучения тех же показателей в опухолевой ткани гепатомы РС-1 подтверждают влияние амитозина на уровень гликогена и глюкозы, количество которых возрастает в 2—3 раза по сравнению с контролем, происходит уменьшение таких фосфорных соединений, как креатинфосфат, сумма АТФ и АДФ, глюкозо-6-фосфат.

Наибольшая активность амитозина обнаружена при ранних сроках начала лечения в максимальных терапевтических дозах при 5—10-кратном введении его с интервалами 24—48 ч. Выраженное терапевтическое действие характерно также при резистентных к тиофосфамиду опухолях. Существенных изменений массы внутренних органов у подопытных животных под влиянием амитозина не наблюдалось.

В этих опытах критерий достоверности определялся у

Таблица 29. Содержание этилениминных групп, определяемых биохимически в сыворотке крови мышей с солидной формой NK/Ly при введении тиофосфамида и амитозина (ед. экстинкции)

| Время определения, ч | Препарат    |             |        |
|----------------------|-------------|-------------|--------|
|                      | Тиофосфамид | Амитозин    | P      |
| 3                    | 0,135±0,007 | 0,011±0,005 | <0,001 |
| 12                   | 0,155±0,01  | 0,108±0,01  | <0,05  |
| 24                   | 0,142±0,004 | 0,10±0,01   | <0,05  |
| 48                   | 0,07±0,01   | 0,084±0,005 | >0,5   |

контрольных животных по отношению к интактным, а у опытных мышей — по отношению к контролю.

Длительное введение терапевтических доз препарата не вызывает выраженных изменений структуры внутренних органов. Наблюдаются лишь слабо выраженные дистрофические изменения по типу белковой и жировой дистрофии печени и почек.

Амитозин также влияет на содержание металлопротеинов сыворотки крови: церулоплазмина и трансферрина, относящихся к глюкопротеидам, вызывая тенденцию к нормализации их количества.

При этом в опухолевых тканях отмечается повышение оксидазной активности.

**5.5.2. Тропизм амитозина к опухолевой ткани.** Содержание этилениминных групп в биологическом материале после введения амитозина. С целью определения избирательности действия препарата в организме проведена серия исследований по изучению органотропности этилениминных групп на животных, которым вводили тиофосфамид и амитозин. Материалом исследований служили: сыворотка крови, печень и опухолевая ткань мышей при солидной форме лимфомы NK/Ly.

Контрольную группу составили животные, которым вводили однократно тиофосфамид в дозе 30 мг/кг, а опытным — амитозин в дозе 100 мг/кг. Животных обеих групп забивали методом цервикальной дислокации через 3, 12, 24 и 48 часов после введения препаратов (табл. 29, 30).

Установлено, что максимальное содержание этилениминных групп в крови мышей в опытах с тиофосфамидом определяется через 3—12 ч после введения и сохранения на одном уровне до 24 ч, а затем резко падает. Для амитозина максимальное количество этилениминных групп удалось определить в сыворотке крови через 12—24 ч. Однако количество их несколько ниже, чем у животных, которым вводился тиофосфамид. Через 48 ч у животных

Таблица 30. Содержание этилениминных групп, определяемых биохимически в печени и опухоли мышей при введении тиофосфамида и амитозина (ед. экстинкции)

| Время определения, ч | Печень                        |                                | Опухоль     |                                |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|
|                      | Тиофосфамид                   | Амитозин                       | Тиофосфамид | Амитозин                       |
| 3                    | 0,399±0,01<br><i>P</i> <0,001 | 0,08±0,006<br><i>P</i> <0,001  | 0,048±0,01  | 0,128±0,008<br><i>P</i> <0,001 |
| 12                   | 0,207±0,01<br><i>P</i> <0,001 | 0,138±0,007<br><i>P</i> <0,001 | 0,133±0,08  | 0,328±0,01<br><i>P</i> <0,001  |
| 24                   | 0,21±0,08<br><i>P</i> <0,001  | 0,09±0,008<br><i>P</i> <0,001  | 0,08±0,01   | 0,107±0,01<br><i>P</i> <0,02   |
| 48                   | 0,05±0,006<br><i>P</i> <0,5   | 0,04±0,01                      | 0,02±0      | 0,24±0,006<br><i>P</i> <0,001  |

обеих групп в сыворотке крови определяются лишь следы этилениминных групп. Определялись этилениминные группы в печени и опухолевой ткани животных, получавших тиофосфамид и амитозин (табл. 30, 31).

Результаты исследований показывают, что амитозин обладает более высокой онкогенной избирательностью действия, поскольку этилениминные группы максимально накапливаются в опухоли. У тиофосфамида были более выражены панкреатропные свойства. Касаясь динамики определения этилениминных групп в органах, следует отметить, что максимальное количество этилениминных групп при введении тиофосфамида обнаруживается в печени через 3 ч после введения препарата и сохраняется на относительно высоком уровне до 24 ч с момента введения, превышая в несколько раз их концентрацию в опухолевой ткани.

В опытах с амитозином содержание этилениминных групп в печени даже через 12—24 ч после введения было в два раза ниже, чем у животных, получивших тиофосфамид. В то же время концентрация их в опухоли в несколько раз выше, чем в печени и сыворотке крови, и сохраняется на высоком уровне до 48 ч.

*Люминесцентный метод изучения тропизма амитозина к опухолевой ткани.* Нами изучены: время проникновения амитозина, зависимость между наличием и интенсивностью люминесценции раковых клеток после контакта с препаратом, а также их способность к последующей перевивке животных. С этой целью использовались чувствительные к препарату гемобластозы Швеца и малочувствительная опухоль яичников (ОЯ). Установлено, что инкубирование опухолевых клеток гемоцитобластоза Швеца в среде

Таблица 31. Распределение амитозина после однократного подкожного введения мышам с опухолью NK/Ly в дозе 100 мкг/г ткани (по определению этилениминных групп)

| Исследуемая ткань | Качество препарата, мкг/г ткани |                          |                            |                          |                             |                          |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                   | 12 ч                            | Процент к введенной дозе | 24 ч                       | Процент к введенной дозе | 48 ч                        | Процент к введенной дозе |
| Опухоль           | 23,4±0,2<br><i>P</i> <0,01      | 23,4                     | 22,4±0,3<br><i>P</i> <0,01 | 22,4                     | 23,1±0,13<br><i>P</i> <0,01 | 23,1                     |
| Печень            | 22,8±0,15<br><i>P</i> <0,01     | 22,8                     | 18,5±0,5<br><i>P</i> <0,05 | 18,5                     | 3,3±1,5<br><i>P</i> >0,5    | 3,3                      |
| Селезенка         | 1,0±0,15<br><i>P</i> >0,5       | 1,0                      | 1,7±0,25<br><i>P</i> >0,5  | 1,7                      | —                           | —                        |
| Почки             | 23,1±0,96<br><i>P</i> <0,01     | 23,1                     | 50,5±3,5<br><i>P</i> <0,01 | 50,5                     | 19,8±1,0<br><i>P</i> <0,05  | 19,8                     |

с препаратом приводило к появлению в них люминесценции уже в течение первых 20—30 мин контакта. К 3 ч свечение клеток отличается значительной интенсивностью. Особенно ярко люминесцируют ядра. При разведении амитозина 1:1000 возникает сплошной фон свечения препарата в среде, который наслаждается на люминесценцию раковых клеток. После отделения их от инкубационной среды и отмывания стерильным физиологическим раствором для удаления несвязывающегося с клетками препарата их люминесценция характеризовалась яркостью и контрастностью.

Трансплантация животным клеток в стерильном физиологическом растворе дала отрицательный результат. Опухоль не развивалась ни при внутрибрюшинной, ни при подкожной трансплантации. При этом в первые дни после подкожной имплантации на месте введения образуются маленькие плотные узелки размером не более 0,3×0,3×0,3 см, которые через 3—4 дня полностью исчезали. В контроле к этому времени опухоли достигали размеров в среднем 6 см<sup>3</sup>.

Инкубирование в тех же условиях опухолевых клеток рака яичника люминесценции у них не вызывало. При имплантации их животным не выявлено торможения роста опухоли по сравнению с контролем.

Амитозин в дозе 100 мг/кг, введенный под кожу крысам с опухолью гемоцитобластоза, вызывает люминесценцию опухолевых клеток только после 4 ч. Следует отметить, что интенсивность свечения после подкожного введения соответствующих доз препарата меньше, чем при вну-

Таблица 32. Распределение амитозина у животных-опухоленосителей, определяемое разными методами (однократное подкожное введение 100 мкг/г ткани)

| Исследуемая ткань | Время после введения, ч | Количество определяемого препарата, мкг/г ткани |                               |
|-------------------|-------------------------|---|-------------------------------|
|                   |                         | биохимически по этилениминым группам            | по собственной флуоресценции  |
| Печень            | 12                      | $20,4 \pm 0,82$<br>$P < 0,01$                   | $22,8 \pm 0,15$<br>$P < 0,01$ |
|                   | 24                      | $17,5 \pm 0,41$<br>$P < 0,01$                   | $18,5 \pm 0,45$<br>$P < 0,05$ |
|                   | 48                      | $3,0 \pm 0,7$<br>$P > 0,1$                      | $3,3 \pm 1,52$<br>$P > 0,5$   |
| Опухоль NK/Ly     | 24                      | $17,2 \pm 0,84$<br>$P < 0,01$                   | $22,4 \pm 0,3$<br>$P < 0,01$  |
|                   | 48                      | $16,6 \pm 0,57$<br>$P < 0,05$                   | $23,1 \pm 0,13$<br>$P < 0,01$ |

трибрюшинном введении. Повторные подкожные инъекции значительно усиливают люминесценцию. Изучение накопления амитозина после экстракции из опухолевой ткани и флюориметрии на спектрофлюориметре свидетельствует о преимущественном выявлении его в опухолевой ткани.

**5.5.3. Фармакодинамика амитозина при различных способах введения.** Для эффективного лечебного действия препарата необходимо наличие активных реакционноспособных группировок. В процессе лечения у крыс-опухоленосителей отмечается наличие реакционноспособных этилениминых групп, в первую очередь в кровяном русле. Изучение циркуляции амитозина после внутрибрюшинного введения показало, что накопление этилениминых групп в сыворотке крови через 3 ч с момента введения составляет  $2,0 \pm 0,025$ , через сутки оно достигает  $70,2 \pm 16$  мкг/мл. В течение вторых суток наблюдается достоверное снижение их содержания до  $0,12 \pm 0,012$  мкг/мл (табл. 32).

При введении препарата ректально в виде свечей содержание этилениминых групп к 24 ч с момента введения в сыворотке крови достигает лишь  $47,0 \pm 2,52$  мкг/мл. По истечении вторых суток они определяются лишь в незначительных количествах ( $0,33 \pm 0,3$  мкг/мл).

Отмечена характерная динамика содержания этилениминых групп в опухолевой ткани и внутренних органах при внутрибрюшинном введении. В печени характерны довольно низкие концентрации в течение первых 12 ч ( $0,134 \pm 0,018$  мкг/г —  $0,76 \pm 0,016$  мкг/г). Лишь на вторые

Таблица 33. Распределение этилениминных групп в органах крыс-опухоленосителей при эритромиелозе Швеца при введении амитозина внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг

| Биологический материал | Время после введения препарата, ч    |                              |                              |                             |                             |                            |    |
|------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----|
|                        | 1                                    | 3                            | 6                            | 12                          | 24                          | 48                         | 72 |
| Опухоль                | M * 0 2,6<br>m 0,058<br>n 3 3<br>P < | 10,37<br>0,07<br>3<br>0,001  | 6,37<br>0,033<br>3<br>0,001  | 8,45<br>0,08<br>3<br>0,001  | 12,16<br>0,08<br>3<br>0,001 | 5                          |    |
| Печень                 | M 0 0<br>m 0,018<br>n 3 3<br>P <     | 0,134<br>0,016<br>3<br>0,001 | 1,56<br>0,016<br>3<br>0,001  | 3,46<br>0,03<br>3<br>0,001  | 16,3<br>0,058<br>3<br>0,001 | 4                          |    |
| Легкие                 | M 0 0<br>m 0,08<br>n 3 3<br>P <      | 14,84<br>0,08<br>3<br>0,1    | 8,67<br>0,71<br>3<br>0,001   | 3,44<br>0,12<br>3<br>0,001  | 12,10<br>0,10<br>3<br>0,001 | 0                          |    |
| Сыворотка              | M 0 2,0<br>m 0,025<br>n 3 3<br>P <   | 13,0<br>0,05<br>3<br>0,05    | 23,16<br>0,033<br>3<br>0,001 | 670,2<br>0,16<br>3<br>0,01  | 4,0<br>0,1<br>3<br>0,01     | 0,17<br>0,01<br>3<br>0,001 |    |
| Селезенка              | M 0 0<br>m 0,58<br>n 3 3<br>P <      | 11,50<br>0,25<br>3<br>0,001  | 10,50<br>0,12<br>3<br>0,01   | 10,0<br>0,064<br>3<br>0,001 | 10,08<br>3<br>3<br>0,001    | 1                          |    |
| Почки                  | M 0 0<br>m 1,07<br>n 3 3<br>P <      | 8,87<br>1,53<br>3<br>0,01    | 2,70<br>0,25<br>3<br>0,5     | 30,0<br>0,71<br>3<br>0,001  | 12,2<br>3<br>3<br>0,001     | 0                          |    |
| Моча                   | M 0 0<br>m 0,13<br>n 3 3<br>P <      | 3,0<br>0,61<br>3<br>0,01     | 10,0<br>0,12<br>3<br>0,5     | 12,0<br>0,10<br>3<br>0,05   | 0,5<br>0,10<br>3<br>0       |                            |    |

Примечание. M ± m — мкг/г ткани или 1 мл жидкости; n — количество экспериментов; P — достоверность в сравнении с интактным контролем.

сутки происходит увеличение концентрации до  $16,3 \pm 0,05$  мкг/г. Но уже на трети сутки препарат в этом участке полностью исчезает (табл. 33).

В селезенке активные этилениминные группировки выявляются в концентрациях  $11,50 \pm 0,58$  мкг/г и  $10,08 \pm 0,64$  мкг/г при внутрибрюшинном введении в течение 48 ч. Ректальное введение способствует их содержанию уже через 6 ч после введения ( $9,97 \pm 0,08$  мкг/г) и резкому снижению доследовых количеств через 24 ч ( $0,08 \pm 0,004$  мкг/г).

При внутрибрюшинном введении препарат в почках накапливается максимально в первые сутки от момента введения (30,0 мкг/г) и падает до нуля к 48 ч. При ректаль-

Таблица 34. Распределение этилениминных групп в органах крыс линии Вистар с солидной формой эритромиелоза Швеца при ректальном введении амитозина (200 мг/кг)

| Биологиче-<br>ский материал | Время после введения препарата, ч |        |        |       |       |       |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|
|                             | 3                                 | 6      | 12     | 24    | 48    | 72    |
| Опухоль                     | M 2,60                            | 10,100 | 42,80  | 3,567 | 2,30  | 0     |
|                             | m 0,06                            | 0,059  | 0,058  | 0,033 | 0,058 |       |
|                             | n 3                               | 3      | 3      | 3     | 3     |       |
| Печень                      | P < 0,001                         | 0,001  | 0,001  | 0,001 | 0,001 |       |
|                             | M 15,0                            | 10,61  | 10,70  | 11,83 | 9,62  | Следы |
|                             | m 0,061                           | 0,19   | 0,058  | 0,088 | 1,10  |       |
| Легкие                      | n 3                               | 3      | 3      | 3     | 3     | 3     |
|                             | P < 0,001                         | 0,5    | 0,01   | 0,001 | 0,01  |       |
|                             | M 8,0                             | 10,62  | 3,80   | 14,70 | 12,30 | 0     |
| Сыворотка                   | m 0,06                            | 0,106  | 0,115  | 0,152 | 0,06  |       |
|                             | n 3                               | 3      | 3      | 3     | 3     | 3     |
|                             | P <                               | 0,001  | 0,01   | 0,001 | 0,01  |       |
| Селезенка                   | M 12,7                            | 10,00  | 10,25  | 47,0  | 0,33  | 0     |
|                             | m 0,88                            | 0,23   | 0,88   | 2,52  | 0,084 |       |
|                             | n 3                               | 3      | 3      | 3     | 3     | 3     |
| Почки                       | P <                               | 0,001  | 0,001  | 0,001 | 0,01  |       |
|                             | M 0                               | 9,97   | 0,136  | 0,030 | следы | 0     |
|                             | m —                               | 0,03   | 0,013  | 0,004 |       |       |
| Почки                       | n                                 | 3      | 3      | 3     | 3     | 3     |
|                             | P <                               | 0,001  | 0,01   | 0,001 |       |       |
|                             | M 0                               | 10,73  | 10,067 | 14,23 | 20,00 | 0     |
| Моча                        | m —                               | 0,145  | 0,067  | 0,145 | 0,116 |       |
|                             | n 3                               | 3      | 3      | 3     | 3     | 3     |
|                             | P <                               | 0,001  | 0,001  | 0,001 | 0,001 |       |
| Моча                        | M 0                               | 10,73  | 10,067 | 14,23 | 20,00 | 0     |
|                             | m 0,145                           | 0,067  | 0,145  | 0,116 |       |       |
|                             | n —                               | 3      | 3      | 3     | 3     | 3     |
| Моча                        | P <                               | 0,001  | 0,001  | 0,001 | 0,001 |       |
|                             | M 0                               | 10,0   | —      | 30,0  | 7,5   | 0     |
|                             | m                                 | 0,6    | —      | 0,8   | 0,2   |       |
| Моча                        | n                                 | 3      | —      | 3     | 3     | 3     |
|                             | P <                               | 0,05   | 0,05   | 0,05  | 0,05  | 0,05  |

ном введении максимальное содержание этилениминных групп фиксируется в первые три часа после введения (24,0 мкг/г), а затем через 12 ч происходит их снижение ( $10,067 \pm 0,067$  мкг/г). На 48 ч от момента введения снова наблюдается повышение концентрации ( $20,00 \pm 0,16$  мкг/г). Полное выведение препарата происходит лишь на третий сутки. В моче он определяется сразу же в первые часы после введения (см. табл. 33).

В легких при внутрибрюшинном (см. табл. 33) и при ректальном введении (табл. 34) отмеченоcanoобразное накопление этилениминных групп.

Особое значение в этих опытах имеет динамика пре-

парата в опухолевой ткани. В ней накопление этилениминных групп происходит постепенно при внутрибрюшинном введении — в течение 12 ч (от  $6,37 \pm 0,033$  мкг/г до  $12,16 \pm 0,08$  мкг/г). При ректальном введении опухоль накапливает препарат максимально в течение первых 12 ч после введения ( $42,8 \pm 0,058$  мкг/г). Во второй половине первых суток уже происходит снижение концентрации до минимального содержания ( $2,30 \pm 0,058$  мкг/г) в течение вторых суток. На трети сутки этилениминные группы в опухоли не определяются.

## 5.6. АНТИМИКРОБНАЯ И АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИТОЗИНА \*

Изучение antimикробной активности алкалоидов барбариса и чистотела и их тиофосфамидных производных свидетельствует о слабо выраженном бактериостатическом эффекте алкалоидов хелидонина и берберина в концентрации 1 мг/мл на штаммы кишечной палочки 0—111, дизентерийной палочки Зонне и стафилококк-209. Мутанты последнего — штаммы УФ-2 и УФ-3 — более чувствительны. Бактериостатическая концентрация для них: хелидонина 1 мг/мл, берберина 25 и 14 мкг/мл.

Сумма алкалоидов чистотела, продукт их модификации тиофосфамидом — амитозин, продукт модификации берберина тиофосфамидом — трибетамид и сам алкилирующий агент — тиофосфамид действуют бактерицидно в концентрации 1 мг/мл только на мутант стафилококка УФ-3. На мутант УФ-2 наиболее активно действуют продукты модификации алкалоидов — амитозин и трибетамид (0,2 мг/мл), бактерицидная концентрация тиофосфамида — 0,67 мг/кг, а суммы алкалоидов чистотела — 1 мг/мл.

Избирательное действие изученных препаратов на мутанты стафилококка подтверждает целесообразность использования их в работах по первичному отбору противоопухолевых веществ.

Противовирусное действие амитозина изучали на моделях: вируса гриппа, инфекционного ларинготрахеита и энтерита свиней.

Оценку противовирусной эффективности препаратов проводили по двум показателям: степени протективного действия препарата у куриных эмбрионов в контрольной и опытной группах, среднегеометрическому титру вируса в аллантоисной жидкости контрольных и подопытных эмб-

\* Опыты проведены совместно с Л. В. Лозук и Т. М. Акишиной.

Таблица 35. Влияние продуктов алкилирования тиофосфамидом хелидонина и суммы алкалоидов на инфекционные свойства вируса гриппа (после 1-часовой экспозиции препарата и вируса в пробирке)

| Группа животных        | Инфекционная доза вируса в экспозиции с препаратом, ЛД <sub>100</sub> | Концентрация препарата, мг/мл | A/Бетезда/H3N2   |        | A/Англия/H3N2  |        |
|------------------------|---|-------------------------------|--|--------|--|--------|
|                        |   |                               | Средняя продолжительность жизни мышей, дни ( $M \pm m$ ) | P      | Средняя продолжительность жизни мышей, дни ( $M \pm m$ ) | P      |
| Контроль               | 1   | —                             | 3,6±0,24   | —      | 3,8±0,14   | —      |
|                        | 10  | —                             | 3,6±0,26   | —      | 3,8±0,13   | —      |
| Хелидонинтио- фосфамид | 1   | 0,5                           | 11,8±0,86  | <0,001 | 11,8±0,94  | <0,001 |
|                        | 10  | 0,05                          | 11,2±0,88  | <0,001 | 10,0±1,13  | <0,001 |
| Амитозин               | 1   | 1,25                          | 13,4±0,41  | <0,001 | 12,6±0,66  | <0,001 |
|                        | 10  | 1,25                          | 12,4±0,76  | <0,001 | 11,6±1,14  | 0,001  |
| Сумма алкалоидов       | 1   | 0,75                          | 12,8±0,82  | <0,001 | 12,4±0,62  | <0,001 |
|                        | 10  | 0,75                          | 12,0±1,0   | <0,001 | 10,8±1,2   | <0,001 |

Примечание. P — достоверность разницы между показателями средней продолжительности жизни мышей контрольных и леченых групп; в каждой группе (на каждую дозу) использовали 10 животных.

рионов, определяемому в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

С целью испытания химиотерапевтического действия препаратов на модели гриппозной пневмонии мышей заражали интраназально различными дозами вируса. Препараты вводили подкожно через 2 и 24 ч после заражения. Курс лечения составлял 5 ежедневных инъекций. Изучено также влияние препаратов на инфекционные свойства вируса гриппа после 1-часовой экспозиции его с препаратом. Активность испытываемых веществ определяли по выживаемости мышей, средней продолжительности их жизни и степени специфического поражения легочной ткани (табл. 35 и 36).

Изучение влияния исследуемых препаратов на вирус гриппа в опытах *in vitro* (с последующим заражением этой смесью мышей) показало инактивирующее действие их на указанного возбудителя. Установлено, что экспозиция препаратов с вирусом нейтрализует инфекционные свойства вируса, о чем свидетельствуют показатели средней продолжительности жизни животных опытных групп, инфицированных инокулумом, обработанным соответственной дозой препарата, и мышей, инфицированных нативным вирусом. Препараты оказывали вирулицидное действие как на одну, так и на 10 летальных доз. Разница исследуемых

**Таблица 36. Влияние суммы алкалоидов чистотела и амитозина на инфекционные свойства вируса гриппа у мышей (после 1-часовой экспозиции препарата и вируса в пробирке)**

| Группа животных       | Количество доз ви-<br>руса в экспозиции с<br>препаратором | Конечная<br>доза пре-<br>парата,<br>мг/мл | A/Бетезда/H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>                               |                    | A /Англия/42/72H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>                          |                  |
|-----------------------|---|---|---|--------------------|---|------------------|
|                       |   |   | Средняя<br>продолжи-<br>тельность<br>жизни мы-<br>шей, дни<br>(M + m) | P                  | Средняя<br>продолжи-<br>тельность<br>жизни мы-<br>шей, дни<br>(M + m) | P                |
| Контроль              | 1   | Раство-<br>ритель                         | 3,6±0,24  | —                  | 3,8±0,14  | —                |
| Амитозин              | 10  | То же<br>1,25                             | 3,6±0,26<br>13,4±0,41   | —<br>Δ<0,001       | 3,8±0,13<br>12,6±0,66   | <0,001           |
|                       |   |   | 12,4±0,76   | Δ<0,001            | 11,6±14   | <0,001           |
| Сумма алка-<br>лоидов | 10  | 0,75                                      | 12,8±0,82<br>12,0±1,0   | Δ<0,001<br>Δ<0,001 | 12,4±0,62<br>10,8±1,2   | <0,001<br><0,001 |

**Таблица 37. Антивирусное действие амитозина, хелидонинтиофосфамида и суммы алкалоидов на модели гриппозной пневмонии (через 2 ч после заражения)**

| Группа животных           | Инфекционная<br>доза вируса<br>ЛД <sub>1,00</sub> | Терапевтическая<br>доза препарата | A/Бетезда/H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>                            |         | A/Англия/H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>                                |        |
|---------------------------|---|-----------------------------------|--|---------|---|--------|
|                           |   |                                   | Средняя про-<br>должитель-<br>ность жизни<br>мышей, дни<br>(M ± m) | P       | Средняя<br>продолжи-<br>тельность<br>жизни мы-<br>шей, дни<br>(M ± m) | P      |
| Контроль                  | 1   | —                                 | 4,40±0,18  | —       | 4,20±0,15   | —      |
|                           | 10  | —                                 | 3,60±0,18  | —       | 3,50±0,19   | —      |
|                           | 100   | —                                 | 3,88±0,25  | —       | 3,20±0,20   | —      |
|                           | 1000  | —                                 | 2,75±0,15  | —       | —   | —      |
| Хелидонин-<br>тиофосфамид | 1   | 10,5                              | 14,00±0,001  | Δ<0,001 | 13,70±0,17  | <0,001 |
|                           | 10  | 10,5                              | 8,70±0,77  | <0,001  | 8,20±1,26   | <0,01  |
|                           | 100   | 10,5                              | 7,20±0,77  | <0,01   | 6,20±1,55   | <0,2   |
|                           | 1000  | 10,5                              | 8,50±1,77  | Δ<0,1   | —   | —      |
| Амитозин                  | 1   | 24,5                              | 12,50±1,35   | Δ<0,01  | 13,50±0,28  | <0,001 |
|                           | 10  | 24,5                              | 7,10±1,22  | Δ<0,05  | 8,20±1,08   | <0,01  |
|                           | 100   | 24,5                              | 6,20±2,30  | Δ<0,2   | 6,20±1,16   | <0,05  |
| Сумма алкалои-<br>дов     | 1   | 15,0                              | 8,50±1,34  | Δ<0,05  | 12,50±0,64  | <0,001 |
|                           | 10  | 15,0                              | 6,10±1,26  | Δ<0,1   | 7,20±0,99   | <0,02  |
|                           | 100   | 15,0                              | 7,20±1,76  | Δ<0,05  | 7,00±0,22   | <0,1   |

**Таблица 38. Влияние берберина, трибетамида и тиофосфамида на репродукцию вируса гриппа А /Англия/ 42/72Н<sub>3</sub>N<sub>2</sub> в эксперименте *in ovo* и *in vivo***

| Препаратор              | Доза препарата, мг/кг и курс введения | Средняя продолжительность жизни мышей в опытах <i>in vivo</i> при |                                    | Средние титры и выживаемость мышей в опытах <i>in ovo</i> при |   |
|-------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------------|---|---|
|                         |                                       | 1 ЛД <sub>50</sub>  | 10 ЛД <sub>50</sub>                | 100 ЛД <sub>50</sub>  | 100 ЭИД <sub>50</sub>                                 |
| Берберин                | 4,2×5                                 | 14,0 РГА 1:8<br><i>P</i> <0,001                                   | 10,1±1,2<br><i>P</i> >0,5 РГА 1:4  | 8,62±0,94<br><i>P</i> =0,05 РГА 1:32                          | 0,125 мг/мл 15,6<br><i>P</i> <0,001<br><i>P</i> >0,5  |
| Трибетамид              | 29,6×5                                | 14,0 РГА 1:4<br><i>P</i> <0,001                                   | 10,0±1,6<br><i>P</i> >0,5 РГА 1:16 | 10,25±1,51<br><i>P</i> >0,05 РГА 1:32                         | 0,18 мг/мл 30,5<br><i>P</i> <0,001<br><i>P</i> >0,5   |
| Тиофосфамид             | 1,25×5                                | 14,0 РГА 1:16<br><i>P</i> <0,05                                   | 11,5±1,22<br>РГА 1:32              | 10,6±1,41<br>РГА 1:64<br><i>P</i> <0,05                       | 0,0075 мг/мл 20,1<br><i>P</i> <0,01<br><i>P</i> <0,05 |
| Растворитель (контроль) | 0,2×5                                 | 8,58±0,82 РГА 1:64  | 8,1±1,2                            | 5,1±1,2<br>РГА 1:128  | 226,6<br>438,2  |

**П р и м е ч а н и е.** Противовирусную химиотерапевтическую активность оценивали при использовании 1/5 ЛД<sub>50</sub>. Препараты вводили на растворителе курсом из 5 инъекций спустя 24 ч после инфицирования мышей вирусом, адаптированным к легким и пассивированным через легкие. Заржение интервальное под легким эфирным наркозом. Опыты проведены с использованием курсом А (Англия) 42/Н<sub>3</sub>N<sub>2</sub> пассивированием на крысах эмбрионах.

Таблица 39. Результаты изучения защитного действия амитозина, условий опыта

| Условия опыта  | Группа опыта                        | Инфекционная доза ви- руса, ЛД <sub>100</sub> | А/Бетезда/            |  |                                   |
|--|-------------------------------------|---|-----------------------|--|-----------------------------------|
|  |                                     |   | Про- цент выжи- вания | Количе- ство обнаруженных пневмоний на 10 животных | Степень интенсивности пневмо- нии |
| Изучение вирулицидного действия                                    | Контроль                            | 1   | 0                     | 9  | +++                               |
|  | Обработанные хелидонинтиофосфамидом | 10  | 0                     | 10   | ++++                              |
|  |                                     | 1   | 40                    | 0  | -                                 |
|  |                                     | 10  | 20                    | 1  | +                                 |
|  |                                     | 1   | 60                    | 1  | +                                 |
|  | Амитозин                            | 10  | 50                    | 2  | +                                 |
|  | Сумма алкалоидов                    | 1   | 60                    | 2  | +                                 |
|  | Контроль                            | 1   | 0                     | 9  | +++                               |
|  |                                     | 10  | 0                     | 10   | ++++                              |
|  |                                     | 100   | 0                     | 10   | ++++                              |
|  |                                     | 100   | 0                     | 10   | ++++                              |
|  | Хелидонинтиофосфамид                | 1   | 100                   | 0  | -                                 |
|  |                                     | 10  | 60                    | 3  | +                                 |
|  |                                     | 100   | 0                     | 8  | ++                                |
|  |                                     | 1000  | 0                     | 6  | ++                                |
|  | Амитозин                            | 1   | 60                    | 0  | -                                 |
|  |                                     | 10  | 10                    | 6  | ++                                |
|  |                                     | 100   | 20                    | 8  | ++                                |
| Изучение защитного эффекта препаратов при применении их через 24 ч | Сумма алкалоидов                    | 1   | 0                     | 4  | ++                                |
|  |                                     | 10  | 0                     | 5  | ++                                |
|  |                                     | 100   | 0                     | 8  | ++                                |
|  | Хелидонинтиофосфамид                | 1   | 90                    | 2  | ++                                |
|  |                                     | 10  | 40                    | 4  | ++                                |
| через 2 ч  | Хелидонинтиофосфамид                | 100   | 0                     | 7  | ++                                |
|  |                                     | 1000  | 0                     | 8  | ++                                |

показателей установлена с достоверностью 99,9 %. Следует отметить, что вирулицидная активность препаратов не зависела от штамма вируса. Изменения в легочной ткани мышей, инфицированных смесью «вирус-препарат», в основном были незначительными. Лишь в отдельных случаях они оценивались на два плюса в контроле — явлениях тотальной пневмонии у мышей, инфицированных смесью «вирус-растворитель». Самый высокий процент выживания (60) отмечен при использовании амитозина в дозе 0,5 мг/мл.

Полученные данные послужили основой для определения профилактического эффекта указанных продуктов на мышах с гриппозной пневмонией (табл. 37). При данных условиях опыта было выявлено терапевтическое действие у продукта конденсации хелидонина с тиофосфамидом:

хелидонинтиофосфамида и суммы алкалоидов в зависимости от

| $H_3N_2$                   |                     | A/Англия/ $H_3N_2$ |   |                                  |                            |                   |
|----------------------------|---------------------|--------------------|---|----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| РГА с легочной сус-пензией | РГА по-сле пас-сажа | Процент выживания  | Коли-чество обнаруженных пневмо-ний на 10 живот-ных | Степень интенсивности пневмо-ний | РГА с легочной сус-пензией | РГП после пассажа |
| 1: 62,0                    | 1: 156,0            | 0                  | 10  | ++++                             | 1: 48,0                    | 1: 29,0           |
| 1: 112,0                   | 1: 212,0            | 0                  | 10  | ++++                             | 1: 60,0                    | 1: 87,0           |
| 0,0                        | 0,0                 | 40                 | 4   | +                                | 0,0                        | 0,0               |
| 0,0                        | 0,0                 | 20                 | 6   | ++                               | 1: 3,2                     | 1: 9,0            |
| 0,0                        | 0,0                 | 60                 | 2   | +                                | 1: 4,0                     | 0,0               |
| 0,0                        | 0,0                 | 40                 | 4   | ++                               | 1: 4,0                     | 0,0               |
| 0,0                        | 1: 2,0              | 40                 | 2   | +                                | 1: 7,2                     | 1: 44,0           |
| 1: 68,0                    | 1: 160,0            | 0                  | 8   | +++                              | 1: 96,0                    | 1: 1200           |
| 1: 142,0                   | 1: 288,0            | 0                  | 10  | ++++                             | 1: 80,0                    | 1: 136,0          |
| 1: 138,0                   | 1: 350,0            | 0                  | 10  | ++++                             | 1: 96,0                    | 1: 288,0          |
| 1: 157,0                   | 1: 554,0            | 0                  | —   | —                                | —                          | —                 |
| - 0,0                      | 0,0                 | 90                 | 1   | +                                | 0,0                        | 0,0               |
| 1: 4,0                     | 0,0                 | 40                 | 3   | ++                               | 1: 2,0                     | 0,0               |
| 1: 2,6                     | 1: 4,7              | 0                  | 7   | ++                               | 1: 15,0                    | 1: 37,0           |
| 1: 6,0                     | 1: 10,0             | —                  | —   | —                                | —                          | —                 |
| 0,0                        | 0,0                 | 40                 | 2   | ++                               | 1: 3,0                     | 0,0               |
| 1: 7,0                     | 7,0                 | 0                  | 6   | ++                               | 1: 17,0                    | 1: 12,0           |
| 1: 10,0                    | 1: 19,0             | 0                  | 6   | +++                              | 1: 4,4                     | 1: 56,0           |
| 1: 9,0                     | 0,0                 | 0                  | 2   | ++                               | 1: 18,0                    | 1: 68,0           |
| 1: 11,2                    | 1: 4,2              | 0                  | 6   | ++                               | 1: 18,0                    | 1: 40,7           |
| 1: 24,0                    | 1: 12,8             | 0                  | 7   | +++                              | 1: 47,0                    | 1: 96,0           |
| 1: 2,0                     | 0,0                 | 80                 | 2   | ++                               | 1: 8,0                     | 1: 14,0           |
| 1: 2,0                     | 0,0                 | 30                 | 3   | ++                               | 1: 10,1                    | 1: 28,4           |
| 1: 12,3                    | 1: 7,5              | 0                  | 9   | ++                               | 1: 9,0                     | 1: 19,0           |
| 1: 28,0                    | 1: 37,7             | —                  | —   | —                                | —                          | —                 |

при лечении мышей, зараженных одной смертельной дозой вируса гриппа А /Бетезда/  $H_3N_2$ , установлен защитный эффект, о чем свидетельствуют 100%-е выживание, общее состояние животных, а также отсутствие изменений в легочной ткани. Что же касается амитозина и суммы алкалоидов, то их профилактическое действие выражено степенью достоверности в 99 и 95 %. По мере увеличения инфицирующей дозы возбудителя выраженност активности препаратов падает. Однако отмечена разница в степени интенсивности пневмоний у леченых и нелеченых мышей. Сравнительное изучение действия препаратов по отношению к другому штамму вируса гриппа — А /Англия/  $H_3N_2$  — показало (см. табл. 37), что в этих условиях опыта хелидонинтиофосфамид, амитозин и сумма алкалоидов проявляют антигриппозную активность при инфицирующей

Таблица 40. Антивирусное действие препаратов чистотела при гриппе

| Группа животных  | А/Бетезда/H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> |   |   |       |
|------------------|---|---|---|-------|
|                  | Количество инфекционных доз ви-<br>руса | Доза препа-<br>рата и коли-<br>чество вве-<br>дений | Средняя продол-<br>жительность<br>жизни мышей,<br>дни ( $M \pm m$ ) | P     |
| Контроль         | 1000                                    | Растворитель  | 2,75±0,15   | —     |
|                  | 100                                     | »   | 3,88±0,25   | —     |
|                  | 10                                      | »   | 3,6±0,18  | —     |
|                  | 1                                       | »   | 4,4±0,18  | —     |
| Амитозин         | 100                                     | 0,5 мг×5  | 6,2±2,3   | 0,2   |
|                  | 10                                      | »   | 7,0±1,22  | 0,005 |
|                  | 1                                       | »   | 12,5±1,35   | 0,01  |
| Сумма алкалоидов | 1000                                    | 0,3 мг×5  | 7,2±1,76  | 0,05  |
|                  | 100                                     | »   | 6,1±1,26  | 0,1   |
|                  | 1                                       | »   | 8,5±1,34  | 0,05  |

дозе 1 ЛД<sub>100</sub> с вероятностью разницы по отношению к контрольным животным в 99,9 % (т. е.  $P < 0,001$ ). В данном случае активность препаратов также зависела от дозы вириуса, с помощью которой воспроизводили модель. Установлено снижение количества пневмоний и их интенсивности под влиянием лечения по сравнению с нелеченными мышами, где была отмечена характерная сливная гриппозная пневмония. Диагноз подтверждается вирусологически — методом пассажей легочной супензии на куриных эмбрионах и в РГА (табл. 38, 39). Как видно из приведенных данных, в 100 % случаев из легких контрольных мышей выделен вириус в высоких титрах (после пассажа *in ovo*), а у мышей, подлежащих химиотерапии, не удалось выделить во всех случаях вириус гриппа методом пассажей. Снижение титров в РГА с легочной супензией леченых мышей также свидетельствует о торможении репродукции вириуса под влиянием исследуемых препаратов.

С целью установления терапевтического действия тиофосфамидных производных алкалоидов чистотела была проведена серия спытов с использованием препаратов через день от момента заражения. Получены результаты, подобные описанным выше, но при этом наблюдалась тенденция к снижению активности применяемых в эксперименте веществ. Последнее обстоятельство дает основание считать, что активность зависит от времени начала лечения — раннее начало лечения дает более выраженный эффект (табл. 40).

Совместно с кафедрой птицеводства и болезней птиц Московской ветеринарной академии проведено изучение

позной пневмонии мышей

A/Англия/42/72 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>

| Количество инфекционных доз вируса | Доза препарата (курсовая) | Средняя продолжительность жизни мышей, дни ( $M \pm m$ ) | P     |
|------------------------------------|---------------------------|--|-------|
| 100                                | Растворитель              | 3,2±0,2  | —     |
| 10                                 | »                         | 3,8±0,3  | —     |
| 1                                  | »                         | 4,5±0,15   | —     |
| 100                                | 0,5 мг×5                  | 6,2±1,16   | 0,05  |
| 10                                 | »                         | 8,2±1,08   | 0,01  |
| 1                                  | »                         | 13,5±0,28  | 0,001 |
| 100                                | 0,3 мг×5                  | 7,0±0,91   | 0,01  |
| 10                                 | 0,3 мг×5                  | 7,2±0,99   | 0,02  |
| 1                                  | »                         | 12,5±0,64  | 0,001 |

противовирусной активности препарата амитозина на модели вируса инфекционного ларинготрахеита птиц (ИЛТ).

Использованы куриные эмбрионы 9—10-дневной инкубации, которых заражали вакциным вирусом ИЛТ, штамм ЦНИИПП в дозе 100 ЭИД<sub>50</sub>. Эмбрионы заражали вирусом одновременно с препаратом без предварительного их контакта и после 30-минутного контакта вируса с препаратом при Т +6 °С. Контрольными группами служили зародыши, которым вводили либо только вирус инфекционного ларинготрахеита, либо только препарат амитозин, либо только растворитель. Установлен противовирусный эффект.

Исходя из приведенных данных, следует отметить, что хелидонинтиофосфамид, а также амитозин и сумма алкалоидов вызывает интерес как препараты с противовирусным действием. Представляется целесообразным продолжить изучение их действия, применительно к различным моделям вирусных инфекций с целью установления спектра терапевтического действия и расширения ассортимента противовирусных средств.

### 5.7. ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА АМИТОЗИН

Амитозин, являясь производным суммы алкалоидов чистотела большого и тиофосфамида, обладает выраженной противоопухолевой активностью при слабо выраженных побочных явлениях. Наряду с этим препарат имеет ряд характерных особенностей фармакологического действия:

возбуждающее ЦНС, антигистаминное, папавериноподобное, местноанестезирующее и куареподобное. Указанные свойства препарата обусловлены алкалоидной частью его молекулы. Из побочных явлений препарата установлено нарушение проводимости импульсов по проводящей системе на изолированном сердце лягушки. Последнее явление связано с изохинолиновой структурой алкалоидов чистотела. Таким образом, в механизме фармакологического действия амитозина преобладают проявления, обусловленные алкалоидной частью его молекулы. В связи с возникновением некротических изменений при внутри- и подкожном введении препарата рекомендуется только внутримышечное и внутривенное его применение, а также: наружно — в форме мази, ректально — в свечах.

Результаты изучения особенностей влияния амитозина на опухоль и пораженный ею организм свидетельствуют об изменении интимных механизмов клеточного метаболизма опухоли под влиянием препарата. Эти изменения приводят к гибели большинства опухолевых клеток, однако не исключена возможность дифференциации части из них. С помощью биохимического и флюоресцентного анализа подтверждены имеющиеся экспериментальные данные о значительном тропизме препарата к опухолевой ткани [129, 136].

В процессе лечения у животных отмечалось постепенное повышение показателей реактивности организма.

Наличие собственной флуоресценции способствует изучению фармакодинамики препарата с ее визуализацией, что особенно ценно при определении степени метастазирования в момент операции.

Учитывая наличие у препарата характерного для него спектра действия на экспериментальные опухоли, отличающегося от тиофосфамида, при клиническом изучении целесообразно определить эффективность амитозина как у больных с чувствительными к тиофосфамиду опухолями, так и с резистентными. Особый интерес представляют наблюдения при возникшей к тиофосфамиду резистентности опухолей, осложненной лекопенией. Кроме того, целесообразно также изучение больных с доброкачественными опухолями (полипы и папилломы, аденомы и т. д.).

Перспективным является исследование амитозина на различных моделях вирусной и бактериальной этиологии. Материалы экспериментального изучения биологической активности амитозина послужили основой для рекомендации проведения клинических испытаний его эффективности у больных злокачественными опухолями.

## 5.8. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА

При изучении противоопухолевой активности тиофосфамидных производных отдельных алкалоидов чистотела (хелидонин, сангвинарин, берберин) оказалось, что наиболее перспективным из них является продукт алкилирования берберина, имеющий четко выраженный широкий спектр терапевтического действия.

В результате первичного отбора препаратов хелидонина и продуктов его алкилирования тиофосфамидом на экспериментальных опухолях мышей установлено отсутствие специфической активности хелидонина при 10 ежедневных инъекциях в максимально переносимых дозах на саркому Крокера [180], карциному Эрлиха (солидные варианты) и лимфосаркому ЛИО-1.

Ди-три-производные хелидонина с тиофосфамидом оказали незначительное противоопухолевое действие на карциному мышей Эрлиха. Процент торможения роста равен 16,7 и 24,15 при отсутствии статистической достоверности.

Несколько выше противоопухолевая активность препаратов сангвинарина. Алкалоид сангвинарин в максимально переносимой разовой дозе 10 мг/кг при пяти введениях совершенно не угнетал рост карциномы Герена и лишь на 10,4 и 24,3 % вызвал угнетение роста карциномы крыс ОЯ и гепатомы РС-1. В то же время ди-производный продукт его алкилирования тиофосфамидом в адекватных дозах вызвал значительное угнетение роста этих опухолей крыс при отсутствии угнетающего действия на кроветворение. Процент торможения роста гепатомы РС-1 достигает 96,2, а карциномы яичников ОЯ — 54. При этом отмечены характерные для алкалоидэтилениминов изменения структуры опухолей.

Алкилированный тиофосфамидом берберин (берберин-тиофосфамид-трибетамид) оказался активным и перспективным противоопухолевым препаратом с широким спектром действия.

**5.8.1. Токсичность трибетамида.** Для этого препарата были установлены видовые отличия в токсичности. Так,  $LD_{50}$  его при однократном внутрибрюшинном введении крысам составляет 300 мг/кг, а хомякам 130 мг/кг. Наиболее токсичен берберин-тиофосфамид для лягушек —  $LD_{50}$  равна 26,5 мг/кг, что совпадает с наиболее выраженной токсичностью для этих животных и продукта взаимодействия.

Таблица 41. Острая токсичность трибетамида и веществ, использованных при его получении

| Препарат          | Вид животного                       | Путь введения | ЛД, мг/кг                |       |       | Срок гибели                |
|-------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------|-------|-------|----------------------------|
|                   |                                     |               | 50 ( $m \pm n$ )         | 10    | 90    |                            |
| Трибетамид        | Крысы                               | в/б           | 300,0<br>(238,7 ± 377,0) | 165,0 | 490,0 | 30—40 мин —<br>5—7—24—48 ч |
|                   | Мыши                                | в/б           | 148,0<br>(115,5 ± 175,0) | 110,0 | 190,0 | 20—45 мин —<br>2—3—24 ч    |
|                   | Хомяки                              | в/б           | 130,0<br>(78,0 ± 202,8)  | 61,0  | 320,0 | 15—35 мин —<br>1, 5—4—24 ч |
|                   | Мыши                                | в/м           | 320,0<br>(232,0 ± 141,6) | 165,0 | 700,0 | 24—48—72 ч                 |
|                   | Лягушки спинной лимфатический мешок |               | 26,5<br>(18,8 ± 37,5)    | 15,0  | 48,0  | 2—3 ч 2—2—<br>5 сут        |
| Сульфат берберина | Мыши                                | в/б           | 28,0<br>(24,3 ± 32,2)    | 20,0  | 39,0  | 20—45 мин<br>1—5—24—48 ч   |
|                   | Крысы                               | в/б           | 44,0<br>(36,0 ± 53,8)    | 34,0  | 60,0  | 25—40 мин<br>24—48 ч       |
| Тиофосфамид       | »                                   | в/б           | 11,5<br>(6,76 ± 19,55)   | 6,5   | 21,0  | 45 мин<br>1—5—24—48 ч      |

вия суммы алкалоидов чистотела с тиофосфамидом (табл. 41).

Проявления острого токсического действия препарата у различных видов животных однотипны и выражались симптомами, характерными для острого отравления природными и модифицированными соединениями берберина.

В результате изучения острой токсичности трибетамида на собаках установлена зависимость продолжительности жизни животных от доз. Однократное внутрибрюшинное введение 1000 мг/кг привело к резкому угнетению животного, падению кровяного давления, брадикардии, нарушению ритма и снижению частоты дыхания. Через 3,5 ч наступила смерть от остановки дыхания. При введении 500 мг/кг гибель наступала через 3—5 ч после инъекции, 250 мг/кг — через 48 ч. Однократное введение препарата в дозе 125 мг/кг не вызывало существенных изменений состояния животного в течение всего двухмесячного срока наблюдений. Значительных колебаний в составе периферической крови собак спустя 24 ч после введения смертельных доз препарата не наблюдалось, однако отмечена тенденция к увеличению количества лейкоцитов.

Патоморфологическим исследованием внутренних орга-

нов животных, погибших от летальных доз, обнаружены дистрофические изменения в печени, почках, сердце и легких. В печени нарушается четкость структуры, наблюдаются дегенеративные изменения протоплазмы и ядер клеток. В почках наблюдаются явления белковой дистрофии эпителия канальцев.

Влияние длительного введения трибетамида изучено на крысах и морских свинках. После десятикратного ежедневного введения его крысам в дозе 30 мг/кг отклонений показателей периферической крови, веса животных и внутренних органов не выявлено.  $ЛД_{50}$  при хроническом введении составляет для крыс 90 мг/кг. Морским свинкам трибетамид вводился на протяжении 10 дней внутрибрюшно в дозах 50 и 80 мг/кг.

Фармакологические эффекты трибетамида напоминают уже описанные при изучении амитозина.

Полный анализ периферической крови делали в начале опыта, после 5 и 10 инъекций препарата, а также спустя 10 дней после окончания курса. Подсчет миелограмм и гистологическое исследование костного мозга и селезенки проводились в конце курса лечения и через 10 дней после прекращения введений препарата.

Результаты исследования периферической крови свидетельствуют о том, что значительных изменений показателей под влиянием трибетамида не происходит. Так, наблюдается увеличение количества тромбоцитов через 10 дней после курса введений препарата (в разовой дозе 50 мг/кг) до  $162,140 \pm 3,640$  при исходном значении этого показателя  $123,3 \pm 12,8$ . После 5 инъекций препарата в разовой дозе 50 мг/кг наблюдался лейкоцитоз, а также увеличение процентного содержания палочкоядерных лейкоцитов. Подобный сдвиг лейкоцитарной формулы влево отмечался также при введении препарата в дозе 80 кг/кг во все сроки наблюдения. Лейкопенического эффекта, характерного для воздействия существующих противоопухолевых препаратов, в наших опытах не обнаружено [34, 42, 68, 174].

Подсчет миелограмм подопытных животных показал, что введение препарата сопровождается увеличением числа нейтрофильных миелоцитов. Определенной закономерности в колебаниях других показателей не наблюдалось. Однако через 10 дней после окончания курса введений препарата в обеих дозах показатели миелограммы нормализовались.

Парциальный анализ миелограмм выявил, что достоверных изменений функционального состояния костного

мозга при воздействии трибетамида в различных дозах не наблюдается.

Микроскопический анализ не обнаружил признаков деструкции костного мозга при курсовом воздействии исследуемого препарата. Гистологическое исследование декальцинированных препаратов костного мозга из трубчатых костей бедра подопытных животных показало отсутствие морфологических признаков гипо- и апластического состояний костного мозга, характерного для действия алкилирующих агентов.

При микроскопическом исследовании селезенки животных, получавших трибетамид, выявлена нормальная структура этого органа с четко сформированными фолликулами, без признаков деструкции элементов красной и белой пульпы. Отмечается только более выраженный гемосидоз селезенки у животных, подвергшихся воздействию исследуемого препарата.

В результате проведения комплексного исследования процесса воздействия трибетамида на кроветворные органы интактных животных установлено отсутствие непосредственного цитопатогенного действия исследуемого препарата на клеточные элементы кроветворной системы, присущего большинству современных противоопухолевых средств.

Для углубленного изучения процесса воздействия на костный мозг трибетамида был использован люминесцентно-микроскопический метод с применением тушителя флуоресценции неповрежденных клеток [17, 18, 106, 107]. Обнаружена характерная микроскопическая картина клеток костного мозга интактных животных в суправительно флуорохромированных мазках (без применения тушителя). Ядра большинства клеток флуоресцируют в зеленых тонах, а цитоплазма — в зеленых, красных и оранжевых. В миелобластах на фоне зеленого ядра выявляются оранжевые ядрышки и оранжевая цитоплазма. Цитоплазма промиелоцитов содержит грубую оранжевую зернистость. У нейтрофильных миелоцитов в цитоплазме на тусклом зеленом фоне оранжевая зернистость, ядра клеток зеленые. Эозинофильные миелоциты содержат зеленое ядро и тускло-зеленую цитоплазму с крупной оранжевой зернистостью. Проэритробlastы имеют ярко-зеленое ядро, оранжевые ядрышки и красную цитоплазму. По мере созревания клетки эритроидного ростка теряют ядрышки, ядро приобретает все более тусклое свечение, переходящее в оранжевые тона. Мегакариоциты содержат желто-зеленое ядро и тускло-зеленую цитоплазму. Добавление к флуорохрому

Таблица 42. Выраженность и продолжительность эффекта однократного введения берберин-тиофосфамида при саркоме-37 мышей

| Доза препарата | Масса опухоли (мг) и процент торможения их роста в динамике после инъекций препарата, ч |                                   |                                  |                                   |
|----------------|---|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                | 24  | 72                                | 120                              | 168                               |
| Контроль       | 105±17  | 160±24                            | 180±25                           | 216±29,8                          |
| 148            | 52±4,0<br>54 %<br><i>P</i> <0,02  | 77±7,6<br>61 %<br><i>P</i> <0,02  | 135±19<br>27 %<br><i>P</i> <0,5  | 173±26,5<br>20 %<br><i>P</i> <0,5 |
| 74             | 65±7,1<br>40 %<br><i>P</i> <0,05  | 110±1,3<br>32 %<br><i>P</i> <0,05 | 114±25<br>38 %<br><i>P</i> <0,05 | 189±21,0<br>11 %<br><i>P</i> <0,5 |
| 24,5           | 77,5±15<br>28 %<br><i>P</i> <0,5  | 97±13<br>40 %<br><i>P</i> <0,05   | 155±16<br>14 %<br><i>P</i> <0,5  | 179±32<br>18 %<br><i>P</i> <0,5   |

конго красного приводит к исчезновению описанной картины и под люминесцентным микроскопом видны лишь очень тускло светящиеся зеленым светом ядра клеток.

В наших опытах в качестве одного из контролей использована люминесцентно-микроскопическая картина костного мозга животных, наблюдаемая через 6 ч после однократного внутрибрюшинного введения сарколизина в дозе 30 мг/кг и тиофосфамида в дозе 10 мг/кг. При этом четко выявлялись характерные после воздействия алкилирующих веществ микронекротические очаги и отдельные дегенеративно измененные клетки в костном мозге животных, получавших алкилирующие препараты.

После введения трибетамида внутрибрюшинно в дозе 120 мг/кг, что составляет  $1/2$  ЛД<sub>50</sub>, проведено сравнительное флуорохромирование мазков костного мозга с последующим исследованием через 3, 6, 12, 24 и 48 ч спустя. После однократного введения препарата микронекротические очаги в костном мозге животных не выявлялись. В этой связи исследовали мазки костного мозга животных после курсового применения трибетамида в дозе 80 мг/кг. Флуорохромированные микроскопические препараты изготавливались в разные сроки (3, 6 и 12 ч) после последнего введения препаратов. Однако и при такой схеме опыта микронекротические очаги в костном мозге не были обнаружены.

**5.8.2. Антибластический эффект трибетамида.** Противоопухолевая активность берберин-тиофосфамида более выражена, чем у составляющих его компонентов. Препарат полностью излечивает асцитную форму гемоцитоблас-

Таблица 43. Противоопухолевое действие разных доз берберин-тиофосфамида при опухолях крыс

| Штамм опухоли                             | Доза, мг/кг |               | Количе-<br>ство<br>инъекций | Процент<br>торможе-<br>ния роста<br>опухолей | Количест-<br>во рассо-<br>савшихся<br>опухолей,<br>% |
|---|-------------|---------------|-----------------------------|--|--|
|   | разовая     | курсо-<br>вая |                             |  |  |
| Гемоцитобластоз Швеца<br>(солидная форма) | 75          | 75            | 1                           | 100  | 100  |
| Гемоцитобластоз Швеца<br>(асцитная форма) | 25          | 125           | 5                           | 100  | 100  |
| Саркома-45                                | 50          | 500           | 10                          | 100  | 100  |
| Карцинома Герена                          | 25          | 350           | 14                          | 95,4   | —  |
| Карциносаркома Уокера                     | 40          | 200           | 5                           | 97,1   | 10   |
| Гепатома PC-1                             | 40          | 400           | 10                          | 83   | —  |

тоза Швеца у крыс, на 95,4 и 97,1 % тормозит рост таких опухолей крыс, как карцинома Генера и карциносаркома Уокера, а также на 83 % гепатому PC-1. Эффективен он и при опухолях мышей. Процент торможения при лимфосаркоме ЛИО-1 достигает 93,24, саркоме 180—91,42, меланоме Гардинг—Пасси — 69,64, солидном и асцитном варианте саркомы 37 — 44,2 и 44,7. Не действует только на карциному мышей Эрлиха (табл. 42—44).

При этом заметного угнетения кроветворения у подопытных животных не наблюдается. Выраженность эффекта зависит от доз препарата (табл. 45, 46).

Таблица 44. Спектр противоопухолевого действия берберин-тиофосфамида при опухолях мышей (разовая доза 80 мг/кг)

| Штамм опухоли                       | Курсовая<br>доза,<br>мг/кг | Количе-<br>ство<br>инъекций | Процент<br>торможе-<br>ния роста<br>опухолей | Количест-<br>во рассо-<br>савшихся<br>опухолей |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|--|
| Лимфосаркома ЛИО-1                  | 800                        | 10                          | 93,24<br>$P < 0,001$                         | 14   |
| Саркома 180 (солидная форма)        | 800                        | 10                          | 91,42<br>$P < 0,001$                         | 6  |
| Меланома Гардинг — Пасси            | 800                        | 10                          | 69,64<br>$P < 0,01$                          | —  |
| Саркома 37 (солидная форма)         | 800                        | 10                          | 44,2<br>$P < 0,05$                           | —  |
| Саркома 37 (асцитный вариант)       | 400                        | 5                           | 44,7<br>$P < 0,1$                            | —  |
| Карцинома Эрлиха (солидная форма)   | 800                        | 10                          | 0  | —  |
| Карцинома Эрлиха (асцитный вариант) | 400                        | 5                           | 11,8   | —  |

Таблица 45. Эффективность берберин-тиофосфамида при лимфосаркоте мышей ЛИО-1 в зависимости от доз ( $P < 0,001$ )

| Вариант опыта       | Доза, мг/кг |          | Количество инъекций | Терапевтический эффект |                                  |                      |
|---------------------|-------------|----------|---------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                     | разовая     | курсовая |                     | масса опухоли, г       | Процент торможения роста опухоли | Индекс эффективности |
| Контроль            | —           | —        | —                   | 1,57±0,14              | —                                | —                    |
| Введение препаратов | 25          | 250      | 10                  | 0,40±0,11              | 74,52                            | 3,92                 |
|                     | 50          | 450      | 9                   | 0,40±0,067             | 74,52                            | 3,92                 |
|                     | 70          | 630      | 9                   | 0,32±0,1               | 79,61                            | 4,90                 |
|                     | 80          | 800      | 10                  | 0,106±0,036            | 93,24                            | 14,81                |

При изучении сравнительной эффективности трибетамида и веществ, использованных при его получении, установлены явные преимущества этого нового фитохимического препарата. Влияние длительного введения трибетамида на организм изучалось также на крысах-опухоленосителях с перевиваемым слизистым раком РС-1.

Введение препаратов (трибетамид в дозах 50 и 80 мг/кг, тиофосфамид в дозе 3 мг/кг) начинали на 21-й день после инокуляции опухолей. Химиотерапевтический курс состоял из 10 ежедневных внутрибрюшинных инъекций.

Таблица 46. Влияние берберин-тиофосфамида на некоторые показатели кроветворной системы

| Вариант опыта             | Доза, мг/кг |          | Показатель периферической крови |                               | Относительная масса селезенки, % |
|---------------------------|-------------|----------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                           | разовая     | курсовая | лейкоциты, тыс.                 | эритроциты, млн.              |                                  |
| Интактные мыши            | —           | —        | 19,3±1,2                        | 6,53±0,821                    | 0,78±0,07                        |
| <i>Лимфосаркома ЛИО-1</i> |             |          |                                 |                               |                                  |
| Контроль                  | —           | —        | 24,8±1,497<br><i>P&lt;0,001</i> | 7,5±0,457<br><i>F&lt;0,5</i>  | 1,45±0,13<br><i>P&lt;0,001</i>   |
| Введение препарата        | 25          | 250      | 17,25±1,497<br><i>P&lt;0,01</i> | 7,5±0,457<br><i>P&lt;0,5</i>  | 0,96±0,069<br><i>P&lt;0,01</i>   |
|                           | 50          | 450      | 10,4±1,153<br><i>P&lt;0,001</i> | 6,8±0,148<br><i>P&lt;0,5</i>  | 0,88±0,12<br><i>P&lt;0,01</i>    |
|                           | 70          | 630      | 4,25±1,855<br><i>P&lt;0,001</i> | 6,8±0,35<br><i>P&lt;0,5</i>   | 0,98±0,14<br><i>P&lt;0,02</i>    |
|                           | 80          | 800      | 5,95±0,033<br><i>P&lt;0,001</i> | 6,0±0,241<br><i>P&lt;0,05</i> | 0,42±0,05<br><i>P&lt;0,001</i>   |

Таблица 47. Противоопухолевая активность берберин-тиофосфамида и составляющих его веществ при экспериментальных опухолях мышей и крыс

| Штамм опухоли  | Вариант опыта        | Доза, мг/кг |          | Количество инъекций | Терапевтический эффект           |                                  |                      |
|----------------|----------------------|-------------|----------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                |                      | разовая     | курсовая |                     | масса опухоли, г                 | Процент торможения роста опухоли | Индекс эффективности |
| Лимфосаркома   | Контроль             | —           | —        | —                   | 1,57±0,14                        | —                                | —                    |
|                | Берберин-тиофосфамид | 80          | 800      | 10                  | 0,106±0,031<br><i>P&lt;0,001</i> | 93,24                            | 14,8                 |
| ЛИО-1          | Тиофосфамид          | 2           | 20       | 10                  | 0,33±0,049<br><i>P&lt;0,001</i>  | 78,99                            | 4,76                 |
|                | Берберин             | 5           | 50       | 10                  | 0,56±0,009                       | 64,33                            | 2,8                  |
| Эритромиелоз   | Контроль             | —           | —        | —                   | 5,8±0,6                          | —                                | —                    |
|                | Берберин-тиофосфамид | 75          | 375      | 5                   | Полное рассасывание              | 100                              | —                    |
| Солидная форма | Тиофосфамид          | 3           | 15       | 5                   | 0,47±0,1<br><i>P&lt;0,001</i>    | 91,9                             | 12,3                 |
|                | Берберин             | 8           | 40       | 5                   | 11,35±3,5                        | 0                                | —                    |

Исследование периферической крови проводилось накануне курса введений, после 5 и 10 инъекций, а также через 10 дней после прекращения введений препаратов. Гистологическое исследование костного мозга грудины и количественный подсчет миелокариоцитов в 1 мм<sup>3</sup> осуществлялись после курса введений препаратов и через 10 дней после окончания введений. Оценка противоопухолевого действия производилась в то же время.

Данные о противоопухолевой активности и влиянии препаратов на содержание миелокариоцитов в 1 мм<sup>3</sup> костного мозга приведены в таблицах 47, 48.

Определенная зависимость между противоопухолевым действием и содержанием миелокариоцитов в костном мозге не отмечена. После окончания курса введений трибетамида наблюдается незначительная миелокариоцитопения, однако после курса тиофосфамида снижение количества миелокарцинитов выражено в более значительной степени и их содержание достигает лишь 33 % исходного.

В последующие 10 дней после прекращения курса введений препаратов наблюдается выраженное последействие на опухолевый процесс, что выражается в увеличении процента торможения роста опухолей. Кроме того, отмечается

Таблица 48. Противоопухолевая активность трибетамида и тиофосфамида при гепатоме крыс РС-1 и их влияние на содержание миелокариоцитов в костном мозге

| Показатель, мг/кг | 10 инъекций                      |                                    | Через 10 дней после курса        |                                     |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                   | Процент торможения роста опухоли | количество миелокариоцитов         | Процент торможения роста опухоли | Количество миелокариоцитов          |
| Контроль          | —                                | 1 287 000±116 000                  | —                                | 1 087 000±85 000                    |
| Трибетамид 50     | 74,2                             | 880 000±63 000<br><i>P</i> <0,05   | 94                               | 1 654 000±150 000<br><i>P</i> <0,05 |
| Трибетамид 80     | 79,3                             | 1 014 500±235 000<br><i>P</i> 0,25 | 83                               | 1 304 500±107 500<br><i>P</i> 0,25  |
| Тиофосфамид 3     | 74,2                             | 433 750±139 000<br><i>P</i> <0,01  | 84                               | 1 527 000±112 000<br><i>P</i> <0,05 |

увеличение содержания миелокариоцитов в костном мозге, особенно в тех группах, где оно было значительно снижено к моменту окончания курса введений.

Динамика количественных показателей периферической крови в процессе лечения трибетамидом свидетельствует о значительном влиянии препарата в дозе 50 мг/кг на качественный состав форменных элементов крови. Наблюдаемые изменения находятся в пределах физиологической нормы. При применении препарата в дозе 80 мг/кг уже после пяти инъекций отмечается незначительная анемия, сопровождающаяся реакцией раздражения эритроцитного ростка костного мозга, что выражается в увеличении количества ретикулоцитов. Кроме того, препарат к концу курса введений вызывает некоторую лейкопению, достигающую  $13120\pm2970$  за счет уменьшения абсолютного количества лимфоцитов. Тем не менее по истечении десятидневного срока после окончания курса введений указанные показатели нормализуются.

При гистологическом исследовании декальцинированных препаратов грудины контрольных животных костный мозг содержит небольшое количество жира (около 20%).

Хорошо развит мегакариоцитный аппарат. На большом увеличении клеточные элементы дифференцируются с трудом. При введении трибетамида отмечается незначительное увеличение содержания жира и некоторое уменьшение количества ядросодержащих клеток в костном мозге. После курсового введения тиофосфамида наблюдается значительно выраженная гипоплазия костного мозга. Ретикулярная стroma заполнена большим количеством эритроцитов.

Через 10 дней после прекращения введений трибетамида наблюдается нормальная структура костного мозга с тенденцией к гиперплазии миелоидного роста, что подтверждается также увеличением количества миелокарицитов при прямом подсчете. После 10-дневного курса тиофосфамида отмечаются значительное жировое перерождение и гипоплазия костного мозга, т. е. к наблюдаемому сроку не восстанавливается полная морфология этого органа.

Таким образом, алкалоидэтиленимины не угнетают кроветворение у интактных животных и в то же время вызывают преходящую лейкопению и миелокарцитопению у опухоленосителей. Последнее явление может быть связано с активацией препарата в опухоли и утечкой их активной формы в кровяное русло, что приводит к обычным для алкилирующих агентов побочным эффектам.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что препарат трибетамид выгодно отличается от алкилирующих агентов и антимитотических веществ по своему действию на пролиферирующие нормальные ткани, не вызывая, в частности, микронекротических очагов, т. е. не воздействуя непосредственно на нуклеопротеиды костномозговых клеток. Это позволяет сделать предположение о существовании их в кровяном русле в неактивной форме, не допускающей к протеканию реакций непосредственного алкилирования субстратов быстро регенерирующих нормальных тканей. В то же время трибетамид обладает выраженной противоопухолевой активностью, что наводит на мысль о его, по всей вероятности, энзимной активности опухолевой тканью с высвобождением реакционноспособных групп, вступающих в реакции переалкилирования, так как морфологические и гистохимические проявления воздействия этих препаратов на опухоль напоминают эффект алкилирующих веществ.

Учитывая возможность образования комплексов берберина с носителем наследственной информации клетки ДНК, не исключен и механизм прямого действия продукта его алкилирования на ДНК со всеми вытекающими отсюда для раковых клеток последствиями.

Наличие яркой собственной флюoresценции берберина и его производных открывает путь для углубленного изучения этого явления.

В связи с незначительной токсичностью, широтой и выраженностю противоопухолевого действия с характерным спектром антибластической активности, а также отсутствием устойчивости опухолей и рецидивов после химиотерапии берберин-тиофосфамид (трибетамид) заслуживает

тщательного клинического изучения у больных злокачественными опухолями и лейкозами. В первую очередь такое изучение целесообразно провести у больных с опухолями печени, желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта и мышечной ткани, учитывая известный тропизм алкалоида берберина к этим органам.

Приведенные в этом разделе данные свидетельствуют о перспективности широкого клинического изучения полученных и изученных нами модифицированных алкалоидов чистотела. Необходимы также дальнейшие глубокие исследования продуктов модификаций остальных алкалоидов чистотела, однако эти работы затруднены отсутствием необходимых количеств чистых алкалоидов. Такая задача может быть решена при объединении усилий исследователей, работающих с алкалоидами чистотела в разных учреждениях нашей страны и за рубежом (Польша, Чехо-Словакия, ФРГ, Болгария, Япония и др.).

## 5.9. ВОЗМОЖНЫЕ КАНЦЕРОГЕННЫЕ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ ЧИСТОТЕЛА

Проводилось изучение мутагенной активности суммы алкалоидов чистотела и ее тиофосфамидного производного амитозина, а также алкалоида берберина и продукта его модификации — трибетамида на клетках костного мозга мышей. В сравнительных опытах использован тиофосфамид. В качестве контроля вводился растворитель. Установлено выраженное мутагенное действие терапевтических и токсических доз тиофосфамида при полном отсутствии такового в условиях введения растворителя. Препараты суммы алкалоидов — чистотела и их тиофосфамидные производные в терапевтических дозах мутагенной активностью не обладают. При токсических и субтоксических дозах этих веществ отмечено некоторое увеличение хромосомных aberrаций.

Следует отметить резкое снижение мутагенной активности у тиофосфамидных производных даже таких известных мутагенов растительного происхождения, как колхицин и кохамин.

Все изучаемые препараты не обладали канцерогенным и тератогенным действием в опытах на мышах и крысах в условиях длительного введения.

Таким образом, препараты алкалоидов чистотела и их тиофосфамидные производные не проявляют выраженного мутагенного, онкогенного и тератогенного действия, что облегчает организацию их клинического изучения.

## Глава 6

### ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ПРЕПАРАТОВ ЧИСТОТЕЛА

#### 6.1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМИТОЗИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ИНФЕКЦИОННОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА

Амитозин перспективен при всех заболеваниях и состояниях, сопровождающихся разрастанием соединительной ткани и нарушением иммунной системы.

Врач-терапевт Львовской областной клинической больницы О. С. Абрагамович разработал в 1966 г. методику комплексного лечения амитозином этого тяжелого недуга. Лечение основано на специфике изменений синовиальной оболочки суставов при инфекционном неспецифическом эволютивном полиартрите.

Основные проявления инфекционного полиартрита [ИП] — воспалительные изменения в суставах, которые в отличие от классического хронического воспаления, характеризуются длительностью течения и способностью к «самоподдержанию». Процессы в синовиальной оболочке имеют все характерные черты иммунологического воспаления, на что указывают присутствие в ней иммунных гамма-глобулинов 7 и 19, утилизация комплемента, а также наличие лимфо-плазмоцитарных инфильтратов.

Морфологически воспалительные изменения синовиальной оболочки при ИП представляют собой гиперпластический процесс, в результате которого образуются ветвящиеся ворсинчатые выросты, причем ткань ворсин резко васкуляризована и инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками, образующими по ходу сосудов лимфоидные и плазмоклеточные инфильтраты типа фолликулов.

Гамма-глобулины — нормальные и патологические (иммуногаммаглобулины типа ревматоидного фактора) выражаются только клетками лимфоидной ткани (плазматическими), поэтому естественно, что наличие их в изобилии в синовиальной оболочке пораженных суставов при ИП является источником стойкого прогрессивного образования патологических иммуноглобулинов, а ее удаление

хирургическим путем (синовектомия) или консервативным с применением антибластических (цитостатических) препаратов вполне оправдано и научно обосновано.

Одним из доказательств правильности такого суждения и применения амитозина при ИП является опыт отечественных и зарубежных исследователей, которые в ряде случаев после тотального удаления патологически измененной синовиальной оболочки (с наличием в ней обильной плазмоклеточной инфильтрации и депонированием в ней ревматоидного фактора) добились значительного улучшения течения заболевания в целом и даже выздоровления, в то время как применение местной и общей кортико-стероидной терапии приводило лишь к снижению остроты воспалительных явлений в пораженном суставе.

Хирурги, основываясь на этом, предлагают проводить тотальную синовектомию с целью удаления очага, являющегося постоянным источником патологических иммуноглобулинов.

Таким образом, опыт радикального излечения после тотальной синовектомии подтверждает не только правильность современного взгляда на патогенез инфекционного неспецифического полиартрита (инфекционного артрита), но и поддерживает правильность и обоснованность предложенного нового патогенетически обоснованного бескровного радикального метода лечения этого тяжелого заболевания антибластическим препаратом амитозином.

Предложенный метод имеет характер частичной этиопатогенетической терапии и является методом, более радикальным и эффективным по сравнению с другими и который можно сравнить только с радикальной хирургической операцией — синовэктомией, широко рекомендованной научно-исследовательским институтом ревматизма и центральным научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии, от которой, однако, больные в основном отказываются.

Клиническая практика показала, что лечение больных инфекционным артритом глюкокортикоидами на данном этапе не полностью себя оправдало в качестве самостоятельного метода лечения, так как не дает стойкого эффекта, резко подавляет сопротивляемость организма и при длительном применении вызывает побочные явления типа гиперкортицизма.

Лучшим доказательством эффективности комплексного лечения больных инфекционным артритом с включением амитозина являются сами больные (Сосса, Демкив, Гордон, Батицкая, Брык и др.), которые до этого лечились

без эффекта существующими методами. Только после применения препарата амитозина у многих наступила стойкая клиническая и лабораторно-биохимическая ремиссия с отсутствием рецидивов в течение 1—2 лет наблюдения.

Выраженный объективный эффект после применения препарата амитозина у больных инфектартритом дает право рекомендовать его в качестве мощного цитостатического и иммунокоррегулирующего средства для комплексной терапии инфекционного артрита.

Таким образом, применение антиластического препарата амитозин, предложенного в качестве вспомогательного антиревматического средства, может являться перспективным методом для радикального этиопатогенетического лечения больных инфекционным неспецифическим полиартритом и других форм коллагенозов как самостоятельно, так и в комплексе с другими антиревматическими препаратами.

## 6.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИТОЗИНА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

В связи с незначительной токсичностью и высокой противоопухолевой активностью амитозина (при получении которого использованы вещества, применяемые в медицинской практике, входящие в Государственную фармакопею СССР), автором был проведен двухмесячный курс введения препарата себе. Курс проводился для изучения влияния его на организм человека.

Препарат вводился внутримышечно в виде 10%-го раствора в изотоническом растворе хлористого натрия в дозе 2—10 мг/кг массы с интервалами между введениями 5 дней (всего 14 инъекций). Перед каждой последующей инъекцией проводилось исследование периферической крови. Введение препарата не сопровождалось какими-либо изменениями общего состояния, за исключением некоторой болезненности места инъекции и повышения температуры через 3—8 ч после первых трех инъекций до 37,8—38,5°. За прошедшее время никаких нарушений общего состояния не отмечено.

При изучении сообщений о парентеральном применении водного экстракта чистотела для лечения больных с запущенными формами злокачественных образований за период 1896—1898 гг. нами были собраны данные о лечении 133 больных [13, 15, 45, 46, 67, 84, 126, 137 и др.]. Среди них субъективное улучшение отмечено у 61 больно-

го, объективное улучшение (уменьшение основной опухоли и метастатических узлов) у 55 больных, у 11 больных отмечалось полное клиническое исчезновение опухолей со сроком наблюдения 2—3 мес. Из общего числа 133 больных только у 2 после инъекции отмечались осложнения в виде обморока, рвоты и озноба, которые вскоре прошли. Что же касается тиофосфамида, то этот препарат применяется в настоящее время повсеместно. Полученные экспериментальные данные, наряду с отсутствием вредного влияния амитозина и составляющих его компонентов на организм человека, позволили после соответствующих консультаций со специалистами применить его для лечения больных злокачественными новообразованиями различной локализации, которые находились преимущественно в IV стадии заболевания или в других стадиях после неэффективного лечения существующими методами. Диагноз в большинстве случаев подтвержден гистологически либо цитологически.

Курс лечения был аналогичным или близким проведенному автором, только доза препарата была уменьшена до 2—2,5 мг/кг (в 40—50 раз меньше применяемых в эксперименте доз). Большинству больных амитозин вводился внутримышечно. Лечение не сопровождалось какими-либо осложнениями и заканчивалось либо клиническим выздоровлением либо значительным субъективным и объективным улучшением, что подтверждено специалистами онкологами в приводимых выписках из истории болезни и справках лечебных учреждений. Все сведения приводятся по состоянию на 15 июня 1968 г.

1. Б-я Б-о А. И., 1900 г. рождения, поступила в терапевтическое отделение медсанчасти Раздольского серного комбината Николаевского района Львовской обл. 30.07.1962 г. с жалобами на общую слабость, познабливание, недомогание.

Объективно: над легкими везикулярное дыхание, в нижних отделах на всем протяжении с обеих сторон сухие и мелкие влажные хрипы. Сердце — границы в пределах физиологической нормы. Тоны ритмичные, приглушенны. Кровяное давление 120/60 мм рт. ст. Анализ мочи на диастазу 45/15, 64. Анализ крови от 30.07.62 г.: СОЭ — 75 мм/ч; эритроциты — 3070000; Нв — 34 ед.; цветовой показатель — 0,5; лейкоциты — 15200; палочкоядерные — 5 %; сегментоядерные — 50 %; лимфоциты — 37 %; моноциты — 8 %.

Рентгеноскопия органов грудной клетки и желудка: легочные поля эмфизематозны, корни легких тяжисты. Пра-

вый корень несколько инфильтрирован. Сердце в пределах возрастной нормы. Акт глотания и пищевод — без изменений. Желудок расположен в области малого таза. В области тела желудка опухоль, исходящая из большой кривизны, занимает все тело желудка. Барий обтекает опухоль с обеих сторон (малой и большой кривизны). Складки слизистой в этой области не просматриваются, перистальтика отсутствует. Эвакуация замедлена. Привратник сужен, луковица чистая.

Заключение: рак тела желудка. На основании данных объективного и лабораторного обследования установлен диагноз: рак желудка, IV ст.; Двухсторонняя нижне-долевая бронхопневмония.

Получала следующее лечение: антибиотики, сульфаниламиды, сердечные. Для дальнейшего лечения была переведена во Львовский областной онкодиспансер. При обследовании в областном онкодиспенсере 14.1.1963 г. выявлено: желудок растянут, спущен. В теле желудка по задней стенке определяется крупный дефект наполнения  $15 \times 6$  см с обрывом складок слизистой на границе. Желудок удовлетворительно смещается, перистальтика поверхностная. Пилорус умеренно расширен, маленькая порция бария прошла в 12-перстную кишку.

В областном онкодиспенсере установлен диагноз: рак желудка, вторичная анемия, истощение.

Рекомендовано симптоматическое лечение по месту жительства.

С 29.05 — по 7.06.63 г. б-я находилась в Николаевской районной больнице Львовской обл., где дважды проводилось переливание крови.

Анализ крови от 30.05.63 г. (после гемотрансфузий): эритроциты — 2 240 000; Нв — 24 ед.; цветной показатель — 0,5; лейкоциты — 11,000; эозинофилы — 2 %, миэлоциты — 4 %, палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 52 %, лимфоциты — 38 %, моноциты — 2 %, пойкилоцитоз, анизоцитоз; СОЭ — 22 мм/ч.

В дальнейшем состояние больной продолжало ухудшаться, усилилась рвота и боли в области желудка.

10 июня 1963 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5 и 7 дней. Всего сделано 10 инъекций. Через 10—14 дней после начала лечения отмечено субъективное улучшение: прекратилась рвота, улучшился аппетит. При рентгенологическом исследовании желудка в конце курса лечения (12.09.63 г.) отмечается значительное уменьшение размеров опухоли.

Рентгеноскопия желудка: пищевод свободно проходим,

желудок гипотоничен, формы удлиненного крючка. В нижней трети желудка на задней стене и по большой кривизне опухолевидное образование круглой формы в диаметре до 5 см, образующее дефект наполнения с неровными четкими контурами. Складки слизистой выше опухоли извитые, перестальтика в области опухоли отсутствует. Контрастная масса проходит в антравальный отдел. При вратник открывается своевременно. Луковица 12-перстной кишки без особенностей.

Анализ крови от 12.09.63 г.: эритроциты — 3900000, Нв — 58 ед., цветной показатель — 0,7, лейкоциты — 8500, эозинофилы — 2 %, палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 59 %, лимфоциты — 28 %, моноциты — 7 %; СОЭ 16 мм/ч. Состояние б-й продолжает улучшаться, жалоб нет. Через полгода после окончания курса лечения больная прибавила в весе 12 кг. За прошедшие 5 лет проведено 3 профилактических курса лечения амитозина в той же дозе по 5 инъекций на курс.

Больная жалоб не предъявляет. Рентгенологически опухоль осталась прежних размеров.

Рентгеноскопия желудка от 3.07.65 г.: акт глотания и пищевод без изменений, желудок обычной формы, нижний край его на 5—6 см ниже гребешковой линии, подвижность его ограничена. В средней трети тела желудка на большой кривизне дефект наполнения 5—6 см в диаметре. Складки слизистой обрываются в этом участке. Перестальтика в этом отделе отсутствует, эвакуация средними порциями, луковица 12-перстной кишки не изменена.

При осмотре во Львовском областном онкодиспансере в феврале 1966 г. и 23.10.67 г. рентгенологическая картина та же. Больная чувствует себя практически здоровой.

2. Б-ая Ш-о Е. Я., 48 лет поступила в Измаильский онкодиспансер Одесской обл. 2.08.62 г. по поводу рака яичников IV ст., асцитическая форма. 2.08.62 г. вскрыта брюшная полость, удалена асцитическая жидкость. Париетальная брюшина покрыта мелкими метастатическими узелками. В брюшную полость вшита резиновая трубка, через которую введено с 3.08. по 10.08.62 г. 90 мг тиотэфа.

Ранее — 4.07.62 г. в 5-й клинической больнице г. Львова проведена пробная лапаротомия. Гистологический диагноз — adenокарцинома. 17.08.62 г. произведена операция. Удалены оба яичника: правый величиной с женский кулак, левый — с мужской кулак. Имеется инфильтрат в маточно-пузырной складке и в правом параметрии. При попытке его удалить — инфильтрирована задняя стенка мочево-

го пузыря. После иссечения пораженного участка на мочево-вой пузырь наложен шов.

После операции больная продолжала получать тиотэф. Всего в/мышечно и в/брюшинно введено 270 мг препарата. При осмотре в сентябре 1962 г. в правом параметрии отмечается опухоль величиной с гусиное яйцо, левый параметрий инфильтрирован. Инфильтрат спаян со стенкой таза. Анализ крови от 8.09.62 г.: Нв — 34 ед.; лейкоциты — 2400; СОЭ — 75 мм/ч.

1.10.62 г. начато лечение амитозином в дозе 2,5 мг с интервалами между инъекциями 7 дней. Всего проведено 15 инъекций. Через 3 месяца после начала лечения опухоль не определяется, своды свободны. Состояние больной хорошее. Анализ крови от 28.07.62 г.: эритроциты — 410 000, Нв — 63 ед.; цветной показатель — 0,9; лейкоциты — 5600; эозинофилы — 1%; палочкоядерные — 2%; сегментоядерные — 67%; лимфоциты — 26%; моноциты — 4%. Через год после клинического излечения отмечен рецидив опухоли.

3. Б-я Б-я В. И., 1917 г. рождения обратилась в поликлинику Тернопольского облонкодиспансера 6.01.64 г. с жалобами на выделение белей, боли внизу живота.

Объективно: шейка матки инфильтрирована, изъязвлена у цервикального канала, откуда выделяются грязные кровянистые выделения, усиливающиеся при исследовании. Тело матки не увеличено, ограничено подвижно. Параметрии инфильтрированы.

Гистологический диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак. С диагнозом — рак шейки матки II ст. II клинической группы с 6.01.64 г. по 8.04.64 г. находилась на стационаре в облонкодиспансере, где получила лучевую терапию: СО ГУТ-400 16916 терапия 13142/2532 р. С улучшением выпisана домой.

19.09.64 г. на амбулаторном приеме обнаружено изъязвление прямой кишки. Поставлен диагноз: рак шейки матки III клинической группы.

При осмотре гинекологом г. Збараж Тернопольской обл. в январе 1965 г. выявлено: плотные инфильтраты, выполняющие своды влагалища, культи шейки матки плотно спаяна с прямой кишкой. На слизистой прямой кишки кровоточащая язва размером 3×3 см., слизистая прямой кишки инфильтрирована, неподвижна, бугристая.

Анализ крови до начала лечения амитозином: эритроциты — 4500000, Нв — 16 ед., СОЭ — 62 мм/ч. Лейкоцитарная формула без особенностей.

6.03.1965 г. начато лечение амитозином в дозе 2,5 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5 дней. Через месяц от начала лечения уменьшились боли и выделения. Прекратились кровянистые выделения из прямой кишки при дефекации.

Объективно: своды выполнены инфильтратом, инфильтрат стал мягче. Культи шейки матки неподвижная, спаяна с прямой кишкой. Язва на слизистой прямой кишки без изменений. Со стороны картины крови изменений нет. Через 2 мес. после начала лечения общее состояние удовлетворительное. Объективно: инфильтрация сводов уменьшилась почти на половину, инфильтраты мягче, культуя шейки матки стала несколько подвижней. Язва на слизистой прямой кишки зарубцевалась. Со стороны картины крови изменений нет. Через 3 мес. после начала лечения прекратились выделения и боли, общее состояние удовлетворительное. Объективно: своды почти полностью свободны от инфильтрата. Инфильтрация удерживается возле культуры шейки матки. Культи подвижна, не спаяна. Слизистая прямой кишки подвижная, не инфильтрирована.

Анализ крови в конце курса лечения: эритроциты — 4 300 000; лейкоциты — 5900; со стороны лейкоцитарной формулы изменений нет.

Всего за 3 мес. лечения больная получила 21 инъекцию препарата. В сентябре 1965 г. состояние больной хороее, жалоб не предъявляет. В лечении сделан перерыв. Повторный курс не проведен в связи с переменой места жительства. Ремиссия продолжалась в течение 1,5 л.

4. Б-я М-ь А. М., 59 лет, поступила в Львовский областной онкодиспансер 30.03.64 г. с диагнозом рак тела матки I-II клинической группы, ст. II. Гистологический диагноз: аденокарцинома. Применена сочетанная лучевая терапия ГУТ СО-400 12000 Р и радиотерапия 6500,4 мг Грит. При выписке из стационара 2.06.64 г.: матка нормальных размеров, ограничено подвижна. В сводах пастозность, явных инфильтратов нет. Спустя год появился метастаз в переднебоковой влагалищной стенке, инфильтрат в левом параметрии. Матка увеличена до 10 недель беременности. Гистологическое исследование метастатического узла: метастаз аденокарциномы.

Состояние б-ой значительно ухудшилось, явления интоксикации, резкие боли внизу живота. С диагнозом: рак тела матки IV клинической группы выписана для симптоматического лечения по месту жительства.

22.04.65 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между введениями 5 дней. Анализ крови до

начала лечения: эритроциты — 3 000 000; Нв — 48 ед., СОЭ — 60 мм/ч; лейкоциты — 5600.

Через месяц после начала лечения улучшилось общее состояние, уменьшились боли. Несколько уменьшился метастаз во влагалище. Анализ крови от 22.05.64 г.: эритроциты — 3 500 000; Нв — 62 ед., цветной показатель — 0,9; тромбоциты — 175 000; лейкоциты — 7600; эозинофилы — 2%; сегментоядерные — 61%; лимфоциты — 32%; моноциты — 5%; СОЭ — 48 мм/ч.

Через 2 мес. после начала лечения матка уменьшилась до 7 недель беременности, исчез инфильтрат в левом параметрии, справа — уменьшился. Через 3 мес. после начала лечения (20.07.65 г.) матка уменьшилась в размерах, исчез инфильтрат в правом параметрии, метастаз во влагалище значительно уменьшился, исчезла инфильтрация, окружающая метастаз. Картина крови без изменений. Всего больная получила 20 инъекций амитозина. Ремиссия продолжалась в течение 15 мес.

5. Б-я Ф-к — З-н П. И. 50 лет, обратилась в облонкодиспансер г. Львова 28.05.64 г. с жалобами на наличие опухоли в правой молочной железе, появившейся 13 лет назад. Ранее не лечилась. В последнее время опухоль начала резко увеличиваться, появились боли.

Объективно: в области верхне-внутреннего квадрата правой молочной железы больших размеров опухоль 6×6 см, плотная, мало подвижная, с неровными краями. Кожа над опухолью гиперемирована. В правой подмышечной впадине метастатический узел в диаметре 2 см, эластичный.

При гистологическом исследовании: рак, исходящий из крупных протоков. Диагноз: рак правой грудной железы ст. III, клинической группы II.

От лечения в диспансере отказалась.

19.08.64 г. начали лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5 и 7 дней.

Анализ крови перед началом лечения: эритроциты — 3 960 000; Нв — 73 ед.; цветной показатель — 0,9; тромбоциты — 240 000; лейкоциты — 5600; эозинофилы — 2%; палочкоядерные — 2%; сегментоядерные — 65%; лимфоциты — 20%; моноциты — 2%; СОЭ — 20 мм/ч.

После 20 инъекций амитозина прекратились боли, резко уменьшилась опухоль в грудной железе, исчезла гиперемия кожи вокруг опухоли. После месячного перерыва — проведен аналогичный курс введения амитозина. Опухоль продолжала уменьшаться.

При осмотре в онкодиспансере 15.02.65 г. в верхне-ме-

диальном квадрате правой грудной железы инфильтрат величиной 2,5—2 см, интимно спаян с кожей. Правый аксилярный лимфоузел в диаметре 2 см.

Анализ крови в конце курса лечения: эритроциты — 4790000; Нв — 86,3 ед.; цветной показатель — 0,9; тромбоциты — 270000; лейкоциты — 6900; базофилы — 1 %; эозинофилы — 2 %; палочкоядерные — 4 %; сегментоядерные — 63 %; лимфоциты — 27 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 3 мм/ч.

В настоящее время состояние здоровья больной удовлетворительное, жалоб нет. Опухоль не определяется, на месте бывшей опухоли имеется углубление. Постоянно находится под наблюдением диспансера и онкокабинета 7-й городской поликлиники г. Львова и облонкодиспансера.

6. Б-ая М-к Н. С., 47 лет, находилась под наблюдением в поликлинике г. Львова с 5.08.64 г. по 2.10.64 г. по поводу рака шейки матки II ст., клиническая группа II. Гистологический диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак. Получила курс сочетанной лучевой терапии.

С 30.03.65 г. по 24.04.65 г. повторно находилась в онкодиспансере, где получила рентгентерапию в дозе 4400 р. Выписалась с диагнозом: рак шейки матки III ст., клинической группы II.

21.05.65 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами 5 дней, всего 16 инъекций. Перед лечением б-ая жаловалась на тянувшие боли внизу живота, особенно справа.

Объективно: ограничение подвижности матки, плотные инфильтраты в параметрии, особенно справа. Анализ крови до начала лечения: эритроциты — 4000000; Нв — 12,3 ед.; цветной показатель — 0,9; тромбоциты — 23000; лейкоциты — 4200; палочкоядерные — 1 %; сегментоядерные — 56 %; лимфоциты — 36 %; моноциты — 6 %. Через месяц после начала лечения прекратились боли.

Объективно: шейка матки атрофична, несколько гиперемирована. Матка маленькая, ограниченно подвижна. Справа инфильтрат стал более плоским и мягким, слева — свободно.

Анализ крови от 10.06.65 г.: эритроциты — 3700000; Нв — 11,3 ед., цветной показатель — 0,9; тромбоциты — 230000; лейкоциты — 5400; эозинофилы — 3 %; сегментоядерные — 79 %; лимфоциты — 13 %; моноциты — 5 %, СОЭ — 40 мм/ч. Через 2 мес. после начала лечения: шейка матки атрофирована. Матка подвижная. Инфильтраты не определяются.

Анализ крови после курса лечения амитозином: эритроциты — 3500000; Нв — 11,6 ед.; цветной показатель — 1; лейкоциты — 5600; эозинофилы — 12%; палочкоядерные — 0%; сегментоядерные — 60%; лимфоциты — 25%; моноциты — 2%, СОЭ — 42 мм/ч.

В настоящее время состояние больной хорошее. Опухоль не определяется. При цитологическом исследовании опухолевые клетки не обнаружены.

7. Б-ая Л-а О. Д., 1919 г. рождения. 13.05.64 г. во Львовском облонкодиспансере установлен диагноз: рак левой молочной железы II ст. Диагноз подтвержден гистологически. Больной проведена предоперационная рентгенотерапия в количестве 300 Г. От дальнейшего лечения отказалась.

При осмотре 26.01.65 г. отмечается увеличение размеров основной опухоли в грудной железе и метастатических узлов в левой аксилярной области.

27 февраля 1965 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5 дней. Всего сделано 21 инъекцию. После 3 инъекций препарата прекратились боли в области опухоли и при движениях левой рукой, начали рассасываться метастатические узлы в левой подмышечной и надключичной области. В конце курса лечения амитозином метастатические узлы не определяются. В верхне-наружном квадрате левой грудной железы незначительная инфильтрация тканей.

Анализ в конце курса лечения: лейкоциты — 7000, эозинофилы — 6, палочкоядерные — 3%; сегментоядерные — 59%; лимфоциты — 23%; моноциты — 9%, СОЭ — 30 мм/ч. В последующие 3 г. проведено 3 профилактических курса амитозином по 7 инъекций на курс.

В настоящее время состояние больной хорошее, опухоль не определяется.

8. Б-ая Л-н В. Д., 58 лет. Летом 1963 г. появились кровянистые выделения из внутренних половых органов. В декабре 1963 г. лечилась в Ивано-Франковском облонкодиспансере, где поставлен диагноз: рак шейки матки III—IV ст., гистологический диагноз: аденокарцинома, и проведена рентгенотерапия. Выписалась с улучшением, но через 2 недели снова появились кровянистые выделения усилились боли внизу живота.

12.01.64 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями в 7 дней. Всего проведено два трехмесячных курса по 15 инъекций на курс.

Состояние до начала лечения: шейка матки укорочена, плотная, задняя губа изъязвлена. С остатков задней губы

бугристость  $4 \times 2$  см переходит на задний свод. В левом параметрии большой инфильтрат, спаянный со стенками таза. Метастазы в паховых лимфоузлах. После окончания лечения отмечается незначительная инфильтрация в левом параметрии, шейка матки укорочена, придатки не пальпируются. В дальнейшем профилактические курсы введения амитозина не проводились. Ремиссия продолжалась в течение 2 лет.

9. Н-к Л. Н., 42 лет находилась в гинекологическом отделении акушерско-гинекологической клиники г. Ивано-Франковска с 25.06. по 29.07.65 г. с диагнозом: рак яичников IV ст., кл. гр. IV. Гистологический диагноз:adenокарцинома.

7.07.65 г. произведена операция. При вскрытии брюшной полости обнаружено: матка увеличена до 8 недель беременности, плотная, бугристая, вся в плотных узлах, которые расположены субсерозно и межмышечно. Правые придатки нормальных размеров, левые увеличены до мужского кулака, белесоватого цвета. На внутренней поверхности имеются множественные папиллярные разрастания, местами типа цветной капусты. Нижний отдел сальника инфильтрирован. В брюшной полости имеется свободная жидкость соломенно-желтого цвета. При экспресс-биопсии — adenокарцинома.

Произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками и ампутация сальника. При гистологическом исследовании (анализ — 992, 993, 995, 997, 998) в здоровом яичнике определяется прорастание злокачественной опухоли, очаги кровоизлияния и воспаления. В пораженном яичнике виден рост злокачественной опухоли типа папиллярного рака. В ткани матки определяются небольшие группы злокачественных клеток преимущественно в просветах сосудов в мышечной ткани. В удаленном сальнике также определяются мелкие очаги опухолевой ткани.

Через дренажную трубку в брюшную полость введено 200 мг тиофосфамида. В облонкодиспансере проведена рентгенотерапия, в дозе 2500 Р ввиду выраженной лейкопении и лимфопении лечение прекращено.

В связи с тем, что в области послеоперационного рубца и в параметрии были инфильтраты, 9.10 начато лечение бензотэфом, всего введено 300 мг. Во время введения бензотэфа в связи с выраженной тромбоцитопенией и лейкопенией произведено переливание тромбоцитарной и лейкоцитарной массы. С 30.10.65 г. было начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями 5 дней. Картина крови постепенно нормализовалась. Всего

введено 8 инъекций препарата, после чего лечение прекращено в связи с заболеванием гриппом и последующим гепатитом. После прекращения лечения инфильтраты не определяются.

С 7.04. по 7.05.66 г. проведен профилактический курс введения амитозина в той же дозе, всего 7 инъекций. Через 1,5 года у больной обнаружены метастазы в легких и надпочечниках.

10. Г-ва, 50 лет, находилась под наблюдением женской консультации Печерского р-на г. Киева с мая 1962 г. с диагнозом: рак яичников IV ст.

При вагинальном исследовании 27.09.65 г. определяется позади матки справа спаянная с маткой бугристая опухоль, размером 14×4 см, доходящая до стенок таза, слева бугристая опухоль размером 6×4 см.

5.10.65 г. начато введение амитозина в дозе 2—4 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5—7 дней. При осмотре через 2 мес. после начала лечения (3.07.65 г.) опухоли стали мягче, размер опухоли справа уменьшился до 10×4 см. Через три месяца после начала лечения (10.01.65 г.) опухоли значительно уменьшились: справа 7×2 см, слева 4×4 см, не связанные с маткой. Больная получила 21 введение препарата, после чего был сделан двухмесячный перерыв. Перед началом второго курса определяются опухоли размером 4×2 и 2×2 см, общее состояние хорошее, болей нет. Изменений со стороны крови не отмечается.

После окончания II курса размеры опухолей не изменились. В дальнейшем больная не лечилась. В настоящее время чувствует себя хорошо. Результаты гинекологического исследования те же.

11. Л-ко В. В., 49 лет, находилась на стационарном лечении в Запорожском облонкодиспансере с диагнозом: рак задней стенки влагалища III ст., метастазы в паховые лимфоузлы.

16.10.63 г. произведено электроискрение опухоли задней стенки влагалища. Гистологический диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак. По поводу метастазов в лимфоузлах получила глубокую рентгенотерапию в суммарной дозе 4400 Р. В результате лечения: послеоперационный рубец во влагалище мягкий, подвижный, паховые лимфоузлы мягкие, подвижные.

В феврале 1964 г. отмечен рецидив опухоли во влагалище, метастазы в шейку матки и паховые лимфоузлы. При осмотре 26.02.64 г. в Ивано-Франковском облонкодиспансере: шейка матки цилиндрической формы, на передней

губе имеется изъязвление размером  $0,5 \times 0,5$  см. Влагалище укорочено, несколько сужено. На задней стенке влагалища имеется мягкий подвижный рубец. На нижней трети влагалища кзади имеется опухоль  $1 \times 1,5$  см с инфильтрацией подлежащих тканей. На стенке влагалища слева также опухоль красного цвета, размером  $1 \times 1$  см. Паховые лимфоузлы в пакетах, малоподвижны, безболезненны.

С 7.03—64 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между введениями 5 дней, всего 15 инъекций. При осмотре в конце курса лечения: опухоль на стенке влагалища слева не определяется, в нижней трети влагалища справа опухоль размером  $1 \times 1,5$  см, мягкая, подвижная. Шейка матки контактно кровоточит. Паховые лимфоузлы величиной с фасоль, мягкие, подвижные.

Анализ крови в конце лечения: эритроциты — 3900000; Нв — 72 ед.; лейкоциты — 5700; СОЭ — 13 мм/ч. После курса лечения амитозином больная получила кобальто-терапию в Запорожском облонкодиспансере. Через 4 г. (апрель 1968 г.) рецидив опухоли не обнаружен.

12. П-ко В. К. 48 лет, находится под наблюдением Оренбургского онкодиспансера с 1.01.64 г. Диагноз: рак шейки матки IV ст. Гистологический диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак.

В 1964 г. проведен курс сочетанной лучевой терапии, выписана с выздоровлением. В марте 1965 г. появился метастаз по ходу подвздошных сосудов слева, по поводу чего проведен курс рентгенотерапии на левую половину тела в дозе 7000 Р. Отек левой ноги и инфильтрат по ходу подвздошных сосудов несколько уменьшился. В сентябре — октябре 1965 г. проведен курс лечения бензотэфом.

При осмотре в декабре 1965 г.: левая нога резко отечна, синюшна. В левой паховой области пакет плотных неподвижных лимфоузлов. При вагинальном исследовании шейка матки плотная, ограниченно подвижная. Матка не увеличена, придатки не определяются, слева в параметрии мощный инфильтрат, неподвижный, болезненный, сливающийся с инфильтратом по ходу подвздошных сосудов:

Окружность нижних конечностей, см:

| Правая                      | Левая |
|-----------------------------|-------|
| в $\frac{1}{3}$ бедра 53    | 64    |
| с $\frac{1}{3}$ » 44        | 54    |
| н $\frac{1}{3}$ » 34        | 43    |
| с $\frac{1}{3}$ голени 33,5 | 38    |

В декабре 1965 г. начато введение амитозина в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями 5—7 дней. Всего сделано 12 введений.

В результате лечения паховые лимфоузлы слева уменьшились вдвое: отечность на левой нижней конечности исчезла. Инфильтрат в левом параметрии и по ходу подвздошных сосудов слева значительно уменьшился, стал мягче. Изменений со стороны крови не отмечалось. После 3-х месячного перерыва больная поступила во Львовский облонкодиспансер для дальнейшего лечения.

13. Д-ва К. Г., 53 лет находилась в Черновицкой обл. клинической больнице с 2.01.66 по 23.02.66 г. с диагнозом: рак яичников IV ст. Гистологический диагноз adenокарцинома.

3.01.66 г. произведена операция, от матки и аппендиекса отделена опухоль, представляющая собой кисту овальной формы со злокачественным перерождением, так как в местах прорастания в соседние органы имеется распад ткани. Немного меньших размеров опухоль определяется между маткой и мочевым пузырем, основная часть которой иссечена. В связи с тем, что имеются прорастание опухоли и инфильтрация всего параметрия, справа и спереди провести ампутацию матки технически оказалось невозможным.

В параметрий введено 20 мг тиофосфамида. Всего в послеоперационном периоде больная получила 160 мг тиофосфамида.

В феврале 1966 г. больная начала получать амитозин в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями 4—5 дней, всего 15 инъекций. После окончания курса лечения больная жалоб не предъявляет, инфильтраты в параметрии не определяются. Анализ крови до начала лечения: эритроциты — 3460000; Нв — 50 ед.; лейкоциты — 3000; эозинофилы — 1 %; палочкоядерные — 10 %; сегментоядерные — 63 %; лимфоциты — 24 %; моноциты — 2 %; СОЭ — 54 мм/ч.

Анализ крови после лечения: эритроциты — 3800000; Нв — 68 ед.; лейкоциты — 10000; эозинофилы — 5 %; палочкоядерные — 6 %; сегментоядерные — 70 %; лимфоциты — 16 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 40 мм/ч; тромбоциты — 289800.

Анализ мочи до начала лечения: прозрачность — мутная, белок — 1,65 %; лейкоциты — 10—20 в поле зрения. Анализ мочи после лечения: прозрачность — мутная, белок — нет; лейкоциты — 4 в поле зрения.

В дальнейшем профилактические курсы введения амитозина не проводились. Дальнейшая судьба больной неизвестна.

14. В-я З. П., 40 лет находилась под наблюдением Киев-

ского НИИ рентгено-радиологии и онкологии с диагнозом: рак шейки матки III ст. Гистологический диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак.

В 1965 г. получила гамма-терапию в дозе 7270 Р. При осмотре 5.01.66 г. шейка матки сформирована, поражена опухолевым процессом вокруг наружного зева. Тело матки без явлений атрофии, левый параметрий инфильтрирован до стенки таза, тяжистый.

В феврале 1966 г. начала лечение амитозином в дозе 2—4 мг/кг с интервалами между введениями 5—7 дней. Всего сделано 21 инъекцию.

При осмотре 9.03.66 г. после 9 инъекций препарата больная чувствует себя хорошо. Шейка матки поражена процессом, контактно кровоточит. Инфильтрат в левом параметрии уменьшился в размерах. 27.05.1966 г. закончен курс лечения амитозином. При осмотре 8.06.66 г.: больная жалоб не предъявляет. Шейка матки чистая, красного цвета, матка в декстропозиции. Параметрии свободны. Анализ крови до лечения: эритроциты — 33000000, Нв — 66 ед., лейкоциты — 5000; эозинофилы — 1%; палочкоядерные — 6%; сегментоядерные — 61%; лимфоциты — 30%; моноциты — 2%; СОЭ — 53 мм/ч.

Анализ крови после лечения: эритроциты — 4650000; Нв — 75 ед., лейкоциты — 200, эозинофилы — 1%; палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, лимфоциты — 28%, моноциты — 9%; тромбоциты — 234600, СОЭ — 37 мм/ч.

После месячного перерыва проведен второй курс введения амитозина в количестве 20 инъекций. Инфильтрат не определяется. Шейка матки чистая. В настоящее время состояние больной хорошее. Рецидива опухоли нет.

15. Ф-н. П. М., 54 лет, поступила в хирургическое отделение Львовской областной клинической больницы 16.09.61 г. с диагнозом — рак левой молочной железы III ст.

25.11.61 г. сделана радикальная мастэктомия. Гистологический диагноз: adenокарцинома. 8 мес. спустя у больной отмечен метастаз в левой надключичной области и в лимфоузлы подмышечной области справа.

В августе — сентябре 1962 г. больная получила 15 инъекций амитозина в дозе 2 мг/кг с интервалами в 5 дней. После курса лечения амитозином метастазы в надключичной области не определились, а в подмышечной области значительно уменьшились.

В ноябре — декабре 1962 г. был проведен аналогичный повторный курс введения препарата. В конце курса мета

статический узел не определялся. В 1968 г. было проведено два профилактических курса в количестве 7 инъекций каждый. В течение шести лет рецидив опухоли не отмечен.

16. М-кий Т. В., 56 лет поступил в ЛОР-отделение Львовской областной клинической больницы 1.10.65 г. с диагнозом — рак гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи слева. Гистологический диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак.

Болеет с января 1964 г., когда впервые отметил охрипость голоса. В том же месяце получил 9000 Р гамма-терапии, в октябре 1964 г.—аналогичный повторный курс. При осмотре больной кахектичен. На шее имеются лимфатические узлы, величиной в грецкий орех, неподвижные, безболезненные при пальпации. Надгортанник инфильтрирован, левая половина гортани неподвижна при фонации, захвачена гладкой опухолью на широкой основе. Черпало-видная область отечна, голос хриплый. Из-за болей систематически принимал наркотики. С 12.10.65 г. начал получать рентгенотерапию, затем появились явления перихондриита, сузился просвет гортани, в связи с чем был сделан перерыв в лечении до 11.11. Затем курс рентгенотерапии был продлен до 31.09 (суммарная доза 6000 рентген). В результате лечения опухоль несколько уменьшилась, но больной резко похудел. Выписан 1.12.65 г.

9.01.66 г. начато лечение амитозином в дозе 2—4 мг/кг с интервалами между введениями 5—7 дней. Всего больной получил 15 введений препарата. После пяти введений амитозина уменьшились боли и больной прекратил принимать наркотики, улучшился аппетит. После 10 инъекций препарата (1,5 мес. лечения) прибавил в весе 4 кг, отчетливо заметно уменьшение метастатических узлов и основной опухоли гортани.

При осмотре в конце лечения в апреле 1966 г. больной чувствует себя хорошо, жалоб не предъявляет, заметно прибавил в весе. Опухоль в гортани не определяется, но подвижность левой половины гортани ограничена. Размеры шейных метастатических узлов уменьшились вдвое.

Анализ крови до лечения: эритроциты — 3000000; Нв — 68 ед.; лейкоциты — 4050; СОЭ — 15 мм/ч. После лечения амитозином: эритроциты — 4150000; Нв — 76 ед.; лейкоциты — 5800; СОЭ — 8 мм/ч.

После первого курса введения препарата (15 инъекций) сделан месячный перерыв, а затем проведен аналогичный второй курс лечения. Опухоль оставалась прежних размеров в течение года, затем отмечено прогрессирование процесса.

**17. Ш-х В. П.,** 35 лет находился в ЛОР-отделении Львовской обл. клинической больницы повторно с 1.03.66 г. В течение 6 лет отмечает охриплость голоса. В сентябре 1964 г. установлен диагноз: папилломоподобное новообразование гортани. Гистологический диагноз: папиллома с признаками злокачественного превращения. При оперативном вмешательстве обнаружена массивная опухоль на широкой основе с сосочковой поверхностью, занимающая правую половину гортани, которая в подъязычном пространстве переходит на левую сторону. Больной отказался от полной экстирпации гортани, поэтому произведена половинная реакция гортани с диатермокоагуляцией участка опухоли, переходящего на левую сторону гортани. Произведена послеоперационная радиотерапия (ГУТ — СО — 400) в суммарной дозе 7000 Р.

В течение 1,5 лет самочувствие больного было хорошим. В начале февраля 1966 г. появились одышка, кашель с гнойной мокротой, в конце февраля диспноэтические явления достигли уровня стридора I ст., а 1.03—2.02 — III ст., в связи с чем больной срочно госпитализирован и была произведена нижняя трахеотомия. После разреза кожи обнаружена опухоль, заполняющая область щитовидной железы и околоселезеальную клетчатку. Передняя стенка трахеи проросла новообразованием, которое выпячивается в просвет. Трахеотомическая трубка проведена через опухоль. При гистологическом исследовании: плоскоклеточный ороговевающий рак. Больной получал симптоматическое лечение.

В апреле 1966 г. начато введение амитозина в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5 дней. После 4 введений препарата состояние больного значительно улучшилось, появился аппетит, значительно уменьшился кашель, уменьшилась в размерах опухоль трахеи. Инфильтрация на передней поверхности шеи также значительно уменьшилась. Всего больной получил 15 инъекций. Ремиссия продолжалась в течение 16 мес.

**18. Н-кий В. М.,** 32 г. Диагноз: саркома простаты IV ст. Поступил в урологическое отделение Львовской обл. клинической больницы 9.11.65 г. Больным себя считает с мая 1965 г., когда появились боли внизу живота, боли усиливались, в связи с чем обратился в Ивано-Франковскую обл. больницу, где находился с 22.10 по 6.11 с диагнозом: подозрение на саркому простаты.

В области простаты определяется опухоль, величиной с кулак с узлами плотно-эластической консистенции, занимающими почти весь малый таз и прорастающими в

органы малого таза. При хромоцистоскопии в треугольке видны бугристые выпячивания, опухоль как бы врастает в мочевой пузырь. Пальпируются забрюшинные метастазы в виде пакетов лимфоузлов величиной с куриное яйцо. В левой паховой области имеются два узла величиной с куриное яйцо и грецкий орех. Анализ крови: Нв — 70 ед.; лейкоциты — 10500; СОЭ — 24 мм/ч. Анализ мочи: уд. вес — 1027; белок — 1,65 %, лейкоциты покрывают все поле зрения, эритроциты свежие 1—2 в поле зрения.

Больной консультирован проф. Гнатышаком, доц. Э. Я. Кореньковой, проктологом Б. М. Масляком. Случай признан иноперабильным, больному рекомендовано провести курс лечения сарколизином и симптоматическое лечение. 7.07.65 г. выписан из клиники, после чего начато лечение амитозином в дозе 2—3 мг/кг с интервалами между введениями 5—7 дней.

После пяти инъекций препарата опухоль уменьшилась почти в два раза, стала более мягкой. Метастазы в левой паховой области уменьшились в 3—4 раза. После пятнадцати инъекций амитозина опухоль не определялась. Метастазы забрюшинные и паховые рассосались. Отмечается некоторое уплотнение стенки мочевого пузыря. Анализ крови от 25.07.65 г.: Нв — 66 ед.; лейкоциты — 8500; СОЭ — 35 мм/ч. Анализ мочи: уд. вес — 1018; белок — нет; лейкоциты 12—14 в поле зрения; эритроциты — 15—20 в поле зрения, свежие. Лечение было продолжено. Всего больной получил 21 инъекцию препарата. При осмотре после окончания курса введения амитозина опухоль не определяется. Над простатой нежные мягкие рубцы. При цитоскопии в мочевом пузыре изменений не выявлено.

Анализ крови в конце курса лечения: Нв — 70 ед., лейкоциты — 6900; СОЭ — 3 мм/ч. В моче патологических изменений нет. Больной практически здоров и приступил к работе.

В течение 1967—1968 гг. получил два профилактических курса амитозина по 7 инъекций.

19. Б-ая Ф-ан З. А., 1898 г. рождения, находилась под наблюдением Львовского облонкодиспансера с 18.03.64 г. с диагнозом: рак нижней трети пищевода. В диспансере проведена глубокая рентгенотерапия 3250 Р и с 9.04 по 13.06.64 г. в больнице им. С. П. Боткина г. Москвы проведено ротационное облучение в дозе 7350 Р. При цитологическом исследовании аспирируемого материала — плоскоклеточный рак. 24.03.65 г. при повторном рентгенисследовании определяется рецидив рака пищевода с инфильтрацией заднего средостения. Пищевод в нижней трети

сужен на протяжении 8—10 см, с изъеденными контурами. Над местом сужения пищевод расширен. Жидкий барий проходит с трудом. При осмотре слева отмечается симптом Горнера.

30 марта 1965 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами в 5 дней. Всего сделано 18 инъекций.

Анализ крови до начала лечения: эритроциты — 3780000; Нв — 74 ед.; цветовой показатель — 1,0; лейкоциты — 5400; палочкоядерные — 4%; сегментоядерные — 74%; лимфоциты — 20%; моноциты — 2%; СОЭ — 15 мм/ч. Через 10 дней после первой инъекции улучшилось глотание: через месяц после начала лечения больная начала принимать густую пищу и хлеб, исчезли боли при глотании.

При рентгенологическом исследовании 24.04.65 г.: пищевод в нижней трети сужен на протяжении 8 см с зубчатыми контурами и перестроенным рельефом слизистой. Проходимость жидкого и густого бария удовлетворительная. Над сужением пищевод почти не расширен.

После проведенного курса лечения прекратились боли за грудиной, симптом Горнера не определяется. Проходимость пищи удовлетворительная. Рентгенологическая картина аналогична описанной при осмотре 24.04.65 г.

Анализ крови в конце лечения: эритроциты — 3860000; Нв — 76,7 ед.; цветовой показатель — 1,0; лейкоциты — 5300; палочкоядерные — 1%; сегментоядерные — 76%; лимфоциты — 21%; моноциты — 2%; СОЭ — 54 мм/ч.

Состояние больной было удовлетворительное, проходимость пищи хорошая. Больная умерла в ноябре 1965 г. от двусторонней крупозной пневмонии.

20. О-чек О. Н., 1932 г. рождения, находилась на учете в Дубновском межрайонном онкодиспансере с ноября 1966 г. по поводу рака яичников IV стадии. Больная поступила с большой опухолью в правых придатках, асцитом. 22 сентября 1966 г. была произведена операция, во время которой удален только большой сальник. Опухоль была сращена с яичниками и пристеночной брюшиной. Гистологическое заключение удаленного сальника — папилломатоз с озлокачествлением и гнойным воспалением. После операции больная получила 320 мг тиотэфа.

В марте 1967 г. больная поступила в диспансер с явлениями частичной кишечной непроходимости. В апреле 1967 г. больной произведена пункция, при которой удалена асцитическая жидкость и введено в брюшную полость 40 мг тиотэфа. В мае этого же года больная поступила

повторно. При осмотре обнаружена опухоль, которая занимает весь малый таз и частично выходит в большой. Опухоль неподвижная, плотная, бугристая. Больной дважды удалялась асцитическая жидкость.

С 20.06 по 21.08.67 г. больная получила 10 инъекций амитозина. Состояние ее значительно улучшилось. Асцитическая жидкость перестала набираться. Опухоль значительно уменьшилась в размерах и стала ограничено подвижной.

Анализ крови от 21.08.67 г.: Нв — 74 ед.; цветной показатель — 1,0; эритроциты — 3700000; лейкоциты — 5600; палочкоядерные — 2 %; сегментоядерные — 65 %; лимфоциты — 24 %; моноциты — 9 %; СОЭ — 26 мм/ч.

После трехмесячного перерыва проведен повторный курс лечения амитозином в количестве 15 инъекций. Размеры опухоли прежние. В настоящее время состояние больной удовлетворительное, прогрессирования процесса не отмечается.

21. Я-ук С. М., 38 лет. Диагноз после пробной лапаротомии и химиотерапии: рак яичников IV ст., клиническая группа II. Гистологический диагноз: папиллярный рак.

Поступила в Ивано-Франковский облонкодиспансер 13.06.67 г. Считает себя больной с февраля 1966 г. 1.06.67 г. в Ровенской горбольнице произведена пробная лапаротомия, после чего получила тиотэф внутривенно. В онкодиспансере г. Ровно после курса химиотерапии предложена повторная операция, от которой отказалась, продолжала получать тиотэф в Острожецкой райбольнице. Выписалась домой с улучшением. В конце октября 1966 г. была на консультации в Киевском институте онкологии, где в операции отказано и назначен повторный курс тиотэфа. В феврале 1967 г. поступила в Острожецкую райбольницу с ухудшением, резко выраженной желтухой (метастазы в печень). С 13—11 по 10.05.67 г. проведен курс лечения амитозином, всего 15 внутримышечных инъекций и 20 свечей.

До начала лечения (согласно выписке из райбольницы от 22.03.67 г.) состояние было средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые резко желтушны. Живот обычной формы. Печень пальпаторно и перкуторно не увеличена. Брюшная полость выполнена опухолью, исходящей из малого таза, верхняя граница которой доходит до пупка. Опухоль бугристая, плотная, неподвижная. Р.: опухоль выполняет задний свод, спаяна с прямой кишкой и мочевым пузырем. После I курса лечения амитозином при поступлении в Ивано-Франковский облонкодиспансер в ма-

лом тазу определяются бугристая опухоль величиной в мужской кулак справа и меньше слева с нечеткими верхними контурами, ограниченно подвижные. Отдельно тело матки не пальпируется, слизистая подвижная, данные исследования те же. Ввиду уменьшения опухолей больной предложена повторная операция, от которой она отказалась и настаивает на лечении амитозином.

Назначен амитозин в инъекциях в/м и в свечах в прямую кишку. Сделано 2 инъекции, после чего больная выписана 19.06.67 г. для окончания лечения в Острожецкой райбольнице Ровенской области, в амбулаторных условиях. В результате проведенного II курса лечения опухоль продолжала уменьшаться (за весь период лечения амитозином она уменьшилась в три раза), уплотнилась и стала более подвижной.

Анализ крови от 27.09.67 г. в конце II курса: Нв — 72 ед.; эритроциты — 3750000; лейкоциты — 6400; цветовой показатель — 0,9; сегментоядерные — 65 %; моноциты — 6 %; палочкоядерные — 2 %; лимфоциты — 27 %; СОЭ — 38 мм/ч. От предложенной операции больная отказалась.

В настоящее время опухоль не прогрессирует. Больная за время лечения амитозином прибавила в весе 14 кг.

22. П-ва М. Ф., 1919 г. рождения, находится под наблюдением Львовского областного онкодиспансера. В сентябре 1963 г. почувствовала общее недомогание, слабость, похудела. В октябре состояние ухудшилось: пульс 180 ударов в минуту в спокойном состоянии, появилась резкая слабость. Госпитализирована в 5 клиническую городскую больницу г. Львова с диагнозом: инфекционный миокардит; там же при осмотре гинекологом обнаружена опухоль яичников. Переведена в хирургическое отделение II городской больницы, где 18 декабря 1963 г. произведена операция — надвлагалищная ампутация матки с придатками. При обследовании на 8-й день после операции в заднем своде влагалища обнаружен метастаз, размером в лесной орех.

9.01.64 г. выписана из клиники с диагнозом рак яичников III ст. С 12 января принимала кобальтотерапию (50 сеансов внутривлагалищно). Состояние оставалось без изменений.

В Киеве в сентябре 1964 г. во 2 районной больнице в радиологическом отделении была проведена внутриполостная кобальтовая терапия. Суммарная доза — 6470,8 мР/ч по поводу специфического инфильтрата в параметрии «М» в лимфоузлы. Выписана с хорошим эффектом — метастаз заднего свода рассосался.

В мае 1965 г. в г. Киеве в той же 2 городской больнице проведен курс химиотерапии — бензотэф 432 мг. 1 октября 1965 г. осмотром онколога 6 поликлиники г. Львова обнаружен справа инфильтрат, без ограниченных краев, размером  $4 \times 7$  см, неподвижный, болезненный.

Назначена химиотерапия — амитозин. Приняла 9 инъекций. При осмотре 21.01.66 г. справа имеется тяж  $0,5 \times 4$  см, безболезненный, слева своды свободные. Рекомендовано окончить лечение амитозином.

В мае 1966 г. в онкологическом отделении 2 городской больницы г. Киева приняла 18 инъекций амитозина. Выписана с хорошим эффектом.

Профилактически через 3 мес. после основного курса лечения приняла 7 инъекций амитозина и через полгода еще столько же инъекций амитозина. После лечения амитозином боли внизу живота и копчике прекратились. Общее состояние хорошее, работоспособность возвращена полностью.

В настоящее время работает врачом в областном врачебно-физкультурном диспансере г. Львова.

23. П-ов П. А., 67 лет поступил в облонкодиспансер г. Ивано-Франковска 13.03.67 г. повторно после консультации в Киевском институте онкологии. Диагноз: рак языка III ст., II — клиническая группа. Гистологический диагноз: плоскоклеточный рак с ороговением. От рекомендованной операции категорически отказался.

С 23.03 по 31.05.67 г. проводилось лечение амитозином, получил 10 инъекций. До начала лечения на левой боковой поверхности языка отмечается опухоль с изъязвленной поверхностью, плотная, размером  $3 \times 6$  см с прорастанием в дно полости рта. Подчелюстные лимфоузлы увеличены, плотные, ограниченно подвижные.

После пятой инъекции амитозина метастатические узлы на шее размягчались, появилась флюктуация, затем они вскрылись и выделилось до  $100 \text{ см}^3$  густого сливкоподобного гноя. При микроскопии от 12.04.67 г.— гной.

После 8-й инъекции амитозина передний отдел языка на краю, где была язва, заэпителилизировался, у корня имеется язва с чистым дном, края с наличием грануляции. Опухоль величиной  $1,5 \times 1,3$  см. После 16-й инъекции амитозина у корня языка продолговатой формы язва  $0,7 - 0,8 \times 1,5$  см, здесь же уплотнение — опухоль. На шее по заднему краю увеличенный плотный безболезненный лимфоузел.

Анализ крови до начала лечения: эритроциты — 4220000; Нв — 80 ед.; тромбоциты — 341000; лейкоциты — 6600;

эозинофилы — 1 %; палочкоядерные — 9 %; сегментоядерные — 67 %; лимфоциты — 21 %; моноциты — 2 %; СОЭ — 35 мм/ч.

После окончания лечения: эритроциты — 3120000; Нв — 66 ед.; лейкоциты — 6750; эозинофилы — 1 %; палочкоядерные — 4 %; сегментоядерные — 55 %; лимфоциты — 32 %; моноциты — 8 %; СОЭ — 50 мм/ч.

2.06.67 г. — выписан домой. Ремиссия продолжалась в течение года.

24. К-ч Ч., 1932 г. рождения, находился первый раз в III хирургической клинике Медицинской академии в г. Гданьске с 1.07 до 9.07.65 г. Установлено наличие двух узлов правой надключичной области, а также двух в области правой надлопатки. Узлы величиной в грецкий орех находились в подкожной ткани, плотно связаны с кожей. Были удалены. Гистологически выявлены изменения, свойственные для метастазов рака внутренних органов. В результате такого анализа больного вызвали в клинику, где подвергли основательному обследованию. Однако болезненных изменений не выявлено и больной был выписан с условием контроля в течение двух месяцев.

Третий раз больной находился в клинике с 14.03 до 21.03.66 г. Установлено, что в области правой надлопатки в месте послеоперационного рубца определяется твердый узел величиной с вишню. Определен рецидив опухоли, которая удалена оперативно. Первый результат гистопатологического исследования был уточнен на консультации в онкологическом институте в Варшаве и определен как метастазы. В связи с вышеупомянутым определением было сделано повторное обследование больного. Обратили внимание на появление особо типичных темных родимых пятен на конечностях и границах кожнослизистых оболочек. Проведено также обследование окулистом. Болезненных изменений и на этот раз не обнаружено. Выявлено, однако, многочисленные веснушки, но без признаков озлакочествления.

В июне 1966 г. больной сам обратился в клинику для контрольного обследования. Сообщил, что с 15.04 по 5.06.66 г. находился в СССР, где был подвергнут лечению доктором А. И. Потопальским, внутримышечным введением лекарства неизвестного больному (амитозин). Всего больной получил 10 инъекций препарата.

Амбулаторными исследованиями подтверждено: состояние больного хорошее, в области послеоперационных рубцов, где были удалены узлы, исчезли опухоли; незначительное уменьшение подкожных уплотнений (инфилтра-

тов), создающих в этих местах значительное углубление. Других изменений не обнаружено.

Больной снова обратился на контрольное обследование в ноябре 1966 г., сообщая, что в сентябре — октябре 1966 г. вторично находился на лечении у того же врача. Получил 10 инъекций амитозина. Сейчас чувствует себя хорошо, единственное — ощущает боли в правом плече при изменениях погоды. Предметными исследованиями на этот раз не обнаружено отклонений от нормального состояния; в области операции отсутствует опухоль, полное исчезновение подкожных уплотнений (инфильтратов).

Последний раз больной обследован в январе 1967 г. Чувствует себя хорошо, не теряет в весе, единственное, что иногда ощущает побаливание в правом плече при изменениях погоды. В области операции обнаруживается исчезновение подкожных уплотнений (инфильтратов), что создает незначительную деформацию линии правого плеча. Других болезненных отклонений не обнаружено. В сентябре 1967 г. у больного выявлена ретикулосаркома.

25. Ш-на М. М., 46 лет. Находилась под наблюдением медсанчасти Челябинского тракторного завода с диагнозом: рак правой грудной железы IV ст. В 1963 г. в р. Армавире произведена радикальная мастэктомия справа, гистологический диагноз — бластома. Затем выявлены метастазы в области послеоперационного рубца и вдоль правой кивательной мышцы. С 26.01 по 17.04.66 г. находилась в Московском онкологическом институте им. Герцена, где приняла курс рентгенотерапии и гормонотерапии без эффекта.

С 18.07.66 г. больная приняла 10 инъекций амитозина. Клинически отмечается значительное улучшение общего состояния, метастатические лимфоузлы на шее справа уменьшились в размерах. Дальнейшее лечение было прекращено в связи с отсутствием амитозина.

26. Б-ко В. М., 31 г. поступил в ЛОР-клинику Ивано-Франковского медицинского института 20.02.67 г. с жалобами на наличие опухоли мягкого неба. Болеет с 1962 г. в 1963 г. произведена биопсия с последующим иссечением опухоли. В том же г. получил рентгентерапию в дозе 6000 р.

Результат биопсии — базальноклеточный рак. Затем 3 г. чувствовал себя хорошо. В ноябре 1966 г. вновь появилась опухоль мягкого неба. Повторно проведено в институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР лучевое лечение (гамма-терапия — 4 тыс. Р — близкофокусная и рентгенотерапия 7 тыс. Р).

В феврале 1967 г. в том же институте произведена би-

опсия, обнаружен цилиндроклеточный рак. Предложена операция, от которой больной отказался. При осмотре в области мягкого неба имеется опухоль, в центре ее углубление. При задней риноскопии отмечается выпячивание в области задней поверхности мягкого неба.

Диагноз: рак мягкого неба, ст. II, кл. гр. II. Больному назначено лечение препаратом амитозин в виде ионофореза и внутримышечных инъекций.

25.07.67 г. выписан для проведения лечения в амбулаторных условиях. Анализ крови после лечения: Мв — 91,2 ед.; лейкоциты — 4000; палочкоядерные — 7%; сегментоядерные — 63%; лимфоциты — 21%; моноциты — 5%; СОЭ — 17 мм/ч.

Анализ мочи: Рн — 5, уд. вес. — 1020, прозрачность — слабомутная, осадок — значительный, белок — 0,033%, лейкоциты — 2—4 в поле зрения, цилиндры, эпителиальные клетки — 0, — 1 в поле зрения.

После окончания 1 курса проведенного лечения опухоль не определялась. Лечение амитозином было продолжено в г. Ташкенте и дало хороший результат. В настоящее время, по данным Республиканского онкодиспансера г. Ташкента, — здоров. На месте опухоли видно только углубление — опухоли нет.

27. Л-ев А. М., 18 лет находился на лечении в институте нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко повторно с 15.07. по 4.08.64 г.

Клинический диагноз: болезнь Реклингаузена. При выписке больного из института в 1962 г. у него прогрессивно снизилось зрение, ухудшился слух на правое ухо; появились пошатывания при ходьбе.

В клинической картине настоящего времени обращает на себя внимание множественность неврологических симптомов. Наряду с изменением полей зрения по типу центральной скотомы на цвета справа и паракентральной скотомы слева со снижением остроты зрения до 0,1 справа и 0,7 слева, у больного имеется симптом поражения боковой цистерны мозга справа и после спинальной пункции выявился Броун — Секаровский симптомокомплекс в виде гипестезии от  $D_{10}$  справа и проксимального пареза левой ноги с двусторонними патологическими рефлексами, защитными рефлексами и задержки мочеиспускания. Как и прежде, справа выявляется экзофтальмия, под кожей имеются множественные опухолевые узелки. В люмбальном ликворе 3,3% белка при цитозе 6/3 и дегенеративной криевой р. Ланге. Спинномозговое давление 250 мм водяного столба, на дне глаз застойные соски зрительных нервов.

Все изложенное свидетельствует о наличии у больного множественного нейрофиброматоза с интракраниальной и интравertebralной локализацией опухолевых узлов.

При обсуждении с зав. отделением Н. М. Волынкиным решено от оперативного вмешательства отказаться, так как у больного множественные опухоли внутричерепной и спинальной локализации.

4.08.64 г.— больной был выписан из института.

1.10.64 г. начато лечение амитозином в дозе 2 мг/кг с интервалами между инъекциями в 5 дней. Всего проведено два 3-х месячных курса с месячным перерывом по 21 инъекции на курс.

При поликлиническом обследовании в конце первого курса от 14.07.64 г. в том же институте отмечается заметное улучшение общего состояния, некоторое улучшение остроты зрения на левый глаз с коррекцией 1,0. Картина глазного дна прежняя: застойные соски зрительных нервов, справа сосок бледен. При повторном поликлиническом обследовании, через месяц после начала второго курса введения амитозина, отмечается уменьшение экзофталма и фиброматозных узелков под кожей. Отмечается улучшение со стороны походки и статики. В позе Ромберга пошатывание в стороны и назад. В позе осложненного Ромберга стоять почти не может. Картина глазного дна прежняя. В конце II курса введения амитозина отмечается заметное улучшение зрения. Острота зрения без коррекции ОД-0,09, 0,1; 0=0,8—0,9. Глазное дно: слева сосок зрительного нерва розового цвета с четкими границами. Калибр сосудов не изменен. Периферия глазного дна без патологии. Справа сосок зрительного нерва бледный. По периферии глазного дна отложение пигмента. Отмечается значительное улучшение общего состояния, походки и статики. Все координаторные пробы выполняет точно. В позе Ромберга устойчив, мышечная сила в конечностях достаточная.

Анализ крови в конце лечения: эритроциты — 5 600 000; Нв — 12,2 ед.; цветной показатель — 0,65; тромбоциты — 380 800; лейкоциты — 5400; эозинофилы — 9 %; палочкоядерные — 1; сегментоядерные — 51; лимфоциты — 27; моноциты — 12 %; СОЭ — 66 мм/ч.

Ремиссия продолжалась в течение 3 лет.

28. К-ва П. Ф., 1910 г. рождения, обратилась впервые к урологу 8.08.66 г. с жалобами на рези при мочеиспускании с примесью крови в моче. Больна с августа 1965 г., когда впервые появились приступы левосторонней почечной колики. Цистоскопия от 8.08. моча кровавая. Пузырь

отмывается с трудом. Емкость пузыря достаточная, слизистая воспалена. Передняя и правая стенки пузыря без патологии. На левой стенке пузыря с переходом на заднюю определяется больших размеров опухоль. Слизистая над опухолью мало изменена, но фиксирована. Слизистая в области шейки отечная буллезная. Левое устье не видно, правое устье без особенностей. При цистоскопии создалось впечатление, что имеется прорастание опухоли в мочевой пузырь со стороны органов гениталий. Осмотр гинеколога от 9.08.66 г. Заключение: дермоидная киста паравезикальной клетчатки? Заключение уролога от 10.08.66 г.— мочевого пузыря. Лечение консервативное.

10.09.66 г. начато лечение амитозином. Всего больная получила 15 инъекций препарата с интервалами 5—7 дней. Анализ крови до начала лечения: эритроциты — 3 660 000; Нв — 11 ед.; цветовой показатель — 0,9; лейкоциты — 3900; эозинофилы — 6 %; палочкоядерные — 0; сегментоядерные — 73, лимфоциты — 20, моноциты — 6 %; СОЭ — 10 мм/ч. После применения амитозина прекратились дизурические явления, при цистоскопии 26.10.66 г. отмечается разлитая гиперемия по всему пузырю. В левой части мочевого пузыря у шейки опухоль в фазе распада.

Анализ крови в конце лечения: Нв — 70 ед.; лейкоциты — 5200; эозинофилы — 1 %; палочкоядерные — 6; сегментоядерные — 68; лимфоциты — 21; моноциты — 4 %.

Клиническая ремиссия продолжалась в течение 10 мес.

29. Д-як В. Д., 1922 г. рождения, наблюдалась в 7-й поликлинике г. Львова в женской консультации с 1962 г. При первом посещении обнаружена фибромиома матки узловатая, величиной в 7 нед. беременности. Постепенно в течение с 1962 г. по 1966 г. фибромиома увеличилась до 12—13 нед. беременности, плотной консистенции, еще более узловатая. Больной была рекомендована операция, однако из-за общего плохого состояния, малокровие — Нв — 38 %, больная не в состоянии была оперироваться.

В октябре 1966 г. был назначен амитозин, всего больная получила 15 инъекций и 45 свечей.

В январе 1967 г. больная обследована и установлена фиброма величиной в 8 нед. беременности, почти исчезли узлы. В 1968 г. направлена на оперативное лечение.

30. Л-ва К. Г., 40 лет находится под наблюдением Львовского областного онкодиспансера с 1966 г. с диагнозом: рак шейки матки III ст. Состояние больной после сочетанной лучевой терапии при осмотре 13.10.67 г. врачом-онкологом Николаевской районной больницы Львовской обл. обнаружено: слизистая влагалища гиперемирована, легко ранима, вла-

галище с явлениями атрезии в верхней трети. При ректовагинальном исследовании справа в области задне-бокового параметрия определяется инфильтрат размером  $5 \times 6 \times 1,5$  см, умеренно плотной консистенции, мало болезненный при пальпации. Слева свод без особенностей.

После курса лечения амитозином (15 инъекций и 20 приемов свечей) при осмотре гинекологом 31.01.68 г. обнаружено: слизистая влагалища легко ранима, гиперемирована, выделения типа белей. При ректовагинальном исследовании тело матки смешено резко вправо, маленькое, безболезненное, свод укорочен. Ранее определяемый инфильтрат в настоящее время не определяется. Изменений со стороны крови нет. Общее состояние больной хорошее.

**31.** С-ва М. В., 30 лет поступила во Львовский областной онкодиспансер 11.04.64 г. с диагнозом: меланобластома кожи правой голени IV ст. с метастазами в правую подвздошную область, забрюшинные лимфоузлы. 16.04.64 г. произведено оперативное иссечение опухоли голени, гистологический диагноз: меланобластома. 1.04.64 операция по поводу рецидива опухоли. В течение 1964—1966 гг. получала рентгенотерапию в суммарной дозе 17 000 Р. При осмотре 11.04.66 г. отмечается больших размеров опухоль в правой подвздошной области, на коже явления лучевого дерматита. При консультации в Ленинградском институте онкологии 13.04.66 г. рекомендовано лечение преднизолоном, оперативному и лучевому лечению не подлежит.

16.04.66 г. Начато лечение амитозином с интервалами между инъекциями 5 дней, всего 20 инъекций. В результате курса введения препарата отмечено значительное уменьшение опухоли в правой подвздошной области, улучшилось общее состояние. После повторного курса применения амитозина опухоль еще несколько уменьшилась.

Ремиссия продолжалась в течение 1,5 г.

**32.** В-с К. И., 33 г., находится под наблюдением Ивано-Франковского областного онкодиспансера с 27.04.65 г. с диагнозом рак шейки матки II—III ст. Гистологический диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак. Проведен курс сочетанной лучевой терапии: кобальт 8460 мг/ч, рентгеноблучение 13 950 р. После проведенного лечения оставался плотный инфильтрат в левом параметрии.

В сентябре-октябре 1966 г. проведено лечение амитозином, всего 15 инъекций. При осмотре в декабре 1966 г. инфильтрация уменьшилась. В январе 1967 г. начат повторный курс применения амитозина в инъекциях (10) и в свечах (45), в результате проведенного лечения инфильтрат рассосался. В настоящее время состояние хорошее.

33. Р-ян Я. Б., 72 г., поступил в урологическое отделение Октябрьской больницы г. Киева 12.04.66 г. с диагнозом: рак мочевого пузыря, камни мочевого пузыря. Болеет с 1961 г., когда впервые появились дизурические явления, часто отмечал примесь крови в испражнениях. При обследовании урологом 26.03.66 г. были обнаружены камни и опухоль на левой боковой стенке мочевого пузыря, по поводу чего направлен в Киев.

При цистоскопии 5.05.66 г.: моча из пузыря мутная, в количестве 15 мл (больной не мог помочиться перед цистоскопией). Емкость пузыря достаточная, слизистая несколько инфильтрирована, устья мочеточников рассмотреть не удается. На передней боковой стенке слева в области шейки имеется опухолевидное образование, захватывающее сегмент между 1 и 2 шейки с бахромчатым разрастанием стенки. На дне пузыря два крупных камня величиной в сливу, темного цвета.

Анализ крови: Нв — 92 ед.; лейкоциты — 8700; эозинофилы — 2 %; нейтрофилы — 1 %; сегментоядерные — 52 %; лимфоциты — 38 %; моноциты — 7 %; СОЭ — 36 мм/ч. Анализ мочи: уд. вес — 1013; белок — 0,001 %: клетки эпителия — 5—7 в поле зрения: лейкоциты — 5—8 в поле зрения; эритроциты выщелоченные — 20—30 в поле зрения.

Больному назначен амитозин по 1 мл внутримышечно с интервалами 5—7 дней, всего 15 инъекций. Уже после третьего введения отмечено уменьшение дизурических явлений, которые в конце курса лечения полностью прекратились. При контрольной цистоскопии 1.07.66 г. обнаружено: цистоскоп прошел свободно через уретру в мочевой пузырь. Остаточной мочи около 50 мл, мутноватая, без видимой примеси крови. Емкость достаточная, слизистая несколько гиперемирована, простата вдается в мочевой пузырь. Слева, начиная с передней части мочевого пузыря, по всей передней и боковой поверхности до 18 ч имеется опухолевидное разрастание на широком основании. По сравнению с цистоскопией, произведенной 5.05.66 г., отмечается некоторое уменьшение инфильтрации и кровоточивости. На дне пузыря имеется 2 камня величиной 2×1×1 см желтоватого цвета с шероховатой поверхностью.

Клиническая ремиссия продолжалась в течение 13 месяцев.

34. Г-ая В. К., 57 лет. В больницу поступила 20.09.66 г. для курса лечения химиопрепаратором — амитозином.

Согласно выписки истории болезни в клинической больнице № 1 г. Гданьска от 16.08.66 г. у больной был диагно-

стирован рак правой молочной железы ( $T_3N_3M_6$ ), подтвержденный функционной биопсией. За время пребывания в Гданьской клинической больнице больная получила курс рентгенотерапии. 23.09.66 г. консилиумом врачей установлено, что в наружном отделе, между верхним и нижним квадратом правой молочной железы в глубине ее определяется шнуровидный тяж с некоторым утолщением к периферии, безболезненный. Сосок молочной железы не изменен, кожа правой молочной железы несколько инфильтрована. Лимфатические узлы в подмышечной впадине и надключичные не увеличены, безболезненны. Выделений из соска грудной железы не обнаружено. Больной было предложено патогистологическое исследование. По гистологическим данным функционной биопсии, проведенной в клинике г. Гданьска, очевидно наличие злокачественной опухоли — рака правой молочной железы. Учитывая отсутствие противопоказаний со стороны внутренних органов, состав консилиума рекомендовал консервативное лечение и химиотерапию препаратом амитозин (автор препарата доктор А. И. Потопальский). Лечение амитозином проводилось по методике автора. Одновременно велись наблюдения за изменениями состояния опухоли молочной железы. За время пребывания в стационаре больной Г. проведен I-й курс инъекций амитозина (15 введений).

В процессе лечения отмечалось при каждом введении препарата подъем температуры, учащение пульса, незначительные головные боли, повышение лейкоцитоза в пределах 1—1,5 тыс. лейкоцитов. На 3-й — 4-й день все явления реакции утихали. Кроме того, проводилось симптоматическое лечение, больная получала поливитамины, боржом.

За время пребывания в стационаре произведено капельное переливание одноименной группы крови по 200, 0—2 раза и 2 раза перелита лейкоцитарная масса по 50,0. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, органов грудной и брюшной полости не отмечалось.

После окончания I-го курса лечения амитозином повторный консилиум в прежнем составе отметил: проведенный курс амитозином не вызвал никаких осложнений со стороны внутренних органов. Молочная железа уменьшилась в размерах, уменьшились: пастозность, пигментация кожи молочной железы и правого предплечья, а также плотность паренхимы молочной железы. Регионарные лимфатические железы не увеличены, подвижны и безболезненны. Больная значительно прибавила в весе.

В итоге проведенного лечения амитозином можно с полной уверенностью констатировать, что опухолевый процесс в правой молочной железе не прогрессирует. Рекомендуется сделать межкурсовую перерыв. Признать процесс благоприятным для радикальной операции и биопсии для патогистологического исследования.

В случае категорического отказа от радикальной операции и биопсии для патогистологического исследования как единственного метода исключения злокачественности опухоли можно рекомендовать повторный противорецидивный курс химиотерапии препаратом амитозин через 3—5 мес.

Во время перерыва больная должна находиться под наблюдением онколога по месту жительства.

Лабораторные данные при выписке из стационара.

Анализ крови: эритроциты — 3 410 000; палочки — 21; Нв — 73 ед.; сегментоядерные — 32 %; цветной показатель — 1,0; лимфоциты — 38 %; тромбоциты — 262 570 в  $\text{мм}^3$ ; моноциты — 9 %; лейкоциты — 4400; СОЭ — 28 мм/ч.

Моча: прозрачная, реакция кислая, удельный вес 1,014; белок — нет; сахар — нет; желчные пигменты отрицательные; лейкоциты — 1—3 в поле зрения; эпителий плоский 10—12 в поле зрения.

Рентгенограмма легких:

Справа нежная междолевая шварта. Других изменений не определяется.

После повторного курса лечения (15 инъекций) опухоль грудной железы не определяется. В 1967 г. проведен профилактический курс введения амитозина. В настоящее время рецидив опухоли не обнаружен, общее состояние хорошее.

35. О-ск И. М., 1934 г. рождения, находится под наблюдением Львовского областного онкодиспансера с 5.06.65 г. с диагнозом: рак левой грудной железы после мастэктомии ст. IV Диссеминация процесса. До этого больной в мае 1964 г. в Львовской обл. клинической больнице была проведена радикальная мастэктомия слева. 5.06.65 г. у больной диагностированы метастазы в паракардиальные лимфоузлы и прорастание опухоли в грудную стенку ст. IV кл. гр. II.

Анализ крови от 8.06.65: эритроциты — 4 300 000, лейкоциты — 10 700, СОЭ — 14 мм/ч. При рентгеноскопии грудной клетки от 5.06.65 г. изменений не выявлено: легкие прозрачные, диафрагма подвижна, синусы свободны, корни легких в норме, сердце в границах нормы. 7.06.65 г.— 14.07.65 г. больной проведена рентгенотерапия

в количестве 7000 рентген. Анализ крови от 12.07.65 г.: эритроциты — 4 000 000; Нв — 68 ед.; лейкоциты — 8300; эозинофилы — 0 %; палочкоядерные — %; сегментоядерные — 72 %; лимфоциты — 25 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 13 мм/ч. Больная жалуется на боли в шейном отделе позвоночника, резкую слабость в правой руке. Объективно: черепномозговая иннервация в норме, монопарез правой руки, сухожильные рефлексы на правой руке не вызываются, гипестезия болевой чувствительности в области С<sub>4</sub>—С<sub>5</sub> справа.

На рентгенограмме — шейного отдела позвоночника — нечеткость контуров с расплыванием в области С<sub>2</sub>—С<sub>4</sub>. Рекомендовано симптоматическое лечение и наркотики.

В сентябре — октябре 1965 г. проведено лечение амитозином в количестве 15 инъекций. После пятого введения исчезли явления пареза правой верхней конечности, улучшилось общее состояние. При рентгенографии шейного отдела позвоночника — V шейный позвонок смещен кпереди на 1 см. Деструктивные изменения не определяются.

Анализ крови в конце курса лечения: Нв — 73 ед.; лейкоциты — 8800; эозинофилы — 2 %; палочкоядерные — 6; сегментоядерные — 74; лимфоциты — 12; моноциты — 6 %.

Ремиссия продолжалась в течение года.

36. К-в Н. П., 46 лет, находился с 27.08. по 25.09. 67 г. на стационарном лечении в в/ч 52 195 по поводу рака головки поджелудочной железы с выраженной желтухой, анемией, отмечаются слабость, зуд кожи.

21.07.67 г. в Окружном военном госпитале 1120 произведена операция дуоденотомия, холецистоэнтеростомия с Брауновским анастомозом. В августе — сентябре 1967 г. проведен курс лечения амитозином. Состояние больного улучшилось, исчезла желтуха, восстановилась работоспособность. Билирубин крови нормализовался.

В настоящее время общее состояние удовлетворительное. Проводится второй курс лечения амитозином.

37. В-ин Ф. Ф., 59 лет находился на обследовании в Киевском рентгено-радиологическом и онкологическом НИИ с 5.10 по 6.10.67 с диагнозом: рак желудка.

При рентгенологическом исследовании желудка обнаружено: пищевод не изменен. Желудок, начиная от субкардиального отдела, развертывается в виде узкой трубки с неровными изведенными контурами. Рельеф слизистой не определяется. Перистальтика отсутствует. Эвакуация не задерживается. Смешаемость желудка несколько ограничена.

12.10.67 г. начато лечение амитозином, всего больной

получил 15 инъекций препарата. После III—IV инъекции амитозина отмечено уменьшение болей, прекратилась рвота. Общее состояние улучшилось. При рентгеновском исследовании в конце курса лечения в Житомирском областном кодиспансере 26.01.68 отмечено: легкие и сердце без видимой патологии. Пищевод не изменен. Желудок деформирован, неподвижен, с большим дефектом наполнения по большой кривизне антального отдела размером около 15 см. Контур дефекта нечеткий. Рельеф слизистой грубый, складки обрываются у дефекта. Перистальтика не видна. Привратник зияет. Луковица 12-персной кишке без особенностей. Ремиссия продолжалась в течение 5 мес. Повторный курс лечения не проводился.

38. К-о—Г-к М. И., 60 лет. Находилась на стационарном лечении в областной больнице Совпартактива с 3.10. по 29.12. 1966 г. Поступила в больницу для проведения курса лечения химиопрепаратором амитозином по поводу рака правой молочной железы (стадия IV клин. группа IV) с метастазами в правое легкое и специфическим правосторонним плевритом, распадом опухоли молочной железы. До этого получила 2 курса внутривенных введений бензотэфа. Производилось также удаление экссудата из правой плевральной полости и введение 24 мгл раствора бензотэфа. Всего за два курса б-ная получила 744 мгл бензотэфа.

Лечение химиопрепаратором амитозином проводилось согласно указаниям автора препарата доктора Потопальского А. И. Амитозин растворялся в ампуле 0,5-м раствором новокаина в количестве 4 мл. Инъекции производились в наружный верхний квадрант ягодицы с предварительной подготовкой (массаж до укола и после укола). Больная получила первый курс химиопрепарата амитозина в количестве 15 мл (1 мл. амитозина + 4 гр 0,5%-го раствора новокаина) на одну инъекцию.

После введения амитозина отмечались подъем температуры, покалывание по периферии опухоли, в регионарных лимфатических железах пораженной стороны, повышенная потливость. На вторые, третьи сутки все явления утихали, состояние больной улучшилось. Инъекции амитозина проводились регулярно через трое суток. Изменений со стороны красной и белой крови не отмечалось. После введения амитозина увеличивалось количество лейкоцитов при почти нормальной лейкоцитарной формуле. Количество тромбоцитов было в пределах нормы. Отмечалась тенденция к снижению СОЭ, уменьшению одышки. Инфильтратов и нагноений в местах введения амитозина

не было. Опухоль молочной железы по периферии несколько уменьшилась, грудная железа стала мягче и подвижней. Несколько уменьшилась плотность лимфатических пакетов в подмышечной впадине справа. Потери в весе за время пребывания в стационаре не было. Со стороны правого легкого и плевральной полости изменений не отмечено. Не отмечено также дальнейшее распространение метастазов. Рекомендовано через 1,5—2 мес. провести второй курс лечения амитозином.

Повторный курс лечения не проводился. Длительность ремиссии 7 мес.

39. Л-о Я. Г., 33 г., находилась в гинекологическом отделении Тернопольского клинического роддома с 18.03. по 20.03.68 г. на обследовании по поводу фибромиомы матки величиной 18 нед. беременности. От рекомендованного оперативного лечения отказалась.

Анализ крови 19.03.68 г.: эритроциты — 3 510 000; Нв — 79 ед.; лейкоциты — 5200; эозинофилы — 1 %; палочкоядерные — 2; сегментоядерные — 70; лимфоциты — 19; моноциты — 8 %; СОЭ — 10 мм/ч. Анализ мочи без отклонений. Атипических клеток нет. Назначено лечение амитозином в свечах по одной свече три раза в день каждый третий день, всего 60 свечей.

При контрольном осмотре 27.07.68 г. в конце курса лечения: матка пальпируется четко, размеры ее соответствуют 5—6 неделям беременности, слева от матки пальпируется фиброматозный узел величиной в 2 мужских кулака, болезненный. При данной ситуации рационально оперативное удаление фиброматозного узла без матки. Больной рекомендовано удаление узла.

40. Г-в В. Г., 60 лет, находился на лечении в проктологическом отделении Львовской обл. клинической больницы с 28.04 по 5.05.65 с диагнозом: рак прямой кишки на высоте 13 см II ст. II кл. гр. Гистологический диагноз: железистый рак, гипертоническая болезнь, кардиосклероз Н-О.

Жалобы на общую слабость, одышку, боли внизу живота, наличие крови в кале.

На высоте 12 см при ректоскопии имеются полипозные разрастания (эндофитный рост) на правой боковой и задней стенке опухоль подвижная. Ирригоскопия — сигмовидная кишечник обычных размеров. При прохождении контраста через прямую кишку определяется отклонение струи, она как бы обходит препятствие в надампулярном отделе. На рентгенограмме определяется дефект наполнения на данном месте.

Анализ крови: эритроциты — 4 600 000; Нв — 78 ед.; лейкоциты — 7800; эозинофилы — 1; палочкоядерные — 4; сегментоядерные — 60; лимфоциты — 33; моноциты — 2 %; СОЭ — 8 мм/ч. От предложенной операции больной отказался.

10.05. начато лечение амитозином по 1 мл внутримышечно с интервалами 5 дней, всего 15 инъекций. При осмотре 17.07.65 г. величина опухоли прежняя, субъективно больной отмечает уменьшение болей и кровь в испражнениях. После окончания лечения кровь в испражнениях отсутствует, улучшился аппетит. Рост опухоли стабилизировался. При осмотре 15.07.65 проктологом выявлено, что состояние бластомы не изменилось. Анализ крови после первого курса: эритроциты — 4 510 000; Нв — 84 ед.; лейкоциты — 5600; эозинофилы — 3 %; сегментоядерные — 51 %; лимфоциты — 43 %; моноциты — 3 %.

Через 1,5 мес. проведен аналогичный повторный курс введения амитозина. Величина опухоли оставалась прежней в течение двух лет.

В сентябре 1967 г. больному повторно предложена операция, во время которой выявлены метастазы в забрюшинных лимфоузлах, наложен противоестественный задний проход. В октябре — ноябре 1967 г. проведен третий курс амитозина в свечах по 1 свече 3 раза в день каждый третий день, всего 60 свечей. В настоящее время состояние больного удовлетворительное, прогрессирования процесса не отмечается.

41. Р-й С. В.— 1921 г. рождения находился на стационарном лечении в Тернопольском облонкодиспансере с 16.01.1968 г. по поводу карциномы левой молочной железы IV ст. 4-й клинической группы.

Жалобы при поступлении на постепенно увеличивающуюся распадающуюся опухоль левой молочной железы. Впервые заметила опухоль три года тому назад, распад начался шесть месяцев тому назад.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, питание хорошее, внутренние органы в пределах нормы. Левая, молочная железа неподвижна, очень плотная, вся инфильтрирована опухолью, прорастающей покрывающую ее кожу и распадающейся в нижней половине, отделяемое ихорозное: левая подключичная область выполнена плотной инфильтрацией и несколько выпячена; плотная инфильтрация левой надключичной области. В левой подмышечной области конгломерат плотных неподвижных лимфоузлов диаметром до 10 см прорастающий кожу с нарывшимся распадом. Левая верхняя конечность равномер-

но умеренно отечна. В правой подмышечной области плотные лимфоузлы диаметром до 3 см. В правой молочной железе опухоль не определяется. При рентгенобследовании легкие и сердце в пределах нормы.

Анализ крови: эритроциты — 3 520 000; Нв — 67,5 ед.; цветной показатель — 09. Тромбоциты — 190.080; лейкоциты — 4100; эозинофилы — 2,2%; палочкоядерные — 5; сегментоядерные — 77; лимфоциты — 15; моноциты — 1%; СОЭ — 63 мм/ч. Анализ мочи: в пределах нормы. Биохимический анализ: сахар — 90 мг%; хлориды — 550; хлор — 333; билирубин — 0,46; остаточный азот — 28,6; белок 8,06; альбумины — 500; глобулины — 3,6 мг%.

Больная получила гормонно-химиотерапию (тиотэф).

После инъекций тиофосфамида несколько улучшилось общее состояние, уменьшился отек левой верхней конечности. Через месяц после окончания введения тиотэфа больной назначен амитозин по 1,5 мл внутримышечно. После третьей инъекции пропарата исчезла отечность левой верхней конечности, уменьшились метастатические узлы в правой подмышечной области, заметна грануляция в области распадающейся опухоли груди и левой подмышечной области.

К концу курса введения амитозина метастатические узлы правой подмышечной над- и подключичной области слева и справа рассосались. Очаги распада зарубцевались, основная опухоль левой груди уменьшилась в два раза. После месячного перерыва будет проведен второй курс введения препарата.

42. Б-к А. Д., 1924 г. рождения, диагноз: рак яичника IV стадия, находилась под наблюдением гинекологического отделения Ив.-Франковского акушерско-гинекологического объединения.

До 1958 г. к врачу не обращались. При первом обращении установлен диагноз: правосторонняя киста яичника с воспалительными наслоениями, эрозия шейки матки. Проведено консервативное противовоспалительное лечение и физиотерапевтическое лечение. 7.06.61 г. произведена операция по поводу кисты правого яичника. Во время операции установлено, что киста злокачественного происхождения. После операции получила рентген- и химиотерапию (тиотэф). В 1962 г. 25.09. повторная пробная лапаротомия, после чего снова получила химио- и рентгентерапию. С 25.09.63 г. неоднократно лечилась в гинекологическом отделении, где получала гемотрансфузию, химиотерапию, общеукрепляющее лечение.

В сентябре 1964 г. в связи с нарастанием асцита и ухудшением общего состояния начато лечение амитозином, всего 15 инъекций на курс с интервалами 5 дней. В результате проведенного лечения наблюдалось уменьшение асцита (объем живота уменьшился от 108 см до 84), наполовину уменьшилась основная опухоль правого яичника. После двухмесячного перерыва проведен аналогичный второй курс введения амитозина. Состояние больной оставалось удовлетворительным в течение двух лет, после чего отмечено прогрессирование процесса.

43. С-ва С. Ф., 54 г., находится под наблюдением Новоселовской райбольницы Донецкой обл. с диагнозом рак яичников IV ст. с ноября 1966 г., когда появились боли внизу живота, чувство вздутия. После стационарного обследования была направлена в гинекологическое отделение областной клинической больницы г. Донецка, где 30.12.66 произведена пробная лапаротомия. Гистологический диагноз от 2.01.67: железистый рак. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным наружением. Проведен курс введения тиофосфамида по 20 мг, всего 300 мг. Накопление асцитической жидкости прекратилось и больная выписана домой. Месяц спустя обнаружено прогрессирование процесса. В феврале 1967 г. начато лечение амитозином по 1 мл внутримышечно каждые 5 дней. После каждого введения была бурная температурная реакция в течение двух суток. Уже после третьего введения препарата опухоль значительно уменьшилась, асцит не определялся. Курс лечения был продолжен в гинекологическом отделении г. Ивано-Франковска, где, кроме введения препарата внутримышечно, были назначены свечи с амитозином по 1 три раза в день каждый третий день. Всего больная получила 10 инъекций амитозина и 30 свечей. В конце курса лечения в левом параметрии отмечался лишь незначительный тяж  $2 \times 1,5$  см, основная опухоль и метастазы рассосались.

В сентябре 1967 г. проведен второй курс лечения амитозином в свечах, однако больная принимала препарат нерегулярно. В марте 1968 г. обнаружена свободная жидкость в брюшной полости. В результате очередного курса лечения амитозином (15 инъекций и 45 свечей) асцит рассосался, общее состояние больной в настоящее время удовлетворительное.

38. П-ва Л. И., 55 лет. Находится под наблюдением в Киевском институте онкологии и радиологии с диагнозом: рак яичников III—IV ст.

Ранее (13.05.62) произведены оперативное удаление опухоли правого яичника и резекция сальника, гистологический диагноз: аденокарцинома. С 24.06.63 по 3.08.63 приняла курс тиотэфа и тестостеронпропионата. В области правого параметрия оставался инфильтрат  $3 \times 3 \times 5$  см. В дальнейшем с 26.08 по 5.10.63 г. проведена рентгенотерапия в суммарной дозе 1190 р.

В 1965 г. повторно проведена гормонотерапия, общее состояние улучшилось, но инфильтрат оставался прежних размеров.

В июне 1966 г. появились боли в крестце и внизу живота. В июле — августе 1966 г. проведен курс лечения амитозином по 1 мл внутримышечно всего 15 инъекций. В результате лечения прекратились боли, инфильтрат уменьшился наполовину.

В январе 1967 г. проведен повторный курс амитозина. До настоящего времени общее состояние остается удовлетворительным, прогрессирование процесса не отмечается.

44. А-ва Н. А., 38 лет. Поступила в гинекологическое отделение г. Джамбул 27.10.66 г. с диагнозом фибромиома матки быстрорастущая. Больная обследована лабораторно и рентгенологически. 8.11.66 г. произведена биопсия шейки матки и диагностическое выскабливание полости матки с гистоанализом (бластоматозного роста нет). 14.11.66 г. б-ная оперирована, произведена пробная лапаротомия. Сделана биопсия из метастазов в брюшную стенку, (метастаз из цилиоэпителиального рака яичника). Клинический диагноз — рак яичника IV стадии с метастазами в матку и другие органы брюшной полости. После операционное течение без осложнений. Заживление первичным натяжением: Ан. крови от 23.11: Нв — 74,4 ед; СОЭ — 6 мм/ч. Рентгенотерапия не проводилась. Тиотэф не вводился ввиду отсутствия. Выписка домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога.

В январе 1967 г. в Ивано-Франковском областном онкодиспансере проведено оперативное удаление опухоли и курс введения этимидина, а затем циклофосфана. Несмотря на проведенное лечение, у больной определялись инфильтраты в параметрии слева и справа, метастазы в области послеоперационного рубца.

В марте 1967 г. назначено лечение амитозином и большая была переведена в больницу Препарат применялся внутримышечно (15 инъекций) и в свечах (45 свечей). К концу первого курса лечения рассосались метастазы в области рубца и уменьшились инфильтраты в параметрии, стало контурироваться тело матки. После повторного

аналогичного курса лечения амитозином состояние не изменилось. В удовлетворительном состоянии выписана домой. В настоящее время процесс стабилизировался.

45. П-ва Н. К., 71 г. находилась в терапевтическом отделении 2 гор. б-цы, с 29.06.67 по 22.07.67 г. Днепропетровска. Направлена для обследования с жалобами на слабость, похудение, спазмы в области пищевода при прохождении пищи, боли в надпочечной области, усиливающиеся после приема пищи, головные боли, боли в области сердца. Заболевание связывали с перенесенной психической травмой. Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы бледны, несколько пониженного питания, в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Систолические тоны приглушенны, ритмичны, акцент 11 тона аорты, АД 200/105. Пульс 63 уд/мин, ритмичен, удовлетворительного наполнения и напряжения, живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Стул в норме, язык чистый, влажный.

В стационаре больной произведены следующие анализы: холестерин крови — 200 гр %; билирубин — 12,48 мг %; реакция непрямая (по Бокальчуку); Нв — 84 ед.; лейкоциты — 6200; эритроциты — 4 550 000; цветовой показатель — 0,95; сегментоядерные — 70 %; палочкоядерные — 4 %; лимфоциты — 17 %; моноциты — 9 %; СОЭ — 14 мм/ч. Анализ мочи без особенностей. В кале реакция на скрытую кровь отрицательная. Рентгеноскопия органов грудной клетки: легочные поля эмфизематозны. Выраженный пневмосклероз. Синусы свободны, корни обычны. Сердце без особенностей. Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта (дважды): пищевод расположен обычно, свободно проходим. В нижней трети пищевода по задней поверхности определяется стойкое депо бария около 1 см в диаметре с большим дефектом наполнения, вокруг отмечается деформация складок слизистой и передней стенки пищевода в месте поражения. Желудок формы удлиненного крючка, атоничен, газовый пузырь обычной формы, складки истончены продольные, прослеживаются до пилорического отдела, перистальтика вялая, средними волнами эвакуация спокойная. Луковица 12-перстной обычной формы и положения.

Рельеф слизистой тонкого кишечника не изменен. Пассажи по тонкому кишечнику не ускорены, через 24 ч толстый кишечник заполнялся. Отмечается некоторое опущение поперечноободочного отдела. Заключение: учитывая отсутствие регressiveных изменений в пищеводе, можно

предположить, что у больной, всего вероятнее, опухоль нижней трети пищевода с распадом.

В стационаре больная получала лечение: внутримышечно сернокислую магнезию, дигидрофталоцианин, бромиды, адонис, пенициллин, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, аскорбиновую кислоту.

Консультация хирурга: учитывая общее состояние и возраст,— радикальная операция не показана.

После проведенного лечения субъективно состояние больной улучшилось, боли в подложечной области уменьшились, головные боли и боли в области сердца не беспокоят. АД в течение 10 дней стойко нормализовалось. Выписывается в удовлетворительном состоянии для симптоматического лечения на дому. Учитывая общее состояние и возраст больной, радикальная операция не показана.

Диагноз: Опухоль нижней трети пищевода. Гипертоническая болезнь II ст. кардиоцеребральная форма.

Рекомендуется: 1) лечение химиопрепаратами (бензотэф, тиотэф) под контролем исследования крови;

2) лечение гипертонической болезни раунатином по 1 табл. на ночь в течение 2 нед. под контролем АД, а затем по усмотрению участкового врача;

3. систематическое наблюдение участкового врача.

Учитывая возраст больной и плохое общее состояние, в сентябре—ноябре 1967 г. проведен курс лечения амитозином в свечах по 1 свече 3 раза в день каждый третий день, всего 60 свечей и внутрь по 50 капель 1 раз в день каждый третий день. В результате проведенного лечения улучшилось общее состояние, прекратились боли, улучшилось глотание. При рентгенологическом исследовании пищевода отмечается некоторое сужение его в нижнегрудном отделе. Контуры суженного отдела мелко зазубрены, а по задней стенке в этом отделе имеется неправильная крупная зазубренность с депо бария диаметром до 0,6 см.

Диагноз: рак нижнегрудного отдела пищевода с явлениями распада.

После двухмесячного перерыва проведен аналогичный второй курс амитозина. При контрольной рентгенографии в конце курса (21.04.68 г) опухоль пищевода не определяется. Общее состояние удовлетворительное. Анализ крови 25.04.68: эритроциты — 38 20 000; Нв — 76 ед; лейкоциты — 4000; эозинофилы — 4 %; палочкоядерные — 2 %; сегментоядерные — 54 %; лимфоциты — 32 %; моноциты — 8 %; СОЭ — 9 мм/ч.

46. П-ей Н. С.. 55 лет находился под наблюдением

ЛОР-врача Острожецкой б-цы Млыновского р-на с февраля 1967 г., когда лечился стационарно в ЛОР-отделении по поводу острого фаринголарингита. Выписан с улучшением. В июле лечился в стационаре повторно, после чего у больного был заподозрен рак гортани и он был направлен в Киевский НИИ отоларингологии, где диагноз был подтвержден. Лечился стационарно с 22.07 по 18.09.67 г., получил курс лучевой терапии с 28.07 по 14.09.67 г. в суммарной дозе 9994Р на аппарате ГУТ-60. В дальнейшем больному было назначено амбулаторное лечение препаратором амитозин № 10 внутримышечно через 5 дней. После 12 инъекций больной отмечает облегчение. Объективно: ларингоскопически — слизистая оболочка надгортанника и левой голосовой связки резко отечна, имеет вид неровного бугристого инфильтрата, переходящего по передней складке на правую половину гортани. Левая половина гортани неподвижна при фонации, голосовая щель несколько сужена. Слизистая оболочка подсвязочного пространства слегка отечна (кольца трахеи просвечивают плохо). По передней поверхности шеи некоторое увеличение надтрахеальных лимфоузлов, характерной плотноэластической консистенции. Гортань ограничено подвижна. Диагноз: рак гортани III ст.

Анализ крови от 8.07.67 г.: эритроциты — 3 620 000; Нв — 72 ед.; цветовой показатель — 1,0; лейкоциты — 5100; эозинофилы — 1 %; палочкоядерные — 2 %; сегментоядерные — 67 %; лимфоциты — 27 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 6 мм/ч.

Анализ мочи от 8.07.67 г.: Уд. вес — 1024; белок, сахар — нет; плоский эпителий — в малом количестве; лейкоциты — 3—4 в поле зрения; эритроциты, цилиндры — нет; соли — ураты — в большом количестве, слизь — в норме.

Рентгеноскопия органов грудной клетки от 8.12.67 г. Легкие и сердце в пределах нормы.

После окончания курса введения амитозина (15 инъекций) улучшилось общее состояние, прекратились боли при глотании, стал чище голос. При повторном осмотре 9.01.68 г. выявлено: после проведенного курса лечения (лучевого) в Киеве отмечался значительный рост опухоли, прорастание ее в надгортанник. В настоящее время замечается тот же инфильтрат в области надгортанника, на внутренней поверхности ее бугорок, но отмечается некоторое рассасывание инфильтрата в области левой ложной голосовой связки, истинная голосовая связка слева более подвижна, не инфильтрирована. Межсвязочное простран-

ство свободное. В надсвязочном пространстве инфильтрирования не отмечается. 26.12.1967 г. больному дана первая группа инвалидности на два года.

В марте — мае 1968 г. проведен повторный курс введения амитозина (15 инъекций). Анализ крови в конце курса (18.05.68 г.): эритроциты — 3 650 000; Нв — 72 ед.; лейкоциты — 5500; эозинофилы — 3 %; палочкоядерные — 3 %; сегментоядерные — 63 %; лимфоциты — 25 %; моноциты — 6 %; СОЭ — 3 мм/ч.

Состояние больного несколько улучшилось. Опухоль незначительно, но уменьшилась. Самочувствие больного вполне удовлетворительное. Охриплость голоса значительно уменьшилась, почти проходит.

47. Б-ко О. Я., 45 лет. 13.07.65 г. обратилась в хирургический кабинет гор. поликлиники г. Киева с жалобами на наличие опухоли в правооколоушной области. Считает себя больной около 5 лет, лечилась у отоларингологов. За последний год отмечает увеличение опухоли.

Анализ крови от 14.07.65 г.: эритроциты — 4 090 000; Нв — 74 ед.: цветовой показатель — 0,92: лейкоциты — 5700: эозинофилы — 1 %: палочкоядерные — 1 %: сегментоядерные — 62 %: лимфоциты — 23 %: моноциты — 13 %: СОЭ — 3 мм/ч.

Анализ мочи от 14.07.65 г.: к-во — 150: уд. вес — 1010: цвет — соломенно-желтый: сахар, белок — нет: лейкоциты — 4—7 в поле зрения: плоский эпителий — умеренное к-во: слабо мутная; слизи не много.

Флюорография 13.07.65.

Петрификаты слева на верхушке в IV межреберье. На остальных участках — легочные поля чистые. Рентгенография правойколоушной области и сосцевидных отростков: костных изменений правого челюстного сустава нижней челюсти не выявлено. Выявлена смешанная опухоль правойколоушной железы.

По ходатайству МЗ Украины в январе 1966 г. больной назначен курс лечения амитозином по 1 мл внутримышечно, всего 20 инъекций. В результате лечения исчезли ограничения движений нижней челюсти, опухоль правойколоушной железы значительно уменьшилась в размере, стала мягче.

Во время повторного курса (15 инъекций) опухоль продолжала уменьшаться, состав крови без изменений. Затем отмечалось лишь небольшое уплотнение величиной  $1,5 \times 1,5$  см, общее состояние хорошее.

48. К-ец Н. Д., 30 лет находился под наблюдением лоротделения Ив.-Франковской обл. клинической б-цы.

Диагноз: рак гортани III ст., клиническая группа II, вестибулярно-срединной локализации, гистологически плоскоклеточный рак. Больной находился в Ивано-Франковской обл. клинической б-це с 17.05.66 г. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Гортань: в области гортанной поверхности надгортанника, левой ложной голосовой связки, черпалонадгортанной связки слева имеется опухоль — инфильтрат с распадом. Шейные лимфоузлы не пальпируются. Другие ЛОР-органы и внутренние органы без особенностей. Ад-115/85. Анализ мочи — в норме.

Анализ крови: Нв — 79,2 ед.; эритроциты — 4 400 000; лейкоциты — 6150; эозинофилы — 4 %; палочкоядерные — 3 %; сегментоядерные — 71 %; лимфоциты — 20 %; моноциты — 2 %; цветовой показатель — 0,81; СОЭ — 18 мм/ч. Рентгеноскопия: легкие и сердце в норме.

Направлен в Киевский НИИ ЛОРболезней, где назначена рентгентерапия. После этого состояние несколько улучшилось, однако продолжал жаловаться на боли и охриплость голоса.

Осмотр 3.07.66 г. В области левой истинной и ложной голосовых связок бугристая опухоль. Выраженная инфильтрация и отек левой половины надгортанника, левой черпало-подгортанной связки и грушевидного синуса. Левая половина гортани неподвижна. Метастазы и лимфоузлы не определяются.

В августе 1966 г. начато лечение амитозином по 1 мл внутримышечно с интервалами между инъекциями 5 дней. После пяти инъекций препарата голос стал чище.

При осмотре 1.09.66 г. общее состояние больного улучшилось. Гортань: выраженный отек и инфильтрация левого черпаловидного хряща и черпало-надгортанной связи. Опухоль несколько уменьшилась в размерах. Просвет гортани широкий. Подвижность левой половины гортани значительно ограничена.

При осмотре 20.10.66 (после 10 инъекций амитозина) опухоль гортани значительно уменьшилась в размерах, имеется некоторая инфильтрация левой черпало-надгортанной связи и левой ложной голосовой связки. Просвет гортани широкий, незначительный отек левого черпаловидного хряща. Всего больной получил 21 инъекцию амитозина. В конце курса состояние значительно улучшилось.

При осмотре 24.07.66 г. в области черпаловидного хряща незначительный инфильтрат. Диффузная гиперемия всей слизистой гортани. Подвижность гортани сохранена, опухоль не определяется.

Спустя 4 мес обнаружен метастаз в области левой ки-  
вательной мышцы, от операции больной отказался. По-  
вторное применение амитозина оказалось неэффективным,  
рентгенотерапия также без эффекта.

49. М-в В. М., 56 лет находился в хирургическом отде-  
лении с 28.02. по 14.06.67 г. с диагнозом рак гортани,  
ст. IV, клинической группы IV.

Болеет с июля 1966 г., когда появилась общая сла-  
бость, боль в горле, охриплость голоса. Неоднократно по-  
ступал в хирургическое отделение, где проводилась р-те-  
рапия, а 17.01.67 г. при явлениях асфиксии произведена  
трахеотомия.

При ларингоскопии просвет гортани резкоужен за  
счет бугристой опухоли, которая захватывает все отделы  
гортани. В области надгортанника и левой черпало-над-  
гортанной складки отмечается распад опухоли с переходом  
на боковые отделы глотки. Анализ крови 1.03.67 г.: эри-  
троциты — 460 000; Нв — 80 ед.; цветовой показатель —  
0,87; лейкоциты — 9100; эозинофилы — 2 %; палочкоядер-  
ные — 4 %; сегментоядерные — 75 %; лимфоциты — 16 %;  
моноциты — 3 %; СОЭ — 46 мм/ч.

20.03.67 г. начато лечение амитозином по 1 мл внутри-  
мышечно с интервалами 5—7 дней. При осмотре 12.04.67  
(после пяти инъекций амитозина) опухоль уменьшилась  
в размерах, черпала становятся подвижными. После семи  
инъекций амитозина опухоль уменьшилась в размерах,  
больше справа, надгортанник без изменений. Увеличился  
просвет гортани, больной свободно дышит при закрытой  
трахеотомической трубке.

В конце курса введения амитозина боли в гортани пол-  
ностью прекратились, дыхание при закрытой трубке сво-  
бодно.

Анализ крови в конце лечения: эритроциты — 3 830 000;  
Нв — 66 ед.; цветовой показатель — 0,9; лейкоциты —  
5250; эозинофилы — 2 %; палочкоядерные — 8 %; сегмен-  
тоядерные — 55 %; лимфоциты — 25 ; моноциты — 10 %;  
СОЭ — 45 мм/ч.

В настоящее время состояние больного удовлетвори-  
тельное, процесс не прогрессирует.

50. Б-ко Е. В., 6 лет, находился под наблюдением  
Львовского облонкодиспансера с 1965 г. 7.05—65 г. произ-  
ведена операция по поводу опухоли носоглотки.

Гистологический диагноз — ретикулоцитома. В 1966 г.  
отмечен рацидив опухоли, с 27.04 по 14.05.66 проведен  
курс рентгенотерапии в дозе 2500 р. В это же время при-  
менялся амитозин по 0,2 мл внутримышечно с интервалами

ми 5 дней, всего 10 инъекций, рентгенотерапия была прекращена, т. к. опухоль рассосалась.

В настоящее время рецидив опухоли не определяется.

51. К-а Э. Д., 65 лет, находился под наблюдением Львовской обл. клинической больницы с диагнозом: рецидив рака щитовидной железы. В мае 1966 г. была произведена операция по поводу рака щитовидной железы, диагноз подтвержден гистологически.

В сентябре 1967 г. отмечен рецидив опухоли, проведена рентгенотерапия с двух полей, общая доза 2925 Р. Однако опухоль продолжала увеличиваться.

С 17.07. по 27.01.68 проведен курс лечения амитозином, в результате которого отмечено значительное уменьшение опухоли. Через 2 мес. проведен повторный курс инъекций. Опухоль клинически не определяется, исчезли затруднения при дыхании и глотании. Общее состояние удовлетворительное.

52. Ж-в В. Д., 73 г., находится под наблюдением урологического отделения Львовской обл. клинической больницы. С 6.04. по 16.07.67 г. поставлен диагноз: рак мочевого пузыря ст. III, кл. гр. II. Болеет с 1965 г., неоднократно проводилась рентгенотерапия опухоли.

При хромоцистоскопии на задней стенке мочевого пузыря грубоворсинчатая опухоль на широкой основе размером  $5 \times 4 \times 1,5$  см. В аспирационной моче из мочевого пузыря обнаружены атипичные клетки. Проведена глубокая Р-терапия с пяти полей в дозе 12 000 Р., через 1,5 мес. начато лечение амитозином в свечах по 1 свече 3 раза в день каждый третий день, всего 60 свечей.

После применения свечей прекратились дизурические явления и боли. При контрольной цистоскопии через год на нижне-задней стенке мочевого пузыря определяется лишь ограниченный очаг отека размером  $2,5 \times 1,5 \times 0,5$  см без ворсинок. Опухоль не определяется, общее состояние удовлетворительное.

### 6.3. ПРИМЕНЕНИЕ АМИТОЗИНА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОЗАМИ

В связи с тем, что при аллейкемических формах лейкозов, при которых существующие антиblastические препараты не могут широко применяться ввиду угнетающего действия их на кроветворение, нами было проведено изучение действия амитозина на модели экспериментального лейкоза крыс, полученного в Чехословакии. Этот штамм является

формой сублейкемического миелолейкоза (эритромиело-за), прививается подкожно на беспородных крысах.

После предварительного введения животным с лейкозным процессом субтерапевтической дозы амитозина и последующего изменения места инокуляции (в мышцы бедра) нам удалось получить модель алейкемического миелоидного лейкоза крыс. Проведенные наблюдения с этой моделью в процессе 20 генераций подтвердили алейкемический характер лейкоза.

При применении амитозина с целью лечения пораженных лейкозным процессом животных была выработана оптимальная методика применения препарата в дозе 100 мг/кг массы с интервалами 48 ч. Подкожным, а также пероральным применением препарата, начиная с первых суток после инокуляции, удавалось в большинстве случаев полностью предотвратить развитие лейкозного процесса либо вызвать резкое торможение роста опухоли и нормализацию картины периферической крови.

В связи с выраженной эффективностью амитозина в эксперименте препарат был использован в комплексном лечении ряда больных острым миелоидным лейкозом. Амитозин применялся только в тех случаях, когда лечение, проводимое существующими методами, было неэффективным.

53. Б-ая Ц-ла Г., 5 лет. Неоднократно находилась в детском отделении Львовской обл. клинической больницы с диагнозом острый миелоидный лейкоз (гемицитобластоз), некротическая ангин. Диагноз подтвержден при пункции костного мозга. В пунктате — тотальная гемоцитобластная метаплазия. Получала триамсинолон по 1 таблетке 2 раза в день, в-меркаптопурин по 0,025 раз в день. Улучшения не отмечалось, 3.12.65 г. выписана домой.

Анализ крови от 1.07.66 г: эритроциты — 4 040 000; Нв — 78 ед.; лейкоциты — 300; лимфоретикулярные клетки — 8 %; миелобlastы — 55 %; палочкоядерные — 1 %; лимфоциты — 36 %. 8.07.66 г. повторно поступила в детское отделение. Объективно: резкая бледность, гнилостный запах изо рта. В области губ намечается отторжение некротических масс. На верхней губе — язвенно-некротический процесс на слизистых. Гиперемия и болезненность подчелюстной области. Отмечаются петехии на правой голени.

С 4.07.66 г. в дополнение к триамсинолону начала получать амитозин по 0,5 мл внутрь через день. Всего 15 приемов. Анализ крови от 8.12.66 г.: эритроциты — 1 460 000; Нв — 63 ед.; тромбоциты — 185 000; лейкоци-

ты — 7400; базофилы — 1%; эозинофилы — 1%; миелобласты — 9%; палочкоядерные — 8%; сегментоядерные — 45%; лимфоциты — 2%; ретикулярные клетки — 2%; СОЭ — 40 мм/ч.

Комплексное лечение было продолжено. Постепенно улучшилось общее состояние, начала ходить, появился аппетит. Отмечались регенерация раневой поверхности и отторжение некротических масс.

Анализ крови от 22.12.66 г. эритроциты — 3 700 000; Нв — 72 ед.; тромбоциты — 259 000; лейкоциты — 23 000; миелобласты — 1%; юные — 1%; палочкоядерные — 10%; сегментоядерные — 81%; лимфоциты — 6%; моноциты — 1%; СОЭ — 14 мм/ч. Отмечалась клиническая и гематологическая ремиссия. 3.01.67 г. больная в удовлетворительном состоянии выписана домой.

Анализ крови 3.01.67 г: эритроциты — 400 000; Нв — 72 ед.; лейкоциты 16 000; эозинофилы — 2%; миелоциты — 1%; палочкоядерные — 6%; сегментоядерные — 62%; лимфоциты — 25%; моноциты — 4%; СОЭ — 18 мм/ч. Ремиссия продолжалась в течение 10 месяцев.

54. П-ак М. И., 6 лет. Неоднократно находилась в детском отделении Львовской обл. клинической больницы с диагнозом: острый миелоидный лейкоз. Диагноз подтвержден пункцией костного мозга; отмечается гиперплазия костного мозга, до 95% клетки, напоминающие гемоцитобласты и около 5% составляют лимфоидно-ретикулярные клетки.

Проведено лечение: 6-меркаптопурин по 0,025 — 1 раз в день, преднизолон 0,02/сут, пентоксил  $0,04 \times 3$  раза в день, переливание крови и эритромассы. Наблюдались кратковременные ремиссии.

При повторном (4-м) поступлении в клинику в октябре 1966 г. состояние тяжелое. Отмечается резкая бледность, на коже голеней петехии, синяки, усиление сосудистого рисунка на коже в области ключиц. Доступные пальпации лимфоузлы спаяны в конгломераты величиной от греческого ореха до куриного яйца. Лицо одутловато, печень выступает на 3,5 см, селезенка опускается в малый таз.

В связи с тем, что применение прежних методов лечения было не эффективным, в дополнение к комплексу медикаментозного лечения с 23.11.66 г. было назначено применение амитозина по 1 мл внутрь через день, всего 15 приемов.

Анализ крови от 18.09.66 г. (до применения амитозина): эритроциты — 3 500 000; Нв — 64 ед.; лейкоциты — 7900; миелобласты — 49%; юные — 1%; палочкоядер-

ные — 8 %; сегментоядерные — 18 %; лимфоциты — 24 %; СОЭ — 28 мм/ч.

После применения амитозина отмечается улучшение общего состояния. Резко уменьшились лимфоузлы, селезенка выступает из-под реберной дуги на 3 см, печень на 1,5 см.

Анализ крови от 9.12.66 г.: эритроциты — 3 300 000; Нв — 48 ед.; лейкоциты — 7200; миелоциты — 43 %; Б — 1 %; палочкоядерные — 10 %; сегментоядерные — 38 %; лимфоциты — 16 %; моноциты — 1 %; СОЭ — 27 мм/ч.

Отмечена клиническая ремиссия, продолжавшаяся в течение 8 месяцев.

55. К-ко Л. В., 12 лет. С 19.03 по 30.04. 66 г. находилась в детском отделении Сумской обл. больницы с диагнозом: острый лейкоз. Диагноз подтвержден стернальной пункцией. Получала преднизолон, б-меркаптопурин, поливитамины. Состояние ухудшалось, изменения в крови нарастали. Кожные покровы бледные, лимфоузлы значительно увеличены: шейные до размеров фасоли, подмышечные до сливы, мягкие, безболезненные. Печень на уровне пупка. Переливание крови не проводилось из-за наличия в крови аутоаглютининов.

Анализ крови от 25.06.66 г. (до применения амитозина): эритроциты — 1 810 000; Нв — 51 ед.; тромбоциты — 200 000; лейкоциты — 2500; гемоцитобlastы — 11 %; ретикулярные клетки — 38 %; лимфоциты — 41 %; моноциты — 5 %; плазматические клетки — 5 %; СОЭ — 71 мм/ч.

26.06.66 г. начато применение амитозина в дозе 0,5 мл внутримышечно с интервалами 72 ч. Через 10 дней после первой инъекции улучшилось общее состояние. Уменьшились лимфоузлы и печень.

Анализ крови от 4.07.66 г.: эритроциты — 3 180 000; Нв — 60 ед.; тромбоциты — 300 000; лейкоциты — 8400; гемоцитобlastы — 4 %; ретикулярные клетки — 59 %; палочкоядерные — 1 %; сегментоядерные — 4 %; лимфоциты — 24 %; моноциты — 8 %; СОЭ — 68 мм/ч.

Было сделано 5 инъекций препарата, но в связи с выраженной температурной реакцией после введения больная начала принимать амитозин внутрь по 1 мл через день, всего 10 приемов. К концу курса лечения амитозином общее состояние удовлетворительное. Шейные узлы не пальпируются, подмышечные величиной с фасоль, печень выступает из-под реберной дуги на 2—3 см.

Анализ крови от 26.08.66 г.: эритроциты — 2 070 000; Нв — 48 ед.; тромбоциты — 230 000; лейкоциты — 10 500; гемоцитобlastов — нет; ретикулярные клетки — 46 %;

плазматические клетки — 11 %; сегментоядерные — 2 %; лимфоциты 38 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 77 мм/ч. Клиническая ремиссия продолжалась 4 месяца.

56. К-ян Л., 21 г. Находилась на лечении в гематологическом отделении Ивано-Франковской обл. клинической больницы с диагнозом острый лейкоз. После двухмесячного лечения 6-меркаптурином, преднизолоном и гемотрансфузиями улучшения не наступило.

В периферической крови до 90 % гемоцитобластов; Нв — 25 ед.; лейкоцитов — 70 000.

В сентябре 1966 г. в дополнение к проводимому лечению начато внутримышечное введение амитозина по 1 мл с интервалами 3—5 дней. Всего 15 введений. В результате проведенного лечения наступила клиническая и гематологическая ремиссия, которая продолжалась 10 мес.

57. К-о Д. И., 50 лет: находился в гематологическом отделении Львовской обл. клинической больницы с 27.09 по 25.11.66 г. с диагнозом: острый лейкоз (гематобластоз). Поступил с жалобами на общую слабость, потливость, чувство тяжести в области левого подреберья.

Объективно: кожные покровы умеренно бледные, питание понижено. Периферические лимфоузлы достигают размеров от фасоли до сливы, тестоватой консистенции, подвижные, безболезненные. Кости при поколачивании умеренно болезненные. Печень выступает из подреберья на 4 см, селезенка — на 6 см, плотные болезненные.

Анализ крови от 28.09.66 г: эритроциты — 3 780 000; Нв — 60 ед.; цветной показатель — 0,8; лейкоциты — 19 200; базофилы — 3 %; гемоцитобlastы — 52 %; ретикулярные моноциты — 5 %; сегментоядерные — 18 %; лимфоциты — 22 %; СОЭ — 45 мм/ч. В пункте костного мозга 84 % гемоцитобластов, отмечается гиперплазия.

Получил лечение: преднизолон (60—15 мг в день), 6-меркаптурин (250—150 мг в день), витамины, переливание эритромассы. За время пребывания в отделении состояние больного не улучшалось.

Анализ крови: при выписке (до применения амитозина): эритроциты — 3 540 000; Нв — 63 ед.; лейкоциты — 4500; гемоцитобlastы — 25 %; микрогемоцитобlastы — 3 %; палочкоядерные — 6 %; сегментоядерные — 21 %; лимфоциты — 43 %; эозинофилы — 1 %; моноциты — 1 %.

С 27.11.66 г. начато лечение амитозином по 1 мг внутримышечно через 3—4 дня. Всего сделано 10 инъекций (первые пять через 3, затем через 4 дня). Через 2 нед. после начала лечения отмечено улучшение общего состояния, уменьшение лимфоузлов, печени и селезенки.

Анализ крови от 9.12.66 г.: эритроциты 3 540 000; Нв — 60 ед.; цветовой показатель — 0,8; лейкоциты — 7450; гемоцитобласты — 4 %; микрогемоцитобласты — 25 %; палочкоядерные — 2 %; сегментоядерные — 47 %; лимфоциты — 17 %; моноциты — 5 %; СОЭ — 50 мм/ч.

После 10-го введения препарата лимфоузлы и селезенка не пальпируются, печень выступает на 2 см из подреберья.

Анализ крови от 27.12.66 г.: эритроциты — 2 940 000; Нв — 60 ед.; цветовой показатель — 1; лейкоциты — 10 500; юные — 3; палочкоядерные — 15 %; сегментоядерные — 40,5 %; лимфоциты — 32,5 %; моноциты — 4 %; СОЭ — 64 мм/ч. Клиническая и гематологическая ремиссия продолжалась в течение года. У двух больных с острым миелоидным лейкозом отмечен лишь симптоматический эффект.

58. С-ов А. В., 37 лет, находился в гематологическом отделении с 20.05. по 30.07.66 г. по поводу ретикулосаркоматоза с преимущественным поражением периферических лимфоузлов.

Болен с марта 65 г., когда появились увеличенные лимфоузлы на шее. В мае произведена биопсия — картина алейкемического ретикулеза. В костном мозге 5,6 % гемоцитобластов. Установлен диагноз: подострый алейкемический ретикулез. Первый раз находился в стационаре с 8.06. по 28.07.65 г. Рентгенологически были выявлены увеличенные лимфоузлы у переднего средостения, корней легких и легочной ткани справа. Лечение производилось 6-меркаптурином и преднизолоном. Получил 785 мг 6-МП и 1370 мг преднизолона. Узлы на шее полностью исчезли, в средостении, в корнях легких и ткани не определялись. В течение лета 65 г. все было хорошо. В ноябре на фоне лечения у больного появились узлы на шее.

Второй раз находился в стационаре с 3.01. по 19.02.66 г. Производилось лечение циклофосфаном по 1,0 внутривенно через 7—8 дней, всего 6 г. Получал одновременно преднизолон по 20 мг, всего 940 мг. В результате лечения лимфоузлы почти полностью исчезли. Однако через несколько дней снова возобновился их рост. В амбулаторных условиях, в апреле, получал циклофосфан (по 1,0 г. внутривенно три раза и затем по 400 мг через день — всего 7,0 г). Лимфоузлы уменьшились, но буквально через неделю после окончания введения препарата вновь стали быстро расти.

При третьем поступлении — 20.05.66 г большие конгломераты лимфоузлов на шее с обеих сторон, в легких без

патологии. Учитывая локализованную форму процесса, решено было предпринять лучевое лечение. С 31.05 по 15.06 получал гамма-терапию на шею справа 257 Р, на шею слева 277 Р, на паховую обл. справа 980 Р, слева — 600 Р, на височную обл. справа по 600 Р. Лимфоузлы уменьшились, но возникли в это же время новые узлы в других местах: в паху, в межреберье, в околоушной области. Учитывая генерализацию процесса, лучевая терапия была прервана. 19 и 29.06 больному дважды введены дозы сарколизина по 50 мг внутривенно. Узлы уменьшились, новые перестали появляться. Лейкоциты снизились до 2500. Больной выписан домой в удовлетворительном состоянии. Имеются множественные увеличенные узлы на шее, в межреберье (справа и слева), в паховых и околоушных областях. Узлы небольшие, малоподвижные, несколько болезненные, — 1—2 см в диаметре. Больному рекомендовано продолжать лечение сарколизином в/в 50—40 мг или внутрь по 10 мг в зависимости от состояния и показателей крови.

В августе 1966 г. начато лечение амитозином, всего больной получил 20 инъекций. В результате лечения узлы на шее, межреберье, паховых областях исчезли. В околоушной области значительно уменьшились. Ремиссия продолжалась 3 мес.

Кроме приведенных данных, в урологическом отделении II Горбольницы г. Ивано-Франковска амитозин применялся в виде мази для лечения полипов уретры и в свечах при леченииadenомы и рака предстательной железы.

У 45 больных с инкурабильными формами злокачественных новообразований применение амитозина привело лишь к субъективному улучшению (уменьшение болей, улучшение аппетита), у 12 больных применение препарата было неэффективным. Результаты лечения 11 больных не учтены.

Проведенные в течение 1966—1967 гг. клинические испытания препаратов подтвердили его эффективность при опухолях лорорганов, мочеполовой системы, грудной железы и некоторых других.

Приведенные данные свидетельствуют о выраженном противоопухолевом действии амитозина при лечении доброкачественных новообразований и ряда форм злокачественных опухолей наряду с отсутствием угнетающего действия препарата на кровотворение. Указанные особенности подтверждают высокую избирательность противоопухолевого действия амитозина.

## **6.4. ПРИМЕНЕНИЕ НЕОЧИЩЕННОГО АМИТОЗИНА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ**

По данным Львовского облонкодиспансера от 14.04.67 г., некоторое уменьшение опухоли отмечено у больной С., страдающей раком молочной железы IV стадии, и больной К., а у больной Ч. с опухолью молочной железы IV стадии после курса амитозина наблюдалось уменьшение опухоли. Незначительное уменьшение опухоли отмечено также у больной Д., страдающей раком яичников IV стадии.

По данным Киевского научно-исследовательского института рентгенорадиологии и онкологии, положительный эффект в 1966 г. получен у больной Б. с метастазом рака молочной железы в лимфоузлы после двусторонней мастэктомии.

В Ивано-Франковском облонкодиспансере (письмо от 10.06.67) отмечен положительный эффект у больного Б. при раке языка, опухоль значительно уменьшилась и улучшилось самочувствие больного.

Отчетливый эффект от применения амитозина получен в Киевском научно-исследовательском институте урологии. Под руководством проф. Б. Л. Полонского (письмо от 15.06. 1967 г.) амитозин изучался у 13 инкурабельных больных раком мочевого пузыря и простаты. Из них у трех отмечено значительное уменьшение опухоли, улучшилось общее состояние у пяти больных, а 8 больных осталось без изменений.

Выраженная эффективность амитозина наблюдалась у больных доброкачественными и злокачественными опухолями лорорганов в Киевском научно-исследовательском институте отоларингологии (письмо от 27.06.67 г.).

У пяти из 40 больных запущенными формами злокачественных опухолей гортани отмечено уменьшение опухолевого роста, главным образом в регионарных лимфоузлах. Как отмечали профессора А. И. Коломийченко и А. И. Цыганов, амитозин целесообразно применять в сочетании с лучевым лечением. В этих случаях он повышает чувствительность даже резистентных к повторному облучению опухолей. Ими также установлен благоприятный эффект при местном лечении рецидивирующих папиллом при инъекции в опухоль. В этой клинике подтверждены экспериментальные данные о противоспалительном действии амитозина.

По данным зав. кафедрой акушерства и гинекологии

№ 1 Киевского мединститута профессора Н. С. Бакшеева того же периода, амитозин оказался эффективным при раке шейки матки (больная П.), (больная К.), и при рецидиве рака яичников (больная П.).

В лоротделении Ивано-Франковской областной клинической больницы (письмо от 01.12.1967 г.) под руководством доцента Ю. М. Гузеева наблюдался благоприятный эффект амитозина у больного П., страдающего раком носоглотки IV стадии, больного К. с раком левой гайморовой пазухи IV стадии и больного М. с аналогичным диагнозом. У больного Б. при папилломатозе гортани получен хороший эффект при введении амитозина методом ионофореза.

Имеется также положительный опыт использования амитозина в период его клинических испытаний практическими врачами. Так, зав. гинекологическим отделением Дубновского межрайонного онкодиспансера Ровенской области Е. Троян в письме от 10.02.72 г. сообщает о хороших отдаленных результатах лечения трех больных с запущенными формами (III—IV стадия) рака яичников. Больная С., 1932 г. рождения, с папиллярным раком яичников, срок наблюдения 6 лет; больная Я., 1929 г. рождения, после пробной лапаротомии по поводу рака яичников, срок наблюдения 6 лет; больная Л., 1929 г. рождения, с метастазами рака шейки матки в параметрий после сочетанной лучевой терапии, срок наблюдения 1,5 г.

Врач Е. Троян считает целесообразным применение амитозина при раке яичников. По сравнению с другими химиотерапевтическими препаратами, он более эффективен, значительно меньше угнетает кроветворение.

Главный онколог города Львова И. И. Пилипяк (письмо от 24.03.69) подтвердил эффективность амитозина у семи больных раком яичников, раке мочевого пузыря, раке грудной железы, раке простаты, т. е. при тех жекализациях, которые отмечают онкологи научно-исследовательских учреждений.

Под наблюдением различных лечебных учреждений Украины в течение 15—20 лет находятся свыше 30 бывших безнадежных больных злокачественными опухолями после лечения амитозином. Результаты изучения очищенного варианта амитозина Минздравом СССР для ознакомления авторам не представлены.

## **6.5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЧИСТОТЕЛА<sup>1</sup>**

|            |                                    |      |
|------------|------------------------------------|------|
| <b>1*.</b> | Лапчатка гусиная (трава)           | 25,0 |
|            | Чистотел большой (трава)           | 25,0 |
|            | Тысячелистник обыкновенный (трава) | 25,0 |
|            | Ромашка аптечная (цветы)           | 25,0 |

Принимать по  $\frac{1}{2}$  стакана настоя в день небольшими глотками при климактерическом неврозе.

|            |                                    |      |
|------------|------------------------------------|------|
| <b>2*.</b> | Чистотел большой (трава)           | 10,0 |
|            | Тысячелистник обыкновенный (трава) | 30,0 |
|            | Ромашка аптечная (цветы)           | 30,0 |
|            | Зверобой продырявленный (трава)    | 30,0 |

Принимать по  $\frac{2}{3}$  стакана настоя 3 раза в день за 30 мин до еды при повышенной кислотности желудочного сока

|            |                                |      |
|------------|--------------------------------|------|
| <b>3*.</b> | Чистотел большой (трава)       | 10,0 |
|            | Алтей лекарственный (корень)   | 30,0 |
|            | Солодка голая (корень)         | 30,0 |
|            | Окопник лекарственный (корень) | 30,0 |

Принимать по  $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  стакана отвара 3 раза в день до еды при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

|            |                                    |      |
|------------|------------------------------------|------|
| <b>4*.</b> | Адонис весенний (трава)            | 20,0 |
|            | Хвощ полевой (трава)               | 30,0 |
|            | Тысячелистник обыкновенный (трава) | 30,0 |
|            | Чистотел большой (трава)           | 20,0 |

Принимать по  $\frac{1}{2}$  стакана отвара 2 раза в день за 30 мин до еды при гепатопатиях с нарушением кровообращения и отеками.

|            |                                 |      |
|------------|---------------------------------|------|
| <b>5*.</b> | Чистотел большой (трава)        | 10,0 |
|            | Одуванчик лекарственный (корни) | 20,0 |
|            | Горец птичий (трава)            | 15,0 |
|            | Кукурузные рыльца               | 15,0 |
|            | Зверобой продырявленный (трава) | 20,0 |
|            | Фиалка трехцветная (трава)      | 10,0 |
|            | Анис обыкновенный (плоды)       | 10,0 |

<sup>1</sup> Сборы, применяемые в официальной медицине, обозначены\*, а применяемые в народной медицине,—\*\*; дозировка компонентов в граммах. Приготовление сборов 1—25 — идентично.

Принимать по  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  стакана отвара 3 раза в день за 30 мин до еды при желчекаменной болезни.

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 6*. Крушина ольховидная (кора)  | 20,0 |
| Вахта трехлистная (листья)      | 15,0 |
| Горечавка желтая (корни)        | 15,0 |
| Чистотел большой (трава)        | 15,0 |
| Одуванчик лекарственный (корни) | 20,0 |
| Мята перечная (листья)          | 15,0 |

Принимать по  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  стакана отвара 3 раза в день за 30 мин до еды для поддержания регулярного стула при гепатитах.

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 7*. Береза повислая (листья)      | 20,0 |
| Стальник полевой (корень)         | 20,0 |
| Можжевельник обыкновенный (плоды) | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)          | 20,0 |
| Лапчатка прямостоячая (трава)     | 20,0 |

Принимать по 1 стакану настоя в теплом виде на ночь при камнях в мочевом пузыре и в мочеточниках.

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 8**. Береза повислая (листья)     | 20,0 |
| Стальник полевой (корень)         | 20,0 |
| Можжевельник обыкновенный (плоды) | 20,0 |
| Морковь дикая (семена)            | 15,0 |
| Петрушка огородная (семена)       | 20,0 |
| Пырей ползучий (корни)            | 30,0 |
| Брусника (лист)                   | 35,0 |
| Чистотел большой (трава)          | 20,0 |
| Лапчатка прямостоячая (трава)     | 20,0 |

Принимать по 1 стакану настоя в теплом виде на ночь при камнях в мочевом пузыре и в мочеточниках.

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 9**. Бессмертник песчаный (цветы) | 10,0 |
| Кукурузные рыльца                 | 10,0 |
| Ромашка аптечная (цветы)          | 10,0 |
| Одуванчик лекарственный (корни)   | 10,0 |
| Фенхель обыкновенный (плоды)      | 10,0 |
| Полынь горькая (трава)            | 10,0 |
| Календула лекарственная (цветки)  | 10,0 |
| Мята перечная (трава)             | 10,0 |
| Пижма обыкновенная (цветы)        | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)          | 10,0 |

**Барбарис обыкновенный (корни и листья)**

10,0

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя за 30 мин до еды 3 раза в день при желчекаменной болезни и заболеваниях желчевыводящих путей.

|              |                                 |      |
|--------------|---------------------------------|------|
| <b>10**.</b> | Череда трехраздельная (трава)   | 15,0 |
|              | Бузина черная (цветы)           | 10,0 |
|              | Зверобой продырявленный (трава) | 15,0 |
|              | Чистотел большой (трава)        | 5,0  |
|              | Девясила высокий (корни)        | 10,0 |
|              | Аир обыкновенный (корни)        | 15,0 |
|              | Кукурузные рыхльца              | 10,0 |
|              | Брусника обыкновенная (листья)  | 10,0 |
|              | Хвощ полевой (трава)            | 10,0 |

Принимать по  $\frac{1}{2}$  стакана настоя утром и вечером после еды при псориазе.

|              |                                      |      |
|--------------|--------------------------------------|------|
| <b>11**.</b> | Шиповник коричный (плоды)            | 15,0 |
|              | Сушеница болотная (трава)            | 20,0 |
|              | Береза повислая (листья)             | 10,0 |
|              | Мята перечная (трава)                | 10,0 |
|              | Морковь посевная (плоды)             | 10,0 |
|              | Элеутерококк колючий (корень)        | 15,0 |
|              | Кассия остролистная (плоды и листья) | 10,0 |
|              | Почечный чай (трава)                 | 10,0 |
|              | Лопух большой (корни)                | 20,0 |
|              | Чистотел большой (трава)             | 20,0 |
|              | Брусника (лист)                      | 10,0 |

Принимать в виде настоя по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана 3 раза в день после еды при атеросклерозе.

|              |                                 |      |
|--------------|---------------------------------|------|
| <b>12**.</b> | Чистотел большой (трава)        | 10,0 |
|              | Фиалка трехцветная (трава)      | 5,0  |
|              | Сосна обыкновенная (почки)      | 15,0 |
|              | Алтей лекарственный (корни)     | 20,0 |
|              | Бессмертник песчаный (цветы)    | 10,0 |
|              | Девясила высокий (корни)        | 10,0 |
|              | Ольха серая (соплодия)          | 10,0 |
|              | Одуванчик лекарственный (корни) | 10,0 |
|              | Лопух большой (корни)           | 10,0 |

Применять в виде настоя по  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  стакана 3 раза в день после еды в качестве десенсибилизирующего средства.

|   |      |
|---|------|
| <b>13**.</b> Алтей лекарственный (корень) | 10,0 |
| Ромашка аптечная (цветы)                  | 10,0 |
| Календула лекарственная (цветы)           | 10,0 |
| Солодка голая (корень)                    | 10,0 |
| Зверобой продырявленный (трава)           | 10,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)              | 10,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (трава)        | 10,0 |
| Дуб обыкновенный (кора)                   | 10,0 |
| Пустырник пятилопастный (трава)           | 10,0 |
| Сушеница болотная (трава)                 | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)                  | 20,0 |
| Синюха голубая (корневище)                | 30,0 |
| Хмель обыкновенный (шишки)                | 20,0 |
| Валериана обыкновенная (корни)            | 20,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя 3 раза в день за 30 мин до еды при хронических гастритах с нормо- или гиперсекрецией.

|  |      |
|--|------|
| <b>14**.</b> Алтей лекарственный (корни) | 10,0 |
| Солодка голая (корни)                    | 10,0 |
| Ольха серая (соплодия)                   | 10,0 |
| Календула лекарственная (цветки)         | 10,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (трава)       | 10,0 |
| Сушеница болотная (трава)                | 10,0 |
| Девясило высокий (корни)                 | 10,0 |
| Валериана лекарственная (корни)          | 20,0 |
| Ромашка аптечная (цветы)                 | 20,0 |
| Черника обыкновенная (плоды)             | 20,0 |
| Синюха голубая (корневище)               | 25,0 |
| Чистотел большой (трава)                 | 20,0 |
| Пустырник обыкновенный (трава)           | 20,0 |
| Аир (корни)                              | 15,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя за 30 мин до еды 3 раза в день при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с нормо- и гиперсекрецией.

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| <b>15**.</b> Полынь горькая (трава) | 10,0 |
| Хвош полевой (трава)                | 10,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (трава)  | 10,0 |
| Лапчатка прямостоячая (корневище)   | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)            | 20,0 |
| Лапчатка белая                      | 20,0 |
| Эхинацея пурпурная                  | 20,0 |
| Кровохлебка лекарственная (корни)   | 10,0 |
| Черемуха обыкновенная (плоды)       | 10,0 |
| Ольха серая (соплодия)              | 10,0 |

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Мята перечная (трава)           | 20,0 |
| Тмин обыкновенный (плоды)       | 20,0 |
| Фенхель обыкновенный (плоды)    | 20,0 |
| Солодка голая (корни)           | 10,0 |
| Горец змеиный (корневище)       | 10,0 |
| Ромашка аптечная (цветы)        | 10,0 |
| Зверобой продырявленный (трава) | 20,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя 3—4 раза в день за 30 мин до еды при хронических энтеритах.

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 16**. Черника обыкновенная (плоды) | 25,0 |
| Лапчатка прямостоячая (корневище)  | 20,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)       | 10,0 |
| Шалфей лекарственный (листья)      | 30,0 |
| Тмин обыкновенный (плоды)          | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)           | 20,0 |
| Черемуха обыкновенная              | 30,0 |
| Щавель конский (семена)            | 15,0 |
| Мелисса (трава)                    | 50,0 |
| Дуб обыкновенный (кора)            | 20,0 |

Принимать по  $\frac{1}{2}$  стакана отвара 3—4 раза в день за 15 мин до еды при поносах.

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 17**. Фенхель обыкновенный (плоды) | 20,0 |
| Тмин обыкновенный (плоды)          | 20,0 |
| Крушина ольховидная (кора)         | 20,0 |
| Мята перечная (листья)             | 20,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (трава) | 20,0 |
| Золототысячник малый (трава)       | 20,0 |
| Багульник болотный (трава)         | 25,0 |
| Чистотел большой (трава)           | 25,0 |
| Солодка голая (корень)             | 20,0 |
| Сушеница болотная (трава)          | 10,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  стакана настоя 3 раза в день за 30 мин до еды в качестве средства, регулирующего стул при гепатитах.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 18**. Крапива двудомная (листья) | 20,0 |
| Душица обыкновенная (трава)      | 10,0 |
| Череда трехраздельная (трава)    | 25,0 |
| Фиалка трехцветная (трава)       | 20,0 |
| Ромашка аптечная (цветки)        | 10,0 |
| Тимьян ползучий (трава)          | 10,0 |
| Хвош полевой (трава)             | 20,0 |
| Валериана лекарственная (корень) | 15,0 |
| Солодка голая (корень)           | 10,0 |

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Чистяк (трава)                    | 20,0 |
| Синюха голубая (корень)           | 30,0 |
| Хмель (шишки)                     | 50,0 |
| Чистотел большой (трава с корнем) | 30,0 |
| Тuya обыкновенная (листья)        | 30,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя 3 раза в день до еды при нейродермите и экземе.

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| 19**. Календула лекарственная (цветы) | 15,0 |
| Подорожник большой (лист)             | 15,0 |
| Ромашка аптечная (цветки)             | 10,0 |
| Шалфей лекарственный (трава)          | 15,0 |
| Зверобой продырявленный (трава)       | 20,0 |
| Девясил высокий (корень)              | 15,0 |
| Хвош полевой (трава)                  | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)              | 20,0 |
| Эхинацея пурпурная (трава)            | 50,0 |
| Дуб обыкновенный (кора)               | 30,0 |
| Аир болотный (корневище)              | 50,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя или отвара 3 раза в день до еды при гнойничковых заболеваниях кожи.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 20**. Крушина ольховидная (кора) | 20,0 |
| Береза повислая (листья)         | 15,0 |
| Фиалка трехцветная (трава)       | 15,0 |
| Бузина черная (цветки)           | 15,0 |
| Фенхель обыкновенный (плоды)     | 15,0 |
| Солодка голая (корень)           | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)         | 20,0 |
| Чернослив (плоды)                | 30,0 |

Принимать по  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  стакана отвара 3 раза в день после еды при кожных сыпях, вызванных хроническими запорами.

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 21**. Крушина ольховидная (трава) | 20,0 |
| Крапива двудомная (листья)        | 25,0 |
| Береза повислая (листья)          | 20,0 |
| Лен посевной (семена)             | 25,0 |
| Ревень обыкновенный (корень)      | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)          | 20,0 |
| Чернослив (плоды)                 | 20,0 |
| Тыква обыкновенная (семя)         | 10,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана отвара 3 раза в день, после еды при кожных сыпях, вызванных хроническими запорами.

|              |                                 |      |
|--------------|---------------------------------|------|
| <b>22**.</b> | Лопух большой (корень)          | 30,0 |
|              | Девясила высокий (корень)       | 30,0 |
|              | Зверобой продырявленный (трава) | 40,0 |
|              | Цикорий (корень)                | 20,0 |
|              | Одуванчик обыкновенный (корень) | 20,0 |
|              | Вахта трехлистная (листья)      | 20,0 |
|              | Фенхель (плоды)                 | 20,0 |
|              | Крушина ольховидная (кора)      | 20,0 |
|              | Брусника (листья)               | 30,0 |
|              | Эхинацея пурпурная (трава)      | 50,0 |
|              | Чистотел большой (трава)        | 20,0 |

Принимать по 2—3 стакана отвара в день для лечения обыкновенных угрей и экземы.

|              |                                      |      |
|--------------|--------------------------------------|------|
| <b>23**.</b> | Чистотел большой (трава)             | 20,0 |
|              | Тысячелистник (трава)                | 10,0 |
|              | Вереск обыкновенный (наземная часть) | 20,0 |
|              | Хмель обыкновенный (шишки)           | 50,0 |

Принимать по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя за 30 мин до еды 3 раза в день для лечения облысения.

|              |                                |      |
|--------------|--------------------------------|------|
| <b>24**.</b> | Аир (корень)                   | 25,0 |
|              | Чистотел большой (корень)      | 15,0 |
|              | Хмель обыкновенный (шишки)     | 30,0 |
|              | Дуб обыкновенный (кора)        | 10,0 |
|              | Облепиха обыкновенная (листья) | 20,0 |

Применять по  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  стакана настоя за 30 мин до еды 3 раза в день для лечения облысения.

|              |                                   |      |
|--------------|-----------------------------------|------|
| <b>25**.</b> | Синюха голубая (трава и корень)   | 20,0 |
|              | Рута душистая (трава)             | 10,0 |
|              | Чистотел большой (трава)          | 10,0 |
|              | Мелисса лекарственная (листья)    | 15,0 |
|              | Валериана лекарственная (корень)  | 10,0 |
|              | Боярышник кроваво-красный (цветы) | 15,0 |
|              | Лаванда колосковая (трава)        | 10,0 |
|              | Барвинок малый (листья)           | 20,0 |
|              | Омела белая (трава)               | 30,0 |
|              | Хмель обыкновенный (шишки)        | 10,0 |

Столовую ложку смеси залить 1 стаканом кипятка и настоять. Выпить после еды три раза в течение дня и перед сном при стенокардии.

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| <b>26**.</b> Чебрец (трава)       | 10,0 |
| Синюха голубая (трава)            | 50,0 |
| Чистотел большой (трава)          | 50,0 |
| Береза белая (листья)             | 10,0 |
| Малина обыкновенная (плоды)       | 20,0 |
| Магнолия крупноцветковая (листья) | 50,0 |
| Хвощ полевой ( побеги)            | 20,0 |
| Буквица лекарственная (трава)     | 20,0 |
| Укроп пахучий (трава и семена)    | 30,0 |
| Мелисса лекарственная (трава)     | 50,0 |
| Пустырник сердечный (трава)       | 30,0 |
| Боярышник кроваво-красный (плоды) | 40,0 |
| Сушеница топяная (трава)          | 60,0 |
| Омела белая (листья)              | 50,0 |

1 столовую ложку смеси заварить в 0,5 л кипятка, выдержать 30 мин, принимать по  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  стакана 3 раза в день за 15 мин до еды. Рекомендуется назначать при гипертонической болезни независимо от стадии.

|  |       |
|--|-------|
| <b>27 **.</b> Чистотел большой (трава и корни) | 150,0 |
| Лабазник шестилепестной (корне-<br>плоды)      | 50,0  |
| Аир (корень)                                   | 50,0  |
| Валериана (корень)                             | 25,0  |
| Синюха голубая (корень)                        | 25,0  |
| Лапчатка прямостоячая                          |       |
| Калган (корень)                                | 50,0  |
| Грецкий орех (листья)                          | 25,0  |
| Сушеница топяная                               | 50,0  |
| Тысячелистник обыкновенный                     | 50,0  |
| Боярышник (цветы)                              | 25,0  |
| Лаконос американский (листья)                  | 50,0  |
| Омела белая (листья)                           | 150,0 |
| Барбарис обыкновенный (корень)                 | 50,0  |
| Бадан толстолистный (корень)                   | 50,0  |
| Березовый гриб (чага)                          | 50,0  |
| Паслен сладко-горький (листья)                 | 25,0  |
| Ноготки лекарственные (цветы)                  | 100,0 |
| Родиола розовая (корень)                       | 25,0  |
| Бузина черная (ягоды)                          | 50,0  |
| Облепиха крушиновидная (листья)                | 100,0 |
| Ива (кора)                                     | 50,0  |
| Золототысячник (трава)                         | 50,0  |
| Хмель обыкновенный (шишки)                     | 150,0 |
| Лилия желтая — кубышка (корни)                 | 25,0  |

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Пион обыкновенный (корень) | 25,0 |
| Пырей ползучий (корневище) | 50,0 |

Две столовые ложки смеси залить 0,5 л кипятка на 24 ч в термосе. Пить по  $\frac{1}{2}$  стакана три раза в день перед едой при злокачественных опухолях.

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 28**. Чистотел большой (трава)        | 50,0  |
| Синюха голубая (корень)               | 50,0  |
| Полынь горькая (трава)                | 100,0 |
| Ромашка лекарственная (цветы)         | 100,0 |
| Зверобой обыкновенный (трава)         | 50,0  |
| Тысячелистник обыкновенный<br>(трава) | 50,0  |
| Алтей лекарственный (корень)          | 50,0  |
| Подорожник ланцетолистный<br>(листья) | 80,0  |
| Ноготки лекарственные (цветы)         | 120,0 |
| Сушеница топяная (трава)              | 100,0 |

Одну столовую ложку смеси на 2 стакана кипятка в термос на 12 ч, пить 3 раза в день в перерывах между едой и перед сном по  $\frac{1}{2}$  стакана. При хронической язве желудка и 12-перстной кишки.

|  |      |
|--|------|
| 29**. Алтей лекарственный (корни, трава) | 10,0 |
| Солодка голая (корень)                   | 10,0 |
| Ольха серая (шишки)                      | 10,0 |
| Ноготки лекарственные (цветы)            | 10,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (трава)       | 10,0 |
| Сушеница топяная (трава)                 | 10,0 |
| Девясил высокий (корень)                 | 10,0 |
| Валериана лекарственная (корень)         | 20,0 |
| Ромашка лекарственная (цветы)            | 10,0 |
| Черника (плоды)                          | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)                 | 15,0 |
| Синюха голубая (корень и листья)         | 15,0 |
| Лен посевной (семена)                    | 50,0 |

Две столовые ложки смеси на 0,5 л кипятка, настоять 1 ч, принимать по  $\frac{1}{2}$  стакана за полчаса до еды 3 раза в день при язве желудка и 12-перстной кишки с нормальной и повышенной кислотностью.

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 30**. Шиповник (плоды)        | 300,0 |
| Земляника лесная (листья)     | 200,0 |
| Ромашка лекарственная (цветы) | 200,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)  | 100,0 |

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Чистотел большой (трава)       | 100,0 |
| Кукуруза (столбики с рыльцами) | 100,0 |

Одну столовую ложку смеси на 0,5 л кипятка, настоять 1 ч, пить по  $\frac{1}{2}$  стакана за полчаса до еды при гепатитах и циррозах печени.

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| 31**. Лопух большой (корень)  | 20,0 |
| Полынь горькая (трава)        | 10,0 |
| Девясил высокий (корень)      | 10,0 |
| Ромашка лекарственная (цветы) | 10,0 |
| Ноготки лекарственные (цветы) | 10,0 |
| Зверобой обыкновенный (трава) | 20,0 |
| Сушеница топяная (трава)      | 20,0 |
| Хвош полевой (трава)          | 10,0 |
| Череда трехраздельная (трава) | 10,0 |
| Шалфей лекарственный (трава)  | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)      | 20,0 |
| Фасоль обыкновенная (стручки) | 20,0 |
| Черника (листья)              | 10,0 |
| Шелковица (ягоды сухие)       | 20,0 |

Заварить 2 столовых ложки смеси в 0,5 литра воды, довести до кипения, настоять 2 ч. Принимать по 1-2 стакана настоя за полчаса до еды 3 раза в день при панкреатите и диабете.

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| 32**. Чистотел большой (трава) | 50,0 |
| Эхинацея пурпурная (трава)     | 20,0 |
| Девясил высокий (корень)       | 20,0 |
| Анис обыкновенный (плоды)      | 10,0 |
| Сосна лесная (почки)           | 10,0 |
| Ноготки лекарственные (цветы)  | 10,0 |
| Шалфей лекарственный (трава)   | 50,0 |
| Мать-и-мачеха (листья)         | 10,0 |
| Зверобой обыкновенный (трава)  | 10,0 |
| Подорожник большой (листья)    | 30,0 |
| Мята перечная (листья)         | 20,0 |
| Эвкалипт шариковый (листья)    | 10,0 |

Две столовые ложки смеси на 0,5 кипятка, настоять 1 ч. Принимать по  $\frac{1}{3}$  стакана после еды 3 раза в день при хронической пневмонии, бронхоэктатической болезни.

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 33**. Чистотел большой (трава)  | 100,0 |
| Эхинацея пурпурная (листья)     | 100,0 |
| Зверобой продырявленный (трава) | 100,0 |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| Тысячелистник обыкновенный<br>(трава) | 100,0 |
| Дуб обыкновенный (кора)               | 100,0 |
| Шалфей лекарственный (листья)         | 100,0 |
| Репешок обыкновенный (трава)          | 100,0 |
| Горец змеиный (корень)                | 50,0  |
| Подорожник ланцетолистный<br>(листья) | 50,0  |
| Лапчатка гусиная (корень)             | 50,0  |
| Ромашка лекарственная (цветы)         | 50,0  |
| Ноготки лекарственные (цветы)         | 50,0  |
| Лабазник вязолистный (корень)         | 100,0 |

Одну столовую ложку сбора на стакан кипятка, варить 5-10 минут и настоять 15 мин, процедить. Принимать по стакану утром и вечером при болях у женщин.

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 34**. Чистотел большой (трава)        | 200,0 |
| Чертополох колючий (трава)            | 100,0 |
| Хвощ полевой (трава)                  | 400,0 |
| Тысячелистник обыкновенный<br>(трава) | 300,0 |

Одну столовую ложку смеси на 0,5 л воды. Довести до кипения, настоять 1 ч. Пить по  $\frac{1}{2}$  стакана за полчаса до еды при атеросклерозе и склерозе мозговых сосудов с нарушением памяти.

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 35**. Чистотел большой (трава) | 300,0 |
| Хвощ полевой (трава)           | 200,0 |
| Подмарениник цепкий (трава)    | 250,0 |
| Мальва лесная (трава)          | 250,0 |

Две столовые ложки на 150 мл кипятка, настоять 1 ч. Применять для микроклизм после очистительной клизмы утром при полипозе толстого кишечника и прямой кишки.

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 36**. Чистотел большой (трава) | 100,0 |
| Чертополох колючий (трава)     | 100,0 |
| Горец змеиный (корень)         | 100,0 |
| Дуб обыкновенный (кора)        | 50,0  |
| Орех грецкий (листья)          | 50,0  |
| Шалфей лекарственный (листья)  | 50,0  |
| Зверобой обыкновенный (трава)  | 20,0  |
| Тимьян обыкновенный (трава)    | 20,0  |

Две столовые ложки смеси на стакан воды, настоять в горячем месте 1 ч. Полоскать полость рта в течение дня — желательно после еды при пародонтозе.

|       |   |      |
|-------|---|------|
| 37**. | Тысячелистник обыкновенный (трава)          | 20,0 |
|       | Репешок обыкновенный (трава)                | 20,0 |
|       | Можжевельник обыкновенный<br>(плоды)        | 20,0 |
|       | Лопух большой (корень)                      | 20,0 |
|       | Одуванчик лекарственный (корень)            | 20,0 |
|       | Первоцвет лекарственный (цветы)             | 20,0 |
|       | Ромашка лекарственная (цветы)               | 30,0 |
|       | Чистотел большой (трава<br>с корнем)        | 50,0 |
|       | Лабазник вязолистный (цветы и<br>корень) аа | 20,0 |
|       | Лабазник шестилепестковый<br>(корень)       | 30,0 |
|       | Бузина черная (цветы)                       | 40,0 |
|       | Липа сердцелистная (цветы)                  | 20,0 |
|       | Береза бородавчатая (листья)                | 20,0 |
|       | Крапива двудомная (листья)                  | 20,0 |

Две столовые ложки смеси залить 0,5 кипятка, настоять час. Пить по 1/2 стакана перед едой 4 раза в день при ревматоидном артрите.

|       |                                       |       |
|-------|---------------------------------------|-------|
| 38**. | Чистотел большой (трава)              | 100,0 |
|       | Зверобой обыкновенный (трава)         | 50,0  |
|       | Ясень (кора)                          | 100,0 |
|       | Лабазник вязолистный (цветы)          | 100,0 |
|       | Смородина черная (листья)             | 100,0 |
|       | Девясила высокий (корень)             | 75,0  |
|       | Крапива двудомная (листья)            | 100,0 |
|       | Стальник пашенный (корень)            | 25,0  |
|       | Арника горная (цветы)                 | 10,0  |
|       | Барбарис обыкновенный (кора)          | 20,0  |
|       | Тысячелистник обыкновенный<br>(трава) | 100,0 |
|       | Сушеница топяная (трава)              | 20,0  |
|       | Окопник лекарственный (корень)        | 50,0  |
|       | Верба (кора)                          | 50,0  |
|       | Лабазник шестилепестковый<br>(корень) | 50,0  |
|       | Бузина черная (кора)                  | 50,0  |

Одну столовую ложку смеси заварить в стакане кипятка. Пить 3 раза в день по стакану при ревматоидном по-лиартрите.

|       |                          |       |
|-------|--------------------------|-------|
| 39**. | Чистотел большой (трава) | 100,0 |
|       | Хвощ полевой (трава)     | 200,0 |

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Паслен сладкогорький ( побеги )    | 200,0 |
| Череда трехраздельная ( трава )    | 100,0 |
| Дягель лекарственный ( корневище ) | 100,0 |
| Зверобой обыкновенный ( трава )    | 100,0 |
| Лопух большой ( корень )           | 100,0 |
| Одуванчик лекарственный            | 100,0 |
| Валериана лекарственная ( корень ) | 150,0 |
| Синюха голубая ( корень и листья ) | 150,0 |

Две столовые ложки смеси залить литром воды, кипятить 10 мин, пить по стакану за 1 ч до еды при нейродермите.

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 40**. Чистотел большой ( трава )      | 100,0 |
| Шелковица ( листья )                  | 100,0 |
| Фасоль обыкновенная ( стручки )       | 100,0 |
| Черника ( листья )                    | 100,0 |
| Хвощ полевой ( трава )                | 200,0 |
| Козлятник лекарственный ( трава )     | 200,0 |
| Норичник узловатый ( корень )         | 200,0 |
| Омела белая ( молодые ветки, листья ) | 150,0 |
| Кирказон ломоносовидный ( трава )     | 50,0  |
| Смородина черная ( листья )           | 50,0  |
| Эхинацея пурпурная ( трава )          | 50,0  |
| Орех грецкий ( листья )               | 100,0 |
| Лопух большой ( корень )              | 100,0 |

Две столовые ложки смеси залить 0,5 л воды, довести до кипения, настоять 12 ч в термосе. Пить по  $\frac{1}{2}$  стакана за полчаса до еды при диабете.

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| 41**. Черника ( листья )             | 100,0 |
| Орех грецкий ( листья )              | 200,0 |
| Земляника лесная ( листья )          | 200,0 |
| Дуб обыкновенный ( листья )          | 200,0 |
| Кровохлебка лекарственная ( корень ) | 200,0 |
| Девясил высокий ( корень )           | 100,0 |
| Крапива двудомная ( листья )         | 100,0 |
| Чистотел большой ( трава )           | 100,0 |

Две столовые ложки смеси на 0,5 л воды кипятить 2 мин, настоять 1 ч, пить глотками в течение дня при диабете.

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| 42**. Орешник обыкновенный ( листья ) | 200,0 |
| Мать-и-мачеха ( листья )              | 200,0 |
| Вереск обыкновенный ( трава с         |       |

|   |       |
|---|-------|
| цветами)                                  | 200,0 |
| Пикульник обыкновенный (трава)            | 100,0 |
| Золототысячник обыкновенный<br>(трава)    | 100,0 |
| Донник лекарственный (трава<br>с цветами) | 100,0 |
| Зверобой обыкновенный (трава)             | 100,0 |
| Морковь дикая (семена)                    | 100,0 |
| Брусника (трава)                          | 100,0 |
| Горец перечный (трава)                    | 200,0 |
| Овсяная солома                            | 100,0 |
| Хвош полевой (трава)                      | 100,0 |
| Золотарник обыкновенный (трава,<br>цветы) | 50,0  |
| Ноготки лекарственные (цветы)             | 50,0  |
| Чистотел большой (трава)                  | 100,0 |
| Таволга вязолистная (корень)              | 100,0 |
| Окопник лекарственный (корень)            | 100,0 |

Две столовые ложки сбора залить литром кипятка, настоять 6 ч, пить по стакану за 1 ч до еды 3 раза в день при простатите.

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 43**. Бессмертник песчаный (цветы) | 10,0 |
| Кукуруза (столбики с рыльцами)     | 10,0 |
| Ромашка аптечная (цветы)           | 10,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень)   | 10,0 |
| Фенхель обыкновенный (плоды)       | 20,0 |
| Полынь горькая (трава)             | 10,0 |
| Ноготки лекарственные (цветы)      | 10,0 |
| Барбарис обыкновенный (корень)     | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)           | 20,0 |
| Мята перечная (трава)              | 20,0 |
| Пижма обыкновенная (цветы)         | 10,0 |

Одну столовую ложку смеси заливают стаканом кипятка, настаивают в течение 30-40 мин. Пьют по  $\frac{1}{3}$  стакана до еды 3 раза в день при желчекаменной болезни, заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 44**. Чистотел большой (трава)   | 25,0 |
| Орех грецкий (листья)            | 20,0 |
| Крушина ломкая (кора)            | 10,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень) | 20,0 |
| Барбарис обыкновенный (корень)   | 25,0 |

Одну столовую ложку сбора залить стаканом воды, кипятить 15-20 мин. Пить по стакану отвара на ночь при холециститах и холангитах.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 45**. Мята перечная (трава)      | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)         | 20,0 |
| Орех грецкий (листья)            | 20,0 |
| Крушина ломкая (кора)            | 10,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень) | 10,0 |
| Барбарис обыкновенный (корень)   | 20,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)     | 10,0 |

Одну столовую ложку сбора залить стаканом воды, кипятить 15-20 мин. Пить по стакану отвара на ночь при холециститах и холангитах.

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 46**. Чистотел большой (трава)     | 20,0 |
| Барбарис обыкновенный (корень)     | 20,0 |
| Черный березовый гриб (чага)       | 10,0 |
| Ноготки лекарственные (цветы)      | 20,0 |
| Омела белая (листья)               | 10,0 |
| Бадан толстолистный (корневище)    | 10,0 |
| Лабазник шестилепестковый (корень) | 10,0 |

Пьют по  $\frac{1}{3}$  стакана 3 раза в день после еды при опухолях и циррозах печени и болезнях желчевыводящих путей.

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| 47**. Барбарис обыкновенный (листья) | 30,0 |
| Чистотел большой (трава)             | 10,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)         | 10,0 |

Одну столовую ложку сбора заливают 200 мл воды и нагревают в кипящей воде (на водяной бане) 15 мин., охлаждают при комнатной температуре и пьют по 1-2 столовых ложки 3-4 раза в день до еды при заболеваниях печени и желчных путей.

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 48**. Сушеница топяная (трава)      | 40,0 |
| Подорожник большой (трава)          | 40,0 |
| Золототысячник обыкновенный (трава) | 20,0 |
| Горец птичий (трава)                | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)            | 20,0 |
| Шалфей лекарственный (трава)        | 20,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (трава)  | 10,0 |
| Мята перечная (трава)               | 20,0 |

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Аир болотный (корень)    | 10,0 |
| Тмин обыкновенный (семя) | 10,0 |

Две столовые ложки сбора залить 0,5 кипятка, настоять час, пить по  $\frac{1}{2}$  стакана за полчаса до еды 3 раза в день при язве желудка и гастрите с повышенной кислотностью.

|  |      |
|--|------|
| 49**. Арника горная (цветы)            | 10,0 |
| Вахта трехлистная (листья)             | 25,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень)       | 25,0 |
| Мята перечная (трава)                  | 25,0 |
| Золототысячник обыкновенный<br>(трава) | 30,0 |
| Аир болотный (корень)                  | 30,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)           | 30,0 |
| Чистотел большой (трава)               | 25,0 |

Одну чайную ложку сбора заварить двумя стаканами кипятка. Настоять 10-12 ч в темном месте; варить 5-7 минут, процедить. Один стакан выпить натощак, остальное в течение дня за 4 приема; каждый раз через 1 ч после еды при хронических воспалениях желчного пузыря и печени.

|  |       |
|--|-------|
| 50**. Хвощ полевой (трава)                 | 300,0 |
| Омела белая (молодые ветки,<br>листья)     | 300,0 |
| Посконник коноплевый (трава)               | 200,0 |
| Чистотел обыкновенный (трава<br>с корнями) | 200,0 |
| Барбарис обыкновенный (кора)               | 200,0 |
| Душица обыкновенная (трава)                | 100,0 |
| Кирказон обыкновенный (трава)              | 100,0 |
| Лапчатка прямостоячая (корень)             | 100,0 |

Три столовые ложки сбора на 1 л воды, варить 2-3 минуты, настоять 1 ч, пить по стакану за 1 ч до еды при болезни Бехтерева.

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| 51**. Бузина черная (цветы) | 300,0 |
| Смородина черная (листья)   | 300,0 |
| Фиалка трехцветная (трава)  | 200,0 |
| Хвощ полевой (трава)        | 200,0 |
| Липа сердцелистная (цветы)  | 200,0 |
| Орех грецкий (листья)       | 200,0 |
| Земляника лесная (листья)   | 200,0 |
| Чистотел большой (трава)    | 100,0 |

Две столовые ложки сбора на 0,5 кипятка, настоять 2 ч, пить по  $\frac{2}{3}$  стакана за полчаса до еды. После завершения курса этих трав, пить отвар корней таких растений:

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| Лопух большой (корень)           | 300,0 |
| Крапива двудомная (трава)        | 300,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень) | 200,0 |

Две столовые ложки сбора корней на 0,5 л воды варить 5 мин, настоять 1 ч, пить по 1,2 стакана за 1 ч до еды при псориазе.

Эффективность лечения этого заболевания значительно повышают ванны из следующих трав:

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Чистотел большой (трава и корень) | 200,0 |
| Мальва лесная (трава)             | 100,0 |
| Хвощ полевой (трава)              | 150,0 |
| Ноготки лекарственные (цветы)     | 50,0  |

Сбор заварить в 2 л воды, настоять 2 ч. Настой вылить в горячую ванну. На курс 7—10 ванн еженедельно.

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 52**. Сушеница топяная (трава)      | 40,0 |
| Подорожник большой (листья)         | 40,0 |
| Золототысячник обыкновенный (трава) | 20,0 |
| Горец птичий (трава)                | 20,0 |
| Чистотел большой (трава)            | 20,0 |
| Шалфей лекарственный (трава)        | 20,0 |
| Тысячелистник обыкновенный (цветы)  | 15,0 |
| Мята перечная (трава)               | 10,0 |
| Аир болотный (корень)               | 10,0 |
| Тмин обыкновенный (семя)            | 10,0 |

Две столовые ложки сбора на 0,5 л кипятка настоять 1 ч, пить по 1/2 стакана за полчаса до еды 3 раза в день при язве желудка и гастрите с повышенной кислотностью.

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 53**. Мята перечная (трава)         | 25,0 |
| Чистотел большой (трава)            | 25,0 |
| Арника горная (цветы)               | 10,0 |
| Вахта трехлистная (листья)          | 25,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень)    | 25,0 |
| Золототысячник обыкновенный (трава) | 30,0 |
| Аир болотный (корень)               | 30,0 |
| Бессмертник песчаный (цветы)        | 30,0 |

54\*\*. Лечение экземы и псориаза сборами с применением чистотела [102а].

|   |              |
|---|--------------|
| Тополь черный (мелкие ветки<br>с почками) | 2 ст. ложки; |
| Ясень (листья)                            | 3 ст. ложки  |

Варить на малом огне в эмалированной посуде 15 мин.  
Отвар пить или употреблять в виде микроклизм. Так лечиться 2 дня, потом переходить к другому рецепту:

|  |             |
|--|-------------|
| Каштан конский (ветки)                 | 4 ст. ложки |
| Омела белая (листья, молодые<br>ветки) | 1 ст. ложка |
| Багульник болотный (трава)             | 1 »         |
| Ноготки лекарственные<br>(цветы)       | 3 »         |
| Ромашка аптечная (цветы)               | 3 »         |
| Чистотел большой (трава)               | 1 »         |
| Девясил высокий (корень)               | 2 »         |
| Пижма обыкновенная (цветы)             | 1 »         |
| Крапива двудомная<br>(листья)          | 3 ст. ложки |

Параллельно употреблять гомеопатические лекарства (бриония, хелидониум, тuya).

Травяные рецепты меняют через каждые два дня.

Ванны из таких трав:

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| Череда трехраздельная<br>(трава) | 1 стакан   |
| Верба (ветки)                    | 2 стакана. |

Взяв 2—3 л воды, кипятить ее 15—20 мин., потом добавить череду, вербу и еще 5—10 мин кипятить. Отвар вылить в 20 л теплой воды, добавить соль (лучше морскую, 1 ст. ложку на ведро воды). Кроме того, добавить еще соду (1 чайн. ложку на ведро воды).

Температура ванны 38—39 °С, принимать 15—40 мин.

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 55**. Чистотел большой (трава)     | 20,0 |
| Пустырник сердечный (трава)        | 20,0 |
| Зверобой продырявленный<br>(трава) | 20,0 |
| Фиалка трехцветная (трава)         | 20,0 |
| Хвощ полевой (трава)               | 20,0 |
| Окопник лекарственный (корень)     | 20,0 |

Полную столовую ложку сбора настоять в стакане холдной воды 6 ч, затем кипятить 15 мин. Выпить на протяжении дня в несколько приемов. Рекомендуется при за-

болеваниях почек как мочегонный сбор, противопоказан при остром воспалительном процессе.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 56**. Петрушка огородная (плоды) | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)         | 10,0 |
| Толокнянка обыкновенная (листья) | 40,0 |

Приготовление аналогично предыдущему.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 57**. Чистотел большой (трава)   | 10,0 |
| Петрушка огородная (плоды)       | 10,0 |
| Мята перечная (листья)           | 10,0 |
| Стальник полевой (корень)        | 30,0 |
| Толокнянка обыкновенная (листья) | 40,0 |

Приготовление и показания к применению аналогично предыдущему.

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| 58**. Чистотел большой (трава)        | 10,0 |
| Фасоль обыкновенная (стручки)         | 15,0 |
| Черника обыкновенная (листья)         | 10,0 |
| Тысячелистник обыкновенный<br>(трава) | 15,0 |
| Терн колючий (кора, листья)           | 10,0 |
| Хвощ полевой (трава)                  | 20,0 |
| Зверобой продырявленный (трава)       | 20,0 |

Полную столовую ложку сбора настоять в одном стакане холодной воды 6 ч, затем кипятить 15 мин (суточная доза в 3-4 приема). Рекомендуется для лечения почечно-каменной болезни при уретных камнях.

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 59**. Марена красильная (корень) | 10,0 |
| Бузина черная (плоды)            | 10,0 |
| Береза пушистая (листья)         | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)         | 10,0 |
| Земляника лесная (листья)        | 10,0 |
| Брусника (листья)                | 10,0 |
| Ромарин лекарственный (листья)   | 10,0 |
| Хвощ полевой (трава)             | 10,0 |
| Тмин обыкновенный (плоды)        | 10,0 |
| Можжевельник обыкновенный        | 10,0 |

Приготовление и показания к применению аналогично предыдущему.

|  |      |
|--|------|
| 60**. Толокнянка обыкновенная (листья) | 40,0 |
| Акация белая (цветы)                   | 40,0 |
| Береза пушистая (листья)               | 30,0 |
| Чистотел большой (трава)               | 30,0 |

Три столовые ложки сбора залить 3,5 стаканами кипятка; настоять и принимать 4 раза в день между приемами пищи при уретальных камнях. Рекомендуется при почечно-каменной болезни при щелочной реакции мочи.

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 61**. Мята перечная (листья)    | 20,0 |
| Грыжник голый (трава)           | 20,0 |
| Золотарник обыкновенный (трава) | 30,0 |
| Чистотел большой (трава)        | 30,0 |
| Горец птичий (трава)            | 80,0 |

Настой из трех ложек сбора на 3 стакана кипятка, настаивать ночь (суточная доза). Назначается для лечения почечнокаменной болезни при оксалатных камнях.

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 62**. Хвощ полевой (трава)        | 5,0  |
| Чистотел большой (трава)          | 5,0  |
| Крапива двудомная (листья)        | 5,0  |
| Аир болотный (корень)             | 5,0  |
| Мята перечная (листья)            | 5,0  |
| Хвощ полевой (трава)              | 15,0 |
| Бузина черная (цветы)             | 15,0 |
| Липа сердцелистная (цветы)        | 15,0 |
| Можжевельник обыкновенный (плоды) | 15,0 |
| Шиповник майский (плоды)          | 15,0 |

Отвар из одной ложки сбора на 1 стакан воды. По 1 стакану 2 раза в день при камнях в почках и мочевом пузыре.

63 \*\*. Стакан сухих или 2 стол. ложки свежих цветов белой акации, стакан сухой или 2 стакана свежей травы чистотела, стакан сухих или 2 стакана сухих семян дикой моркови залить 2 л керосина и настаивать в темноте 10 дней (некоторые рекомендуют закопать в землю).

Натирать пораженные места на ночь при отложении солей до полного использования.

64\*\*. Стакан сока чистотела сбить с белком свежего куриного яйца. Добавить 2 стол. ложки ягод черного паслена.

Делать примочки 1—2 раза в день при сухой экземе и псориазе.

### При сухой и мокрой экземе и псориазе.

Смешать 100 г ягод черного паслена, 2 белка куриного яйца, 2 стол. ложки сока калины, 2 стол. ложки несоленого смальца, 1 литр сока чистотела.

Смесь сбить, настоять 2 дня и смачивать пораженные места 3—4 раза в день при мокрой экземе.

Смазывать бородавки перед заходом солнца трижды: вначале соком одуванчика, затем 3 дня соком чистотела, после чего 3 дня свежим соком картофеля. В заключение курса лечения приложить на ночь печеный лук.

|                   |      |
|-------------------|------|
| 65**. Сок чеснока | 30,0 |
| Сок чистотела     | 30,0 |
| Сок туи           | 10,0 |
| Смалец свиной     | 30,0 |

Компоненты смешать, мазь прикладывать на ночь к сухим мозолям.

|  |       |
|--|-------|
| 66**. Чистотел большой (трава с корнями) | 100,0 |
| Одуванчик лекарственный (корень)         | 100,0 |
| Солодка голая (корень)                   | 50,0  |
| Сахар свекловичный                       | 300,0 |

Залить 5 литрами молочной сыворотки, настоять 5—7 дней в прохладном месте. Пить по  $\frac{1}{3}$  стакана три раза в день после еды до полного использования.

Рекомендуется для выведения солей, радионуклидов, тяжелых металлов, при циррозе печени, пневмосклерозе.

|  |       |
|--|-------|
| 67**. Чистотел большой (трава с корнями) | 100,0 |
| Сахар свекловичный                       | 200,0 |

Залить 3 литрами молочной сыворотки после сбраживания молока на 3—5 суток. Пить по  $\frac{1}{3}$  стакана три раза в день и делать ингаляции 1—2 раза в день.

Рекомендуется для выведения радионуклидов и при поражении легких.

|  |       |
|--|-------|
| 68**. Чистотел большой (трава с корнями) | 50,0  |
| Сахар свекловичный                       | 200,0 |

Залить 3 литрами молочной сыворотки на 2—3 недели.

Пить по  $\frac{1}{2}$  стакана три раза в день при обострении болезней желудочно-кишечного тракта, приступах болей в животе, при геморрое, сахарном диабете, а также при бо-

лезнях кожи (псориаз, экзема, дерматит, пигментные пятна, старческие папилломы).

|  |       |
|--|-------|
| 69**. Чистотел большой (трава с корнями) | 200,0 |
| Лавр благородный (лист)                  | 300,0 |

Настаивают в 3 литрах кипятка в теплом месте в течение 2-3 часов. Используют настой для лечебных ванн при экземах, псориазе, чесотке, ревматизме, полиартрите. На курс 10-15 ванн с интервалами 5-7 дней.

|  |        |
|--|--------|
| 70**. Чистотел большой (трава с корнями) | 20,0   |
| Лавр благородный (трава)                 | 20,0   |
| Лавр благородный (плоды)                 | 2,0    |
| Можжевельник обыкновенный (плоды)        | 3,0    |
| Вино красное                             | 1000,0 |

Настоять в течение 10 дней. Пить по 1 стол. ложке 3 раза в день до еды при экземах, болезнях кишечника, бронхов, желчного пузыря, печени и желчевыводящих путей, при желчекаменной и мочекаменной болезнях, при туберкулезе и интоксикациях, вызванных отравлениями металлами.

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 71**. Чистотел большой (трава)  |      |
| Пустырник сердечный (трава)     |      |
| Зверобой продырявленный (трава) |      |
| Фиалка трехцветная (трава)      |      |
| Хвош полевой (трава)            |      |
| Окопник лекарственный (корень)  | 20,0 |

Полную столовую ложку сбора настоять в стакане холодной воды в течение 6 ч., кипятить 15 мин. Выпить на протяжении дня в несколько приемов. Мочегонный сбор противопоказан при остром воспалительном процессе.

#### **Лекарственный сбор для лечения заболеваний почек (мочегонный сбор)**

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 72**. Петрушка огородная (плоды) | 10,0 |
| Чистотел большой (трава)         | 10,0 |
| Толокнянка обыкновенная (листья) | 40,0 |

Приготовление аналогично предыдущему рецепту.

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| 73**. Чистотел большой (трава) | 10,0 |
| Петрушка огородная (плоды)     | 10,0 |
| Мята перечная (листья)         | 10,0 |

|   |      |
|---|------|
| <b>Стальник полевой (корень)</b>        | 30,0 |
| <b>Толокнянка обыкновенная (листья)</b> | 40,0 |

Приготовление аналогично предыдущему рецепту.

### **Лекарственные сборы для лечения почечнокаменной болезни**

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| <b>74**.</b> Чистотел большой (трава) | 10,0 |
| Фасоль обыкновенная (стручки)         | 15,0 |
| Черника обыкновенная (листья)         | 10,0 |
| Тысячелистник обыкновенный<br>(трава) | 15,0 |
| Терен колючий (цветы)                 | 10,0 |
| Хвощ полевой (трава)                  | 20,0 |
| Зверобой продырявленный (трава)       | 20,0 |
| Дягиль лекарственный (корень)         | 50,0 |
| Туя обыкновенная (листья)             | 30,0 |

Полную столовую ложку сбора настоять в одном стакане холодной воды в течение 6 ч, кипятить 15 мин (суточная доза в 3—4 приема). Рекомендуется при уретальных камнях.

|   |       |
|---|-------|
| Сок из травы и корней чистотела                 | 100,0 |
| Сок ягоды калины обыкновенной                   | 200,0 |
| Сок калины-гордовины (черной)                   | 100,0 |
| Сок ягод бузины черной                          | 100,0 |
| Сок ягод бузины красной                         | 10,0  |
| Сок ягод бузины травянистой                     | 10,0  |
| Сок ягод крушины                                | 10,0  |
| Сок ягод жостера                                | 30,0  |
| Сок свеклы столовой                             | 300,0 |
| Сок травы пустырника                            | 100,0 |
| Сок корня хмеля                                 | 20,0  |
| Сок корня лопуха                                | 50,0  |
| Сок ягод черники                                | 100,0 |
| Сок ягод клюквы                                 | 50,0  |
| Сок ягод брусники                               | 50,0  |
| Сок ягод рябины обыкновенной                    | 100,0 |
| Сок ягод рябины черной                          | 200,0 |
| Сок клубней топинамбура                         | 150,0 |
| Сок ягод крыжовника                             | 50,0  |
| Сок ягод черемухи                               | 50,0  |
| Сок ягод магнолии                               | 10,0  |
| Сок зрелых красных ягод паслена сладко-горького | 10,0  |
| Сок травы синюхи голубой                        | 50,0  |
| Сок листьев омелы                               | 200,0 |

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| Сок листьев гледичии             | 50,0  |
| Сок травы крапивы обыкновенной   | 50,0  |
| Сок ягод барбариса обыкновенного | 20,0  |
| Сок ягод боярышника              | 50,0  |
| Сок чеснока                      | 10,0  |
| Сок травы мяты перечной          | 10,0  |
| Сок душицы обыкновенной          | 10,0  |
| Сок граната                      | 20,0  |
| Сок листьев алоэ                 | 30,0  |
| Сок лимона                       | 10,0  |
| Сок клубней картофеля            | 100,0 |

Смесь свежеприготовленных соков подогревается до 80°, консервируется 3 кг сахара (до полного его растворения). Рекомендуется также принимать вместо варенья больным гипертонической болезнью, при злокачественных опухолях и при истощении по 1-3 столовых ложки в сутки.

|  |       |
|--|-------|
| 75**. Чистотел большой (трава с корнями) | 100,0 |
| Лавр благородный (листья)                | 50,0  |
| Лавр благородный (плоды)                 | 10,0  |
| Можжевельник обыкновенный (плоды)        | 10,0  |
| Барбарис обыкновенный (корень)           | 50,0  |
| Багульник болотный (трава)               | 50,0  |
| Плавун булавовидный (споры)              | 50,0  |
| Тысячелистник обыкновенный (трава)       | 50,0  |
| Аир (корни)                              | 100,0 |
| Зверобой обыкновенный (трава)            | 50,0  |
| Вишня обыкновенная (кора и клей)         | 20,0  |
| Ноготки лекарственные (цветы)            | 50,0  |
| Лабазник шестилепестной (корнеплоды)     | 50,0  |
| Лабазник вязолистный (корни)             | 50,0  |
| Паслен сладко-горький (ягоды)            | 10,0  |
| Чемерица (корень)                        | 20,0  |
| Облепиха (листья)                        | 50,0  |
| Облепиха (ягоды)                         | 50,0  |
| Полынь обыкновенная (трава)              | 50,0  |
| Хмель обыкновенный (шишки)               | 100,0 |
| Донник лекарственный (трава)             | 100,0 |
| Каштан конский (плоды)                   | 100,0 |
| Девясил высокий (корень)                 | 50,0  |
| Окопник обыкновенный (корень)            | 100,0 |

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| Лопух обыкновенный (корень)     | 100,0 |
| Живица хвойных деревьев (сухая) | 50,0  |

Измельченные растения превращают в мелкий порошок в кофемолке. Порошок используют в качестве присыпки при лечении длительно не заживающих ран, в том числе трофических язв, ожогов, дерматитов и экзем.

|   |         |
|---|---------|
| 76**. Чистотел большой (трава)                  | 4 части |
| Барвинок малый (трава)                          | 1 часть |
| Цикорий дикий или культурный — весенний (корни) | 2 части |
| Одуванчик лекарственный (корень)                | 4 части |
| Гречиха посевная (цветы)                        | 3 части |
| Шиповник коричный (плоды)                       | 4 части |
| Боярышник колючий (плоды)                       | 2 части |
| Пырей ползучий (корень)                         | 4 части |
| Рябина обыкновенная (плоды)                     | 4 части |
| Цмин песчаный (цветы)                           | 3 части |
| Кукуруза (столбики с рыльцами)                  | 4 части |
| Крапива двудомная (листья)                      | 2 части |
| Вереск обыкновенный (трава)                     | 4 части |
| Золототысячник обыкновенный (трава)             | 2 части |
| Медуница лекарственная (трава)                  | 4 части |

Одну столовую ложку измельченной смеси заливают одним стаканом воды, кипятят на малом огне 10 мин, настаивают ночь. Пьют по 100 мл 3 раза в день за 30 мин до еды.

Курс лечения 2—3 года, делая перерыв на 5—7 дней через каждые 1,5—2 месяца.

Применяют для профилактики при повышенной радиации.

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| 77 ** Мед ранневесенний              | 200 г       |
| Куриные яйца (белки)                 | 5 шт.       |
| Экстракт элеутерококка жидкий        | 100 мл      |
| Чистотел большой (трава)             | 10 ст. лож. |
| Ноготки обыкновенные (цветы)         | 10 ст. лож. |
| Синюха голубая (корневище с корнями) | 15 ст. лож. |
| Боярышник колючий (цветы)            | 10 ст. лож. |
| Крапива двудомная (листья)           | 5 лож.      |
| Береза бородавчатая (почки)          | 10 лож.     |
| Солидол                              | 200 г       |

Компоненты смешать с настойкой 100 г прополиса на 0,5 л 96° спирта и раствор настоить еще 10 дней. Применяется для смазывания пораженных участков ежедневно или через день (перед сном) при псориазе.

#### **6.6. ЧИСТОТЕЛ В СИСТЕМЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОГО РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ КАРАВАЕВА И ДЕРЯБИНА [47а]**

Авторы рекомендуют рациональный выбор продуктов питания и способы их приготовления. В рацион человека должны входить необходимые ему макро- и микроэлементы, а также биологически активные вещества, многие из которых содержатся в предлагаемом авторами настое трав. Примером лекарственного растения с широким спектром действия может служить чистотел большой, содержащий алкалоиды, эфирные масла, аскорбиновую кислоту, витамин А, органические кислоты. Для приготовления настоя применяются нетоксичные лекарственные травы с преобладанием щелочной реакции, допущенные Фармкомитетом СССР.

- 78 \*\* Бессмертник песчаный (трава, цветы)  
Валериана лекарственная (корень)  
Душица обыкновенная (трава)  
Дягиль лекарственный или девясил (корень)  
Зверобой продырявленный (трава)  
Золототысячник малый (трава)  
Календула лекарственная (цветы)  
Крапива двудомная (листья)  
Кровохлебка лекарственная (корень)  
Липа сердцевидная (цветы)  
Мать и мачеха (листья)  
Мята перечная (листья)  
Одуванчик лекарственный (корень)  
Подорожник большой (листья)  
Береза бородавчатая (почки)  
Сосна обыкновенная (почки)  
Пустырник пятилопастный (листья)  
Ромашка аптечная (цветы)  
Сушеница топянная (трава)  
Тысячелистник обыкновенный (трава)  
Чабрец или тимьян ползучий (трава)  
Череда трехраздельная (трава)  
Чистотел большой (трава)  
Шалфей лекарственный (трава)  
Эвкалипт шариковый или др. (листья)

## Тмин обыкновенный или фенхель обыкновенный (плоды)

Травы из приведенного списка применять желательно все, но не менее 14 наименований, смешать в равных количествах. Залить кипятком из расчета 14 столовых ложек смеси на 3 л воды (или 7 ложек на 1,5 л), накрыть крышкой и дать настояться в течение 7—8 ч. Процедить через несколько слоев марли и хранить в холодильнике не более 4 сут. Настой принимать только натощак за 50—60 мин до еды (предварительно нагрев до 25—30 °С) и не позже чем за 3 ч до сна.

Количество принимаемого настоя определяется индивидуально, в зависимости от стула. Стул должен быть ежедневным. При склонности к запорам в настой добавляются Александрийский лист и кора крушины. Принимать по 1 стакану 3 раза в день. Если после этого стул не нормализуется, то увеличивается концентрация раствора (14 столовых ложек на 1,5 л воды). Если стул становится жидким, уменьшается прием настоя до 1—2 раз в день или, в крайнем случае, прекращается прием трав. Особенно в летний период, когда превалирует растительная пища.

Оставшиеся после приготовления травы поместить в марлю, опустить в ванну с водой, после чего тщательно отжать. Такую ванну желательно принимать раз в неделю или в две недели. Людям с повышенной сухостью кожи после принятия ванны тело смазать оливковым маслом. Эту ванну принимать не позже чем за 3 ч до сна.

Нормализации кислотно-щелочного равновесия крови способствует прием внутрь яичной скорлупы или карбоната кальция (КК-углекислого кальция). В крайнем случае заменителем КК может быть зубной порошок (кроме «Особого»), который желательно предварительно прокалить. Яичную скорлупу от сырых яиц в течение часа промывать от белка и прокалить. Хранить в полотняном мешке, в сухой стеклянной банке, эмалированной кастрюле и т. д., кроме полиэтиленовых пакетов и синтетических тканей.

Принимают яичную скорлупу или карбонат кальция (КК), если правая ноздря дышит трудней, чем левая, по 1 стол. ложке за 1 ч. до еды через день с натуральным соком лимона или других кислых фруктов и ягод (на 1 ст. ложку яичной скорлупы или КК 2—3 капли сока). Запивать кальций отваром трав. Нездоровым людям, особенно при анемии, нервных расстройствах и депрессии, желательно принимать яичную скорлупу или КК 1 раз в неде-

лю, учитывая показатели кальция в биохимических анализах крови.

Необходимым элементом оздоровительной системы является сбалансированное питание с использованием молочно-растительной пищи без продуктов брожения и без продуктов, пораженных плесневыми грибами и другими микроорганизмами.

## 6.7. ЧИСТОТЕЛ В СИСТЕМЕ ОБЩЕГО ОЗДОРОВЛЕНИЯ БОЛОТОВА

Автор, не будучи врачом, но являясь признанным изобретателем, на основании многочисленных собственных многолетних наблюдений и анализа литературы, пришел к выводу о необходимости каждому человеку самому поддерживать свое здоровье на должном уровне даже в стрессовых и чрезвычайных ситуациях. С этой целью предлагается нормализовать образ жизни и пользоваться настоями лекарственных растений, главным из которых является чистотел.

Настой получены в результате ферментации растений молочной сывороткой с добавлением сахара.

Предложенный автором комплекс здоровья и продления жизни к «бессмертию» включает пять основных правил: увеличение числа молодых клеток, превращение шлаков в соли, выведение солей, борьба с болезнетворными бактериями, восстановление ослабленных органов.

Из рекомендованных Б. В. Болотовым многочисленных приемов оздоровления, стоит отметить использование наряду с чистотелом таких мало употребляемых в официальной и народной медицине растений, как представители семейства молодила (очитковые), морская капуста, сине-зеленые водоросли пресных водоемов, подсолнух, черная редька, хрень, репа, петрушка, мать-и-мачеха, цикорий, топинамбур (земляная груша), каштан.

Автор считает, что чистотел при брожении в молочной сыворотке с добавлением сахара теряет свои ядовитые свойства. В такой среде выживают самые устойчивые из бактерий, которые размножаясь и продуцируя свои биологически активные вещества в настое, придают ему чрезвычайную целебную силу. Особое значение имеют ферменты молочной палочки, которые приобретают уникальные лечебные свойства: стимулирующее действие, «очищение» кожи и слизистых желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей, улучшение слуха и зрения, повышение гормональной активности желез. При этом выводятся соли тяжелых металлов (свинец, ртуть, висмут, таллий) и радио-

нуклиды, включая стронций, цезий, плутоний и др. В зоне радиоактивного загрязнения окружающей среды и продуктов питания в результате Чернобыльской катастрофы чистотел является незаменимым средством профилактики и лечения лучевых поражений. Молочнокислые бактерии, являясь чувствительными к поражающему действию радионуклидов, при контакте с ними выпадают в осадок. Поэтому сывороточный настой чистотела даже в условиях применения растения, собранного в радиоактивной зоне, имеет в несколько раз более низкую радиоактивность, чем составляющие его компоненты. Для приготовления настоя лучше брать стебли и листья чистотела, т. к. корни имеют более высокую радиоактивность.

По Б. В. Болотову, настой чистотела готовят следующим образом:

Берут 3 литра молочной сыворотки, 1 стакан сахара и 1 стакан сухой или нарезанной свежей травы чистотела. Траву помещают в мешочек из марли и с помощью грузила (камешка) опускают на дно банки. Если молочная сыворотка при творожении перегревалась (молочные палочки погибли), то следует добавлять 1 чайную ложку сметаны, в которой всегда содержатся здоровые молочные бактерии. Банка накрывается 2—3 слоями марли. Банку следует хранить в теплом затемненном месте. В течение 2—3 недель сформируются весьма сильные особи молочно-кислых бактерий. Продукты их деятельности обладают способностью обновлять и очищать все поверхности, на которые они попадают.

Для оздоровления легких можно воспользоваться обычным пульверизатором. Дважды в неделю, заправив его квасом чистотела, нужно проводить ингаляцию. Необходимо сделать 10—15 глубоких вдохов, хорошо подышать 5—10 мин. После таких процедур через несколько дней из легких с мокротой будут выходить пылевые частицы, в которых и содержатся радионуклиды.

Курс целесообразно повторять каждые 2—3 мес. Настой хорошо сохраняется в холодильнике. Лучше сочетать прием настоя чистотела с последующим применением таким же образом приготовленного настоя плодов каштана конского.

Автор рекомендует: Взять 3 л воды, 10—30 плодов каштана, очищенных от кожуры. Каштаны нужно перерезать пополам, а не мельчить дольками (иначе напиток будет очень горьким), сложить в мешочек из марли и с помощью грузила на дно банки. Растворить в воде 1 стакан сахара и для закваски налить полстакана молочной сыворотки. Вместо сыворотки можно в качестве закваски брать 1 чай-

ную ложку сметаны. В течение 2-х недель образуется очень приятный на вкус оздоровительный напиток, который быстро выводит из организма радионуклиды. Он также способствует увеличению количества кальция, меди, кобальта, которые при повышенной радиации быстро теряются. Благодаря этому напитку в организме увеличивается также количество йода. Употреблять следует 1 месяц за 15—20 минут до еды по полстакана. Пить напиток без ограничения. Ежедневно доливать в банку воду с соответствующей дозой сахара — на следующий день напиток приобретает те же целебные свойства, каштаны периодически добавлять.

Приготовленный напиток из каштанов можно пить не только взрослым, но и детям (не менее одного года).

С рекомендуемыми автором методиками можно ознакомиться в книге: «Спаси себя сам», изданной в 1992 г. в Москве.

Следует отметить, что приведенные выше две системы оздоровления предложены не врачами, а наблюдательными энтузиастами, которые затем создали совместно с рядом зарубежных фирм совместные международные оздоровительные центры, в которых работают и биологи, и врачи. Научно-врачебных центров такого типа пока нет.

Что касается народных целителей без достаточного образования, то они в последние годы активно пропагандируют чистотел в массовых популярных изданиях и по телевидению, хотя достаточно проверенных количественных данных и не приводят, надеясь на свой опыт и авторитет.

Тем не менее популярность чистотела в последние годы растет как в научной, так и в народной медицине.

Известная народная целительница Мария—Степания использовала с этой целью телефонную «и прямую линию» связи с читателями газеты «Молодь України». При полипозе желудка она рекомендовала пить в течение месяца водный настой растения.

#### Чистотел (трава) 20,0

Залить 0,5 л кипятка и пить по 100 мл три-четыре раза в день перед едой, а остальное выпить перед сном с одной столовой ложкой меда. Перед сном правая рука больного должна находиться над областью желудка до засыпания.

Можно по-разному относиться к такому обмену информацией, но невозможно не признать единения народных целителей-энтузиастов с дипломированными врачами и остеопенными исследователями в их единодушном желании максимально использовать этот дар небес для оздоровления и лечения больных, особенно в условиях зон экологического бедствия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чистотел относится к числу многолетних живых лабораторий, в которой уже в первые дни после прорастания семян начинаются тончайшие процессы создания и молекулярного превращения таких биологически активных веществ, как алкалоиды, витамины, фитогормоны, ферменты, органические кислоты, флавоноиды, накапливаются макро- и микроэлементы. Немногие растения мировой флоры могут сравниться по богатству и разнообразию действующих веществ с чистотелом. Причем находятся они в растении постоянно — с начала и до конца вегетации, т. е. с марта по ноябрь.

Вместе с тем чистотел относится к распространенным сорнякам, запасы его как дикорастущего растения практически неограничены. Однако наличие высокопродуктивных полиплоидных алкалоидоносных форм свидетельствует о перспективности введения в культуру созданных природой и получаемых человеком новых сортов чистотела. В настоящее время чистотел после длительной опалы опять включен в 1982 г. в список растений, разрешенных к медицинскому применению в нашей стране. Правда, на получение травы чистотела требуется рецепт врача. Недавно утвержден антимикробный препарат «сангвиритрин», получаемый из травы чистотела. В официальной медицине ряда зарубежных стран применяются различные препараты этого растения. Особенно популярны они в Польше, фармацевтическая промышленность которой выпускает алкалоид хелидонин, мазь «Хелифунгин», препарат для вагинального применения при трихомонадном поражении «Хеливаг». В Австрии наложен выпуск препарата «Украин», обладающего широким спектром биологических свойств, среди которых особо следует отметить иммуномодулирующее и противоопухолевое действие [231—239, 261].

Чистотел используется в медицине и народными врачевателями тысячелетиями, однако до сих пор он не занял достойного места в арсенале лечебных средств широкого спектра действия с четкими показаниями и противопоказаниями.

Благодаря экспериментальному изучению галеновых препаратов и действующих веществ чистотела, а также клиническим наблюдениям в последнее время четко наметились показания к их медицинскому применению. Это в первую очередь такие кожные болезни, как псориаз, зудящие дерматозы, туберкулезные поражения. Традиционное использование препаратов чистотела при болезнях печени и желчевыводящих путей, а также желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей также получило дальнейшее подтверждение в клинических наблюдениях последних лет.

Несмотря на то что в народной медицине издавна использовался чистотел при доброкачественных опухолях, а начиная с 1896 г. начато клиническое применение и при злокачественных новообразованиях, все еще четко не определены схемы лечения опухолей, а также показания и противопоказания. В этом плане более успешно шло изучение чистотела при предраковых состояниях. В случае рецидивирующих полипов прямой кишки, мочевого пузыря, кожи, папилломах, гортани, кожи, бородавках и остроконечных кондиломах при умелом использовании можно добиться полного выздоровления у большинства больных. Перспектива препаратов этого растения подтверждается наблюдениями стоматологов над несколькими тысячами больных с такими поражениями полости рта, как гингвиты и парадонтопатии.

Несомненную пользу приносит чистотел и в косметике при выведении пигментных пятен и гиперкератозах.

Особенностью применения чистотела является большое разнообразие препаратов и лекарственных форм. Эффективен выделяемый при ранении стеблей и корней растения желто-оранжевый млечный сок, который приобретает на воздухе темно-коричневый оттенок, консервированный этиловым спиртом (20 %) сок из измельченного растения, а также лиофильно высушенный сок. Несколько менее активны препараты из сухой травы — водные настои и отвары, сгущенные экстракты, спиртовые настойки и экстракты. Препараты очищенных алкалоидов, как суммы, так и отдельных из них, отличаются высокой стабильностью, надежностью получения лекарственных форм (таблетки, мази, инъекционные растворы, эмульсии и т. д.).

Очень часто чистотел входит и в состав сборов лекарственных растений.

Продолжается интенсивное изучение чистотела и в других областях, в частности для лечения сельскохозяйственных животных, борьбы с вредителями растений, в металлургии для предупреждения коррозии металлов и при их травлении. Особое значение имеет использование препаратов растения и его отдельных алкалоидов в качестве люминесцентных красителей при изучении как тропизма к определенным биологическим объектам и тканям, так и их структуры и молекулярных механизмов биологического действия на органном, клеточном и молекулярном уровнях.

Исходя из несомненных показаний к применению чистотела его препараты активно рекомендуют авторы вышедших в нашей стране за последние годы пособий по фитотерапии и гомеопатии [39, 41, 108, 125, 184].

Способность ряда алкалоидов чистотела взаимодействовать с носителями наследственной информации ДНК и РНК с образованием стойких комплексов открывает пути для изучения генетических эффектов этих препаратов.

Итогом наших исследований по модификации алкалоидов чистотела является получение биологически активных фитохимических веществ новых классов — алкалоидэтилениминов и алкалоидхлорэтиламинов. Токсичность получаемых препаратов производных алкалоидов чистотела в десятки раз ниже исходных веществ. На фоне резкого уменьшения токсических побочных свойств эти препараты проявляют высокий терапевтический эффект при экспериментальных злокачественных опухолях и лейкозах, имеют выраженное антимикробное и противовирусное действие.

Наличие у алкалоидэтилениминов собственной флуоресценции в ультрафиолетовых лучах облегчает их аналитическое определение, дает возможность контролировать длительность лечебных курсов, дозы и интервалы введения.

В отличие от большинства существующих противоопухолевых препаратов, продукты алкилирования алкалоидов чистотела не угнетают кроветворения и реактивность организма, нормализуют обмен веществ. При этом в опухолевых клетках происходит ряд изменений окислительно-востановительных ферментов, синтеза нуклеиновых кислот и углеводов, что ведет к их гибели. На модели гемобластоза крыс Швеца установлено явление дифференцировки части бластных клеток в нормальные под влиянием тиофосфамидных производных суммы алкалоидов чистотела (амитозин) и алкалоида берберина (трибетамид).

В опытах с потомством, родившимся от излеченных амитозином родителей с карциномой крыс Герена, впервые отмечено наличие невосприимчивости к повторной прививке опухолей у родителей и низкого процента прививаемости этой опухоли у родившихся у них крысят со случаями самопроизвольного ее рассасывания. В результате испытания аэрозоля амитозина с целью предупреждения распространения респираторных заболеваний, в частности инфекционного ларинготрахеита, отмечено следующее: за период наблюдений отход птицы в сравнении с началом опыта снизился в подопытном птичнике на 5,7 %, в контроле он увеличился на 3,1 %. За весь период опыта отход птицы в подопытном птичнике был ниже, чем в контрольном, на 5,1 %.

Экономический эффект, полученный Дрогобычской птицефабрикой в результате применения амитозина с профилактической целью, только в одном птичнике составил 1128,52 р.

Экономический эффект на 1 р. ветеринарных затрат при применении аэрозоля амитозина составил 9,07 р.

Таким образом, применение аэрозоля амитозина предупреждает развитие инфекционного ларинготрахеита и других респираторных заболеваний, в связи с чем сокращается падеж и выбраковка. Препарат оказывает благоприятное влияние на физиологическое состояние птицы.

Перечисленные свойства и особенности чистотела несомненно требуют значительно большего внимания к этому растению не только со стороны практических врачей и фармацевтов, но и экспериментаторов.

Настоятельна потребность более рационального его использования в медицине, ветеринарии и других сферах народного хозяйства, науки, а также при решении многих фундаментальных задач общебиологического плана.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акишина Т. М. // Соврем. проблемы фармац. науки и практики / Тез. докл. II съезда фармацевтов УССР.— Киев: Б. и., 1972.— С. 481—483.
2. Аминев А. М. // Врачеб. дело.— 1960.— № 6.— С. 46—48.
3. Аминев А. М. Лекции по проктологии.— М.: Медицина, 1969.— С. 363.
4. Аминев А. М., Столяренко А. И. // Вопр. онкологии,— 1960.— 6, № 8.— С. 81—82.
5. Аминев А. М., Петухов М. И. // Урология и нефрология.— 1967.— № 2.— С. 58—59.
6. Аминев А. М., Мордовин С. М., Шебуев М. Г. // Лаб. диагностика в хирургии.— Ульяновск: Б. и., 1968.— С. 195—198.
7. Аминев А. М., Симютин В. Г., Елисеев И. Т. // Тез. докл. XXX Науч. сессии.— Куйбышев: Б. и., 1972.— С. 10—12.
8. Анненков Н. И. Ботанический словарь или собрание названий растений.— М.: Б. и., 1859.— 393 с.
9. Антибиотики / Под ред. В. Г. Дроботько.— Киев: Изд-во АН УССР, 1958.— С. 5—13, 22—31, 209.
10. Балицький К. П. Про антибластичну дію чистотілу // Мед. журн. АМН УРСР.— 1953.— 23, № 3.— С. 69—75.
11. Бардег Ж.— // Врач.— 1896.— № 47.— С. 1344—1345.
12. Берёзкин Ф. И. // Прения по докладу в обществе русских хирургов в Москве 1898 г.— Врачеб. зап.— 1898.— № 11.— С. 195—200; № 12.— С. 231—238.
13. Богданов-Березовский М. // Мед. прибавления к морскому сборнику.— С.-Петербург: Б. и., 1897.— С. 40—45.
14. Болтарович З. Е. Народне лікування українців Карпат кінця XIX—початку ХХ ст.— Київ: Наук. думка.— 1980.— 118 с.
15. Боткин Е. С. // Больничная газета Боткина.— 1896.— № 46.— С. 1190—1192; № 47.— С. 1236—1239.
16. Бременер М. М. // Вестн. венерологии и дерматологии.— 1940.— № 4.— С. 43.
17. Брейвис П. В. // Биофизика.— 1958.— 3, № 3.— С. 364—368.
18. Брейвис П. В. Люминесцентно-микроскопическое исследование действия сарколизина, допана и эмбихина на перевиваемые опухоли, кровь и костномозговое кроветворение экспериментальных животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1960.— 20 с.
19. Вартазарян Б. А. // Лекарственные средства из растений.— М.: Медгиз, 1962.— С. 307—310.
20. Василевский Н. В. // Мед. обозрение.— 1897.— № 72.— С. 168—169.

21. *Вермель Е. М.* // Тр. VIII Междунар. противоракового конгрес-са.— М.: Б. и., 1963.— 6.— С. 136—138.
22. *Вейс Г.* Материалы для ближайшего знакомства с чистотелом *Cheledonium majus* и приготовленными из него препаратами: Дис. ... на степень магистра фармации.— Рига, 1904.— 56 с.
23. *Винтер К.*— Привед. по Денисенко Н. Н. // Врач.— 1897.— № 26.— С. 752.
24. *Вичканова С. А.* // Химиотерапия инфекций и лекарств. устойчивость патогенных микроорганизмов.— М.: Б. и., 1973.— С. 68—69.
25. *Вичканова С. А.* // Матер. X Всесоюз. конф. фармакологов.— Волгоград, 1962.— С. 185.
26. *Вичканова С. А., Рубинчик М. А., Адгина В. В. и др.* // Фармакология и токсикология.— 1969.— № 3.— С. 325—328.
27. *Вичканова С. А., Адгина В. В.* // Антибиотики.— 1971.— № 7.— С. 609—612.
28. *Гаммерман А. Ф.* Курс фармакогнозии.— М.: Медгиз, 1960.— С. 429—431.
29. *Гаммерман А. Ф., Семенова М. Н.* // Тр. Ленингр. хим.-фарм. ин-та.— 1959.— Вып. VIII.— С. 3—27.
30. *Гарбарец М. А., Западнюк В. И.* Справочник по фитотерапии.— Киев: Вища школа, 1981.— С. 93—94, 154.
31. *Гельбок В. А.*— // Врач, 1896.— № 46.— С. 1301—1303.
32. *Генри Т. А.* Химия растительных алкалоидов.— М.: Госхимиздат, 1956.— 317 с.
33. *Глебова Е. Т.* // Здравоохранение Казахстана.— 1970.— № 1.— С. 40—41.
34. *Гольдберг Д. И., Дедова Л. С.* // Вопр. онкологии.— 1969.— 15, № 4.— С. 82—87.
35. *Гончаров Г. А.* // Мед. беседа.— 1898.— № 7, № 8.— С. 200—208.
36. Государственная фармакопея СССР.— М.: Медицина, 1968.— 10-е изд.— 1079 с.
37. Государственная фармакопея СССР.— М.: Медицина, 1990.— 11-е изд.— С. 309—311.
38. *Григорьянц А. Н., Пермякова З. С.* // Лекарственные средства из растений.— М.: Медгиз, 1962.— С. 311—312.
39. *Губергриц А. Я., Соломченко Н. И.* Лекарственные растения Донбасса.— Донецк: Донбасс, 1971.— Изд. 4-е.— 296 с.
40. *Давидянц С. Б.* // Докл. АН Тадж. ССР.— 1966.— 9, № 6.— С. 20—22.
41. *Данилевский Н. Ф., Зинченко Т. В., Кодола Н. А.* Фитотерапия в стоматологии.— Киев: Здоров'я, 1984.— 182 с.
42. *Дедова Л. С.* Система крови при введении циклофосфана в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Томск, 1969.— 20 с.
43. *Декерменджи Н. И.* // Матер. 6 Всесоюз. студ. науч. конф. Патология пищеварит. системы.— Донецк; Харьков, 1975.— С. 116.
44. *Демченко П. Ф.* // Врач. дело.— 1957.— № 12.— С. 1335—1338.
45. *Денисенко Н. Н.* // Врач.— 1896.— № 30.— С. 851—852; № 34.— С. 950—953.
46. *Денисенко Н. Н.* // Там же.— 1896.— № 42.— С. 1195; № 45.— С. 1294; № 46.— С. 1301—1303.
47. *Денисенко Н. Н.* // Врач.— 1897.— № 14.— С. 241; № 15.— С. 450—451.
- 47а. *Дерябин А. М.* Продлите молодость свою.— Душанбе.— Изд-во ЦК КП Таджикистана.— 1991.— 334 с.
48. *Дорников Н. П.* // Сб. науч. тр. Днепропетр. мед. ин-та.— 1961.— 1.— С. 19.

49. Драке К. Д., Кирютина В. И. // Фармакология и токсикология.— 1954.— 17, № 2.— С. 39—41.
50. Дульцина С. М., Жижина Г. П., Кругляк С. А. и др. // Вопр. онкологии.— 1966.— Т. XII, № 9.— С. 60—66.
51. Єлін Ю. Я., Зерова М. Я., Лушпа В. І. та ін. Дари лісів.— Київ: Урожай, 1987.— С. 86—89.
52. Елисеев Н. Т. // Тез. докл. об'єд. науч. практ. конф.— Целиноград: Б. и., 1972.— С. 153—155.
53. Елисеев Н. Т. Материалы к вопросу о влиянии препаратов чистотела на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и некоторые ткани в эксперименте, а также при полипозе толстой кишки у человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Куйбышев; Целиноград, 1974.— 38 с.
54. Елисеев Н. Т. Применение клизм из сока чистотела в эксперименте. Каф. госпит. хирургии Куйбыш. мед. ин-та и каф. общ. хирургии Целиноградского мед. ин-та, 1969.— 3.— С. 95—97.
55. Елисеев Н. Т., Елисеева А. П. // Тр. Целиногр. мед. ин-та, 1969.— 3.— С. 115—117.
56. Елисеев Н. Т., Елисеева А. П. // Фармакология и токсикология.— 1969.— 32, № 5.— С. 625—626.
57. Елисеев Н. Т., Аминев А. М., Елисеева А. П. и др. // Элементы проктологии: Тр. Куйбышев, мед. ин-та.— 1969.— 58.— С. 174—177.
58. Елисеев Н. Т., Куликовская Н. Т., Елисеева А. П. и др. // Элементы проктологии: Там же.— С. 177—180.
59. Елисеев Н. Т., Аминев А. М., Елисеева А. П. и др. // Элементы проктологии: Там же.— С. 181—185.
60. Елисеев Н. Т., Липковская Л. И. // Тез. докл. 6-й науч. конф. (Целиногр. мед. ин-т).— Целиноград: Б. и., 1971.— С. 51—52.
61. Елисеев Н. Т., Елисеева А. П. // Тез. докл. об'єд. науч.-практ. конф.— Целиноград: Б. и., 1972.— С. 181—182.
62. Елисеев Н. Т., Аминев А. М., Силотин В. Г. // Здравоохранение Казахстана.— 1975.— № 8.— С. 62—63.
63. Зайцев Г. П. // Лекарственные растения. (Фармакология и химиотерапия), 1971.— № 14.— С. 261—262.
64. Зеленский Г. // Врач.— 1896.— № 40.— С. 1137—1137.
65. Зелинский С. Е. Лекарственные растения СССР.— М.: Медгиз, 1951.— С. 303—304; 1958.— С. 317—319.
66. Земскова Л. В. // Педиатрия, акуш. и гинекология.— 1955.— 31, № 4.— С. 33.
67. Зеренин В. // Мед. обозрение.— 1897.— № 72.— С. 168—169.
68. Зидермане А. А. // ТИОТЭФА.— Рига; Изд-во АН Латв. ССР, 1961.— С. 27—32.
69. Иванов М. Н. // Мед. обозрение.— 1898.— 50, № 9.— С. 317—320.
70. Иванова Т. И., Гонский Л. И., Гладун Я. Д. // Мікробіол. журн.— 1973.— № 4.— С. 489—494.
71. Ивасивка С. В. Характеристика процесса регрессии экспериментальных опухолей под влиянием тиофосфамидных производных алкалоидов берберина и сангвинарина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Львов, 1974.— 21 с.
72. Ивасивка С. В., Потопальский А. И. // Пробл. патологии в эксперименте и клинике.— М.: Медицина, 1974.— С. 211—215.
73. Ивашин Д. С., Катина З. Ф., Рыбачук З. И. Лекарственные растения Украины (Справочник сборщика и заготовителя).— 2-е изд., испр. и доп.— Киев: Урожай, 1974.— 360 с.
74. Ильинский А. П. // Тр. лесостепной экспедиции.— Ленинград, 1941, вып. 1.— С. 83—84.

75. Иорданов Д., Николов П., Бойчинов Асп. Фитотерапия.— София: Медицина и физкультура, 1970.— 2-е изд.— 342 с.
76. Калина В. К., Терещенко Ю. И. // Студ. науч. конф., посвящ. 150-летию Харьк. мед. ин-та.— Харьков: Б. и., 1955.— С. 38—39.
77. Калина В. К., Терещенко Ю. И. // Студ. науч. конф. Харьк. мед. ин-та.— Харьков: Б. и., 1956.— С. 50—51.
78. Касатикова Р. Е. // Лекарственные растения (Фармакология и химиотерапия).— 1971.— № 14.— С. 262—264.
79. Кархут В. В. Ліки навколо нас.— Киев: Здоров'я.— 1978.— 231 с.
80. Кравков Н. П. Основы фармакологии.— Ч. 1.— М.; Л.: Б. и.,— 1925.— Изд. 9.— 300 с.
81. Кашицкая Л. Я., Потопальский А. И. // Тез. докл. симпоз.— Иммунология опухолей. Киев, май 1975 г.— Киев: Б. и., 1975.— С. 115—116.
82. Каторкин Е. Н. // Элементы проктологии: Тр. Куйбыш. мед. ин-та.— 1969.— 58.— С. 161—163, 165—167.
83. Каторкин Е. Н. // Тр. Куйбыш. мед. ин-та, 1971.— 71.— С. 63—65.
84. Кельбер М. Я. // Сб. тр. врачей С.-Петербург Мариин. б-цы.— 1898.— в. 5.— С. 1—11.
85. Копьева Е. П. // Пробл. стоматологии.— Киев: Здоров'я, 1958.— 4.— С. 271—274.
86. Кордонец И. Г., Потопальский А. И. // Соврем. пробл. фармацевтич. науки и практики, Киев, 1972 г.: Тез. докл. II съезда фармацевтов УССР.— Киев: Б. и., 1972.— С. 468—471.
87. Кочетков Н. К., Будовский Э. И., Свердлов Е. Д. и др. Орган. химия нуклеиновых кислот.— Под ред. Н. К. Кочеткова и Э. И. Будовского.— М.: Химия, 1970.— 287 с.
88. Крайский В. // Вестн. офтальмологии.— 1897.— С. 252—257.
89. Крайский В. // Врач.— 1897.— № 28.— С. 792—793.
90. Крышова Н. А., Самарина К. Е., Шмелева М. Д. // Лекарственные растения. (Фармакология и химиотерапия).— М.: Б. и., 1971.— 14.— С. 264—266.
91. Кунельская В. Я. // Там же.— С. 266—269.
92. Кунельская В. Я. // Материалы Всесоюз. конф. по исслед. лекарств. растений и перспективам их использ. в производстве лекарств. препаратов.— М.: Б. и., 1972.— 224 с.
93. Ландышева А. // Мед. работник.— 1961.— 14 марта (№ 21).
94. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей.— М.: Медицина, 1962.— 464 с.
95. Левчук А. П. // Тр. науч.-исслед. хим.-фарм. ин-та.— 1929.— Вып. 21.— С. 14—15.
96. Лекарственные средства из растений / Под. ред. А. Д. Туровой.— М.: Медгиз, 1962.— 316 с.
97. Лемецкая Т. И., Пожогина А. Г., Руднева В. Е. // Лекарственные растения (Фармакология и химиотерапия).— 1971.— 14.— С. 269—272.
98. Лещинский Л. А., Варфоломеева Т. Б., Орешков Т. М. и др. // Сов. медицина.— 1964.— № 2.— С. 120—122.
99. Лещинский Л. А., Варфоломеева Т. Б., Орешков Т. М. и др. // Материалы Всесоюз. конф. по исслед. лекарств. растений и перспективам их использ. в производстве лекарств. препаратов.— М.: Б. и., 1972.— С. 147—150.
100. Ломакина В. А. // Сов. медицина.— 1961.— № 2.— С. 139—144.
101. Люкшенкова Е. Я. К фармакогнозии чистотела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1952.— 21 с.
102. Люкшенкова Е. Я. // Аптечное дело.— 1956.— № 5.— С. 54—56; 1957.— № 7.— С. 73—78.

- 102 а. Лясковський В. Л. // Народний лікар.— 1991.— № 4(7). С. 2.
103. Мамчур Ф. І. Фітотерапія урологічних хворих.— Київ: Здоров'я, 1977.— 160 с.
104. Мейсель М. Н. // Докл. АН ССР.— 1950.— 70.— С. 1065.
105. Мейсель М. Н. // Журн. общей биологии.— 1951.— 12, № 5.— С. 312.
106. Мейсель М. Н., Сондак В. А. // Докл. АН ССР.— 1955.— 105, № 6.— С. 1221—1224.
107. Мейсель М. Н., Сондак В. А. // Биофизика.— 1956.— 1, № 3.— С. 262—273.
108. Михайленко Е. Т., Радзинский В. Е., Захаров К. А. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии.— Киев: Здоров'я, 1984.— С. 133.
109. Мордовин С. М. // Тез. докл. VI Куйбышев. обл. науч.-практ. конф. хирургов и онкологов.— Куйбышев: Б. и., 1962.— С. 20—21.
110. Мордовин С. М. // Элементы проктологии: Тр. Куйбышев. мед. ин-та.— Куйбышев: Б. и., 1963.— 27, № 3.— С. 88—92, 92—94, 94—98.
111. Мордовин С. М. Опыт лечения полипоза толстого кишечника чистотелом: Дис. ... канд. мед. наук.— Саратов, 1964.— 280 с.
112. Мусатов Н. А. // Врачеб. зап.— 1896.— 3, № 17—18.— С. 304—312.
113. Мыши В. // Врач.— 1897.— 18, № 1.— С. 26—27.
114. Никольская В. С. // Фармакология и токсикология.— 1966.— № 1.— С. 76—79.
115. Носаль М. А., Носаль І. М. Лікарські рослини і способи їх застосування в народі.— К.: Держмедвидав, 1964.— С. 185.
116. Онищук Ф. Д. Изучение флуоресцентных свойств и количественного распределения алкалоидэтилениминов в злокачественных опухолях и нормальных тканях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Харьков, 1980.— 28 с.
117. Онищук Ф. Д., Потопальский А. И., Ивасивка С. В. // Соврем. методы морфол. исслед. в теорет. и прикладной онкологии: (материалы Всесоюз. конф.), Тбилиси, ноябрь 1974 г.— Тбилиси, 1974.— С. 136—138.
118. Орешков Т. М. // Тр. Ижев. мед. ин-та.— 1964.— 21.— С. 120—122.
119. Оржевский В. В. // Врачеб. дело.— 1958.— № 3.— С. 254—258.
120. Орлов Н. А. // Фармацевт. журн.— 1893.— 15, № 21.— С. 325—327.
121. Орлов Н. А. // Фармацевт. журн.— 1895.— 17, № 24.— С. 369—371; № 25.— С. 385—389.
122. Пенкославский В.— Привед. по Денисенко Н. Н. // Врач.— 1897.— № 36.— С. 1018.
123. Петухов М. И. // Элементы проктологии: Тр. Куйбышев. мед. ин-та.— 1969.— 58.— С. 172—173.
124. Померанцев Д. С. // Врач. зап.— № 13—14. С. 231—233.— 1896.— 14, № 13.— С. 231—233.
125. Попова Т. Д. Очерки о гомеопатии.— Киев: Наук. думка, 1988.— С. 39—43.
126. Потеенко В. В. // Мед. обозр.— март 1897 г.— С. 440—448.
127. Потопальський А. І. XXXI конф. наук. студент. товариства.— Станіслав: Б. и.— 1961.— С. 26—28.
128. Потопальський А. І. // Об'єд. I респуб. наук. конф. мед. і фармацевт. Ін-тів УРСР та ХХІІІ наук. студ. конф. Київ. мед. ін-ту, Київ, 1963: Тез. доп.— Київ, 1963.— С. 38—39.
129. Потопальський А. І. Результаты экспериментального изучения нового противоопухолевого препарата «амитозин»: Дис. ... канд. мед. наук.— Ивано-Франковск, 1965.— 247 с.— Машинопись.
130. Потопальський А. І., Майборода Л. Я. // XXXI конф. наук. студ. т-ва Станіслав мед. ін-ту.— Станіслав, Б. и., 1961.— С. 42—43.

131. Потопальський А. І., Потопальська Л. Я. // Врачеб. дело.— 1964.— № 8.— С. 129—130.
132. Потопальский А. И., Иvasivka C. B., Oniщук Ф. Д. и др. // Проблемы создания аппаратуры для медицинских лабораторных исследований.— Л., 1974.— С. 80—82.
133. Потопальский А. И., Шишка Г. В., Иордан А. М. // Вопр. онкологии.— 1974.— XX, № 4.— С. 70—75.
134. Потопальский А. И., Акишина Т. М. // Мікробіол. журн.— 1975.— № 37, Вып. 6.— С. 755—759.
135. Потопальский А. И., Петличная Л. И., Иvasivka C. B. Модификация алкалоида берберина.— Киев: Наук. думка, 1982.— 110 с.
136. Потопальський А. И., Петличная Л. И., Иvasivka C. B. Барбарис и его препараты в биологии и медицине.— Киев: Наук. думка, 1989.— 288 с.
137. Религиони А. А. // Протоколы хирургического общества Пирогова за 1896—1897 гг. Б. и.— С. 34—45.
138. Роллов С. // Эфирные масла флоры СССР.— Алма-Ата: Акад. наук Каз. СССР, 1952.— С. 16—19.
139. Рунова М. Ф. // Проблемы экспериментальной онкологии / Под ред. проф. М. М. Невядомского.— М.; Л.: Биомедгиз, 1935.— С. 181.
140. Рябова О. В. // Фармация.— 1938.— № 4.— С. 14—19.
141. Савчак В. И. // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1976.— № 3.— С. 77.
142. Садыков Ю. Д. // Докл. АН Тадж. ССР.— 1967.— 10, № 4.— С. 29—31.
143. Селиванова Л. Н. Фармакологическое исследование алкалоидов аллокриптопина, протопина и берберина: Автореф. дис. ... канд. бiol. наук.— М., 1954.— 13 с.
144. Семенова М. Н. // Аптечное дело.— 1958.— 7, № 3.— С. 26—27.
145. Середа С. Привед. по Денисенко Н. Н. // Врач.— 1897.— 18, № 1.— С. 26.
146. Сильченко К. Я. // Врачеб. дело.— 1961.— № 3.— С. 45—47.
147. Симм Х. А. Фармакогностическое исследование чистотела: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Тарту, 1951.— 15 с.
148. Симм Х. А. // Изв. Акад. наук ЭССР.— 1953.— 11, № 3.— С. 435—439.
149. Скрипкин Ю. К., Ведрова И. Н., Сомов Б. А. // Материалы Все- союз. конф. по исслед. лекарств. растений и перспективам их ис- пользов. в производстве лекарств. препаратов.— М.: Б. и., 1972.— 207 с.
150. Скрипкин Ю. К., Ведрова И. Н., Сомов Б. А. и др. // Лекарст- венные растения (Фармакология и химиотерапия).— М.: Б. и., 1971.— № 14.— С. 293—294.
151. Смик Г. К. Зелена аптека.— Київ: Урожай, 1970.— 239 с.
152. Смутнева А. А. // Вестн. отоларингологии.— 1957.— № 4.— С. 30—32.
153. Соколов В. С. Алкалоидоносные растения СССР.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1952.— 378 с.
154. Соломченко Н. И. Привед. по Губергриц А. Я., Соломченко Н. И. // Лекарств. растения Донбасса.— Донецк: Донбасс, 1990.— С. 185.
155. Станец М. П. Про лікувальні властивості чистотілу звичайного.— Київ: Держмедвидав, 1966.— 82 с.
156. Станец М. П. Фармакологическое исследование чистотела: Дис. ... канд. вет. наук.— Киев, 1950.— 247 с.
157. Станец М. П. // Врачеб. дело.— 1953.— № 3.— С. 233—236.

158. Станков С. С. Дикорастущие полезные растения СССР.— М.: Медгиз, 1951.— 191 с.
159. Староверова А. А. // Вопросы дерматовенерологии.— 1957.— № 2, вып. 4.— С. 65—67.
160. Стрейт В. Привед. по Денисенко Н. Н. // Врач.— 1897.— № 7.— С. 200.
161. Супек З. // Фармакология и токсикология.— 1946.— 9, № 6.— С. 12—14.
162. Тарговла Ж. Привед. по Денисенко Н. Н. // Врач.— 1896.— № 48.— С. 1383.
163. Томилин С. А. Фитотерапия на сельском врачебном участке.— Киев: Гос. мед. изд-во УССР, 1945.— С. 12—13.
164. Томилин С. А. // 1945.— № 11 / 12.— С. 613—616.
165. Томилин С. А. // Там же.— 1946.— № 10.— С. 755—758.
166. Томилин С. А. // Там же.— 1951.— № 7.— С. 653—656.
167. Томілін С. А. Лікарські рослини в терапевтичній практиці.— Київ: Держмедвидав УРСР, 1959.— 175 с.
168. Туррова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение.— М.: Медицина, 1967.— 692 с.
169. Туррова А. Д., Лесков А. И., Бичевина В. И. // Лекарственные средства из растений.— М.: Медгиз, 1962.— С. 303—307.
170. Туррова А. Д., Шулутко И. Б., Климакова А. И. и др. // Там же.— С. 312—314.
171. Туррова А. Д., Коновалов М. Н. // Мед. пром-сть СССР.— 1964.— № 6.— С. 59—60.
172. Усков В. // Мед. прибавление к морскому сборнику: С.-Петербург: Б. и., 1897.— С. 257—258.
173. Федоровская Р. Ф., Виноградова Н. В. // Науч. зап. Горьк. ин-та дерматологии и венерологии и каф. кожно-венер. болезней ГГМИ.— Горьк. кн. изд-во, 1956.— Вып. 17.— С. 125—131.
174. Филиппов Э. А. Реакция системы крови при введении сарколизина и азиприна в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Томск, 1973.— 19 с.
175. Фомин К. Ф., Николаева В. Г., Алексеева Л. П. // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1975.— № 6.— С. 60—62.
176. Франковская С. И., Маренко А. И., Скурская Н. Н. // Проблемы стоматологии.— 1958.— № 4.— С. 103—109.
177. Харченко М. С., Сила В. И., Володарский Л. И. Лікарські рослини і їх застосування в народній медицині.— Київ: Здоров'я, 1971.— 333 с.
178. Хламов В. И. // Врачеб. газ.— 1917.— № 16.— С. 275—279.
179. Холодовский А. // Врач.— 1896.— № 48.— С. 1383.
180. Цейлер Г. Ф. // Больнич. газ. Боткина.— 1896.— № 50.— С. 1358.
181. Чернов В. А. // Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г. Н. Першина.— М.: Медгиз, 1959.— С. 294—340.
182. Чернов В. А. Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований.— М.: Медицина, 1964.— 319 с.
183. Чирвинский С. О. // Мед. обозрение.— 1896.— № 32.— С. 902; № 48.— С. 1383.
184. Шарретт Ж. Практическое гомеопатическое лекарствоведение.— Киев: Укр. Сов. энциклопедия им. Бажана, 1990.— С. 76—77.
185. Шварев И. Ф., Цетлин А. Л. // Фармакология и токсикология.— 1972.— № 1.— С. 73—75.
186. Шевелева А. С. Содержание микроэлементов железа и марганца в лекарственных растениях: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— М., 1952.— 12 с.
187. Шевченко И. Т. // Науч. работы по онкологии и рентген-диагностике.— 1970.— № 1.— С. 10—11.

- логии: Докл. III респ. конф. онкологов и IV респ. конф. рентгенологов и радиологов МССР.— Кишинев: Карта Молдовеняске, 1963.— С. 14—17.
188. Ширшов Д. И. // Мед. обозрение.— 1897.— Вып. 24.— С. 810—811.
  189. Шмидельский Н. И. // Мед. обозрение.— 1897.— № 47, Вып. 24.— С. 105.
  190. Шульгин К. Я. // Мед. обозрение.— 1897.— № 24, Вып. 47.— С. 809—810.
  191. Шульгин К. Я. // Военно-мед. журн.— 1897.— Отд. 1.— С. 966—975.
  192. Шуринов М. А. // Дис. ... на степ. магистра фармации.— СПб, 1885.— 20 с.
  193. Эдельштейн Э. А. // Лекарственные растения (Фармакология и химиотерапия).— М.: Б. и., 1971.— № 14.— С. 294—297.
  194. Яхонтова Л. Д., Толкачев О. Н., Кибальчич П. Н. // Фармация.— 1973.— 22, № 1.— С. 31—33.
  195. А. с. 368254 СССР, МКИ с 07 д 43/00 // Н. М. Туркевич, М. С. Олейовская, Ю. М. Пашкевич и др.// 1973.— № 9.— С. 92.
  196. А. с. 495311 СССР, МКИ с 07 д 43/30 // А. С. Липковский, В. В. Мусянович // 1975.— № 46.— С. 58.
  197. Bauer K. H. // Das Krebsproblem.— Berlin, 1949.— 140 p.
  198. Bersch H. W., Döpp W. // Prüfung einiger Alkaloide in vitro auf Tuberkulostase.— Anzeimittel — Forschung, 1955.— 5.— P. 77—78.
  199. Bodalski T., Pelczanska H., Ujec M. // Arch. Immunol. Terap. Doswiadczałnej.— 1958.— 6.— 705—711.
  200. Bosshard U. // L. Wiss. Mikroskopie.— 1964.— N 65, 7.— 391 p.
  201. Bukatsch F. // Arch. füm Microbiologie.— 1956.— Bd., 24.— 281 p.
  202. Certig H. // Acta Poloniae Pharmaceutika.— 1957.— 2.— 109 p.
  203. Chopra R. N. // Indian G. Med. Research.— 1989 XIX, N.— 1193 p.
  204. Gurei A. // Jahressgericht.— v. Rud., 1880.— 472 p.
  205. Daniel K., Schmaltz D. // Das schöllkrant.— Stuttgart, 1939.— 271 p.
  206. Dick G. F. // Arch. Surg.— 1940.— 41, 1981, N 2.— 287 p.
  207. Duijn C. van Jn. // Microscope.— 1955.— 10, N 5.— P. 122—128; N 6.— P. 153—158.
  208. Dührssen A. // Deutsche med. Wchenschr.— 1896.— N 22.— P. 787—789.
  209. Falk C. // Deutsche klinik.— 1954.— 14.— 149 p.
  210. Frenzel I., Kosciński R. // Dissert. pharmac.— Warszawa, 1960.— P. 107.
  211. Gilliver K. // Ann. Bot.— 1946.— 10.— P. 271.
  212. Grays E. // Polski Tugod. lecarski.— 1964.— 19, N 38.— P. 1456—1458.
  213. Hano K. // Acta Unio Internat. contra cancerum.— 1959.— 15, N 1.— P. 122—123.
  214. Hano K., Kanato X. // Pharmacy and Chem.— 1960.— 32, N 12.— P. 836—845.
  215. Hakim A. E., Mijovic V., Malker J. // Nature.— 1961.— 189.— P. 201—204.
  216. Hauzlick P. J. // Journ. of the Amer. med. assoc.— 1920.— 75.— P. 1324—1325.
  217. Hirsch H. // Dermat. Wschr.— 1951.— 123, 17.— P. 389—390.
  218. Kelentey B. // Arzneimittel.— Forschung.— 1960.— 10, 2.— P. 135—137.
  219. Klimek M., Drasil V. // Českosl. biol.— 1953.— 2, N 2.— P. 93—97.
  220. Kwasnewski V. // Pharmacie.— 1958.— 13, N 6.— P. 363—364.
  221. Lambin S., Bernard J. // Compt. rend. Soc. Biol.— 1953.— 147.— P. 9—10.

222. Lieb W. A., Scherf H. J. Papaveraceae Alkaloide und Augendruck // Klin. Mouafabl. Augenheilkunde augenärztl.— Fortbild.— 1956. 128.— P. 686—705.
223. Lettre H. // Naturwissenschaften.— 1942.— 30.— P. 34—40.
224. Lettre H., Albrecht M. // Naturwissenschaften.— 1946.— 45 p.
225. Lettre H., Albrecht M. // Ztschr. Physiol. Chem.— 1951.— 287.— P. 58—65.
226. Madaus C. // Lehrbuch des biologischen Heilmittel.— Leipzig, 1938.— S. 70—78.
227. Mehta A. C., Chalmer R. A. // Chem. Anal. (PRL).— 1972.— 17, N. 3.— P. 565—574.
228. Mellors R., Glassman A., Papanicolaou G. // Cancer.— 1952.— 5, N 3.— 458 p.
229. Meyer H. // Arch. Exp. Pathol. und Pharm.— 1894.— Bd. XXIX.— 397 p.
230. Mitscher L. A. // Lloydia.— 1972.— 35, N 2.— P. 167—176.
231. Nowicky J. W. // Lekarsky Visnyk. Jumana.— 1980.— 27, N 1 (96).— 30 p.
232. Nowicky J. W. // Chemoterapia.— 1985.— 4, 2 (Suppl.).— P. 1169—1171.
233. Nowicky J. W. // Cancer Detect Prevent.— 1985.— 8.— 549 p.
234. Nowicky J. W., Greif M., Hamler F. et al. // 6-th Int. Congr. Immunology.— Toronto, 1986.— 4.26.21.— 445 p.
235. Nowicky J. W. // J. Cell. Biochem.— 1987.— Suppl. 11D.— 101 p.
236. Nowicky J. W. // J. Cell. Biochem.— 1987.— Suppl. 11A.— 53 p.
237. Nowicky J. W., Greif M., Hamler F. et al. // Chemoterapia.— 1987.— 6, N 2 (Suppl. 1).— 683 p.
238. Nowicky J. W., Greif M., Hamler F. et al. // J. Tumor Marker Oncol.— 1988.— 3, N 4.— P. 463—465.
239. Nowicky J. W., Staniszewski A., Zbroja-Sontag W. et al. // Drugs Under Exp. and Clin. Res.— 1991.— in press.
240. Oku K. // J. Osaka Med. Coll.— 1960.— 20, N 2.— P. 370—385, 592—594; N 3.— P. 702—731, 939—941.
241. Schmitz H. // Krebsforschung.— 1950.— 57.— P. 137—141.
242. Schmitz H. // Ztschr. Krebsforsch.— 1951.— P. 405—422.
243. Skinner B. // Chem. Soc. Reas.— 1950.— P. 823—827.
244. Sokoloff B. // Chelidonine and Protopine.— 1964.— 3.— P. 225—231.
245. Sticl O. // Ztschz. Hug. Infekt. Krankh.— 1928.— 11, N 99.— P. 567—577.
246. Sticl O. // Wirchows Arch. Path. Anat.— 1929.— 270.— 801 p.
247. Strelecka H. // Farmacia Polska.— 1971.— 27.— P. 485—490.
248. Svejda J. // Casop. lek. Cesk.— 1948.— 87.— P. 974—975.
249. Svejda J. // Casop. lek. Cesk.— 1949.— 88.— P. 1429—1432.
250. Turner N. // Acta Phytoterapeutica.— 1965.— N 1.— P. 1—5.
251. Turowska I., Kozłowski I. Lapis zielarstwa.— Warszawa: Państwowy zakład lekarskich, 1980.— 302 p.
252. Wiedmann H. // Archiv Geschwulsforsch.— Leipzig. 1955.— IX, N 1.— P. 6—33.
253. Pat. 7022029 France // Turkevich N. M., Olievskaja M. S., Pashkevich J. M. et al.— (SU) — Publ. 2.05.72.— Paris, 16.07.70.
254. Pat. 2028330 BRD // Turkevich N. M., Potopalsky A. I., Olievskaja M. S.— (SU) — Verfahren zu deren Herrstellung and Anwendung.— Publ. 27.05.71.
255. Pat. 752064 Belgue // Lvovsky gos. inst.— Publ. 16.12.70.— n° 1330542 SU.
256. Pat. 85076 DDR // Turkevich N. M., Olievskaja M. S., Pashkevich J. M. et al.— (SU).— Publ. 12.10.71.

257. *Pat.* 1304064 Great Britain // Lvovsky Gas. inst. (SU) — Foreign Applic. 16.6.69.— Publ. 23.05.73.
258. *Pat.* 553225 Switzerland // Turkevich N. M., Olievskaja M. S., Pashkevich J. M. et al. (SU).— Publ. 30.08.74.— Zürich.
259. *Pat.* 155618 Ceskoslovenska soc. republika // Turkevich N. M., Olievskaja M. S., Paškevič Y. M. et al. (SU).— Publ. 15.11.74.— Praha.
260. *Pat.* 386530 USA // Turkevich N. M., Olievskaja M. S., Pashkevich J. M. et al. (SU).— Publ. 11.02.75.
261. *Pat.* 354644 // Nowicky J. W. Patenturkunde Repablik Osterreich.— Wien; — Publ. 25.01.80.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Предисловие . . . . .   | 3  |
| <b>Глава 1. Краткая ботаническая характеристика, ареал распространения, химический состав и заготовка чистотела . . . . .</b> | 5  |
| 1.1. Синонимы названий и общая характеристика растения . . . . .  | 5  |
| 1.2. Химический состав чистотела . . . . .  | 8  |
| 1.3. Заготовка сырья чистотела . . . . .  | 11 |
| <b>Глава 2. Результаты медицинского применения чистотела и его препаратов . . . . .</b>                                       | 13 |
| 2.1. История медицинского применения чистотела . . . . .  | 13 |
| 2.2. Биологическая активность основных алкалоидов чистотела . . . . .   | 19 |
| <b>Глава 3. Способы медицинского применения чистотела . . . . .</b>   | 31 |
| 3.1. Болезни печени и желчевыводящих путей . . . . .  | 32 |
| 3.2. Болезни почек и мочевыводящих путей . . . . .  | 36 |
| 3.3. Заболевания желудочно-кишечного тракта . . . . .   | 37 |
| 3.4. Использование в акушерстве и гинекологии . . . . .   | 38 |
| 3.5. Болезни кожи . . . . .   | 39 |
| 3.6. Болезни полости рта . . . . .  | 42 |
| 3.7. Добропачественные и злокачественные опухоли . . . . .  | 44 |
| 3.8. Лечение полипов и папиллом препаратом «амитозин» . . . . .   | 53 |
| 3.9. Лечение злокачественных новообразований чистотелом . . . . .   | 54 |
| 3.10. Заболевания бронхов и легких . . . . .  | 56 |
| 3.11. Артрит . . . . .  | 56 |
| 3.12. Поражение глаз . . . . .  | 57 |
| 3.13. Другие области применения чистотела . . . . .   | 57 |
| 3.14. Механизм разносторонних биологических эффектов чистотела . . . . .  | 59 |
| <b>Глава 4. Продукт взаимодействия неочищенной суммы алкалоидов чистотела с тиофосфамидом — препарат амитозин . . . . .</b>   | 63 |
| 4.1. Методика приготовления сгущенного экстракта чистотела . . . . .  | 63 |
| 4.2. Методы испытания экстракта чистотела . . . . .   | 64 |
| 4.3. Токсичность и фармакологическая активность неочищенного варианта амитозина . . . . .                                     | 66 |
| 4.4. Противоопухолевая активность неочищенного амитозина, тиофосфамида и экстракта чистотела . . . . .                        | 74 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Г л а в а 5. Продукты алкилирования очищенной суммы алкалоидов чистотела тиофосфамидом (очищенный от балластных веществ амитозин) и отдельных алкалоидов . . . . .</b> | <b>85</b>  |
| 5.1. Получение суммы алкалоидов чистотела . . . . .   | 86         |
| 5.2. Способ получения тиофосфамидных производных алкалоидов изохинолинового ряда чистотела . . . . .  | 88         |
| 5.3. Токсичность и фармакологическая активность очищенного амитозина . . . . .  | 89         |
| 5.4. Результаты изучения противоопухолевой активности амитозина . . . . .   | 102        |
| 5.5. Особенности механизма противоопухолевого действия амитозина . . . . .  | 108        |
| 5.6. Антимикробная и антивирусная активность амитозина . . . . .  | 118        |
| 5.7. Особенности биологической активности препарата амитозин . . . . .  | 125        |
| 5.8. Фармакологическое действие и противоопухолевая активность отдельных производных алкалоидов чистотела . . . . .   | 127        |
| 5.9. Возможные канцерогенные и эмбриотоксические эффекты препаратов чистотела . . . . .   | 137        |
| <b>Г л а в а 6. Примеры использования лекарственных форм и препаратов чистотела . . . . .</b>   | <b>138</b> |
| 6.1. Использование амитозина в комплексном лечении больных тяжелыми формами инфекционного неспецифического полиартрита . . . . .  | 138        |
| 6.2. Результаты применения амитозина с целью лечения больных злокачественными опухолями . . . . .   | 140        |
| 6.3. Применение амитозина с целью лечения больных лейкозами . . . . .   | 183        |
| 6.4. Применение неочищенного амитозина с целью лечения злокачественных опухолей при клинических испытаниях . . . . .  | 190        |
| 6.5. Лекарственные формы и галеновые препараты чистотела . . . . .  | 192        |
| 6.6. Чистотел в системе оздоровительного рационального питания Караваева и Дерябина . . . . .   | 217        |
| 6.7. Чистотел в системе общего оздоровления. Болотова . . . . .   | 219        |
| <b>Заключение . . . . .</b>   | <b>222</b> |
| <b>Список литературы . . . . .</b>  | <b>226</b> |

**Наукове видання**

**АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ І ГЕНЕТИКИ**

**Потопальський Анатолій Іванович  
ПРЕПАРАТИ ЧИСТОТІЛУ  
В БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ**

**Російською мовою**

**Оформлення художника О. Я. Вишневського**

Здано до набору 06.06.92. Підп. до друку 20.07.92. Формат  
84×108/32. Папір друк. № 2. Літ. гарн. Вис. друк. Ум.  
друк. арк. 12,6. Ум. фарб.-відб. 12,6. Обл.-вид. арк. 15,69.  
Тираж 670 пр. Зам. 3000.

Віддруковано з матриць Головного підприємства республі-  
канського виробничого об'єднання «Поліграфкнига», 252057.  
Київ, вул. Довженка, 3 в обласній книжковій друкарні,  
290000 Львів, вул. Стефаника, 11.

• ЕАУКОВА АННЕКА •