

В. М. САМВЕЛЯН

О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ α , β -ДИМЕТИЛ,
 γ -ДИЭТИЛ АМИНО-ПРОПИЛОВОГО ЭФИРА
ПАРА-ЭТОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

В литературе [7,3] имеются данные о том, что некоторые химические структуры обладают комплексным фармакологическим действием, а именно: химические соединения, обладающие местноанестезирующим действием, одновременно обладают холинолитическим, антихолинэстеразным, антигистаминным, аналгетическим, антиаллергическим действием.

Большинство работ [11, 8, 13] посвящено изучению зависимости между местноанестезирующим и холинолитическим действием.

Было обнаружено, что известные холинолитические соединения, как спазмолитин, пентафен [10, 5], дипаркол [9], обладают способностью вызывать анестезию.

За последние годы появился ряд работ, указывающий на холинолитическое действие новокаина. Имеется много работ относительно лечебного действия новокаина при самых различных заболеваниях (гипертония, мерцательная аритмия, психические болезни, ожоги, воспаления и др.). Получаемый в большинстве случаев лечебный эффект, очевидно, зависит не от местноанестезирующего или анальгезирующего действия новокаина, а обусловлен его холинолитическим действием на рецепторы внутренних органов и на различные звенья вегетативной нервной системы.

Мы задались целью изучить холинолитическое действие препарата 2, который проявил себя как довольно активное местноанестезирующее соединение. Препарат 2 является α , β -диметил, γ -диэтил-аминопропиловым эфиром пара-этоксibenзойной кислоты (А. Л. Мнджоян и Л. В. Гюльбудагян [2]).

Для испытания препарата, воздействуя на отрезок кишки уменьшающимися концентрациями ацетилхолина— $1 \cdot 10^{-9}$, $1 \cdot 10^{-10}$, $2,5 \cdot 10^{-10}$, мы получили „шкалу“ чувствительности, в которой сокращение, вызванное ацетилхолином в концентрации $8 \cdot 10^{-10}$, составляло 50%, а в концентрации $2,5 \cdot 10^{-10}$ —25% сокращения, вызванного ацетилхолином в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$.

При испытании таким методом оказалось, что препарат 2 обладал слабым мускаринолитическим действием: в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ и $5 \cdot 10^{-7}$ не изменял ацетилхолинового сокращения, а в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ снижал ацетилхолиновое сокращение кишки на 50% (рис. 1).

Исходя из того же принципа конкурентности, как отмечалось для кишки, мы получили приблизительную „шкалу“ действия ацетилхолина. За 100% сокращения изолированной прямой мышцы живота лягушки принималась

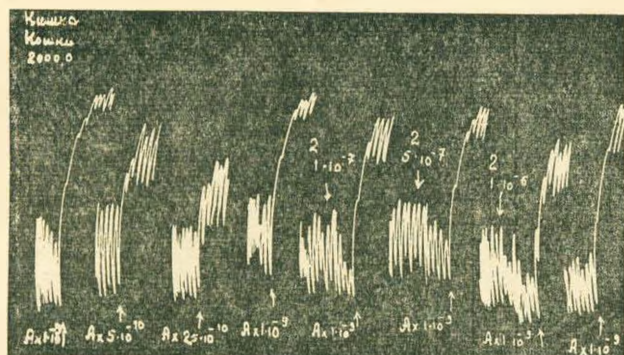


Рис. 1 Изолированная кишка кошки. Полученная „шкала“ чувствительности кишки к различным концентрациям ацетилхолина. Введение препарата 2 обозначено стрелкой вниз, введение ацетилхолина — стрелкой вверх.

та концентрация ацетилхолина, половина которой вызывала 50% первоначального сокращения. Чаще всего максимальное сокращение мышцы вызывалось концентрацией ацетилхолина $1 \cdot 10^{-6}$ или $5 \cdot 10^{-7}$:

Выяснилось, что препарат 2 обладает весьма выраженным холинолитическим (никотинолитическим) дей-

ствием. Так, в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ после 16-минутного контакта с мышцей он снижал сокращение, вызванное ацетилхолином на 100% (в течение 8 мин). В концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ препарат 2 снимал на 100% ацетилхолиновую контрактуру в течение одного часа.

Препарат 2 в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$ не снимал угнетающего действия ацетилхолина на изолированном сердце лягушки.

Мускаринолитическое и никотинолитическое действие препарата 2 испытывалось на симпатических и парасимпатических узлах вегетативной нервной системы.

Опыты ставились на децеребрированных кошках и на кошках под гексеналовым наркозом (10% гексенал 2—4 см³).

Одновременно, с записью дыхания и кровяного давления, записывались также рефлекторные сокращения икроножной мышцы при раздражении центрального конца перерезанного седалищного нерва.

Исследование действия препарата на парасимпатические и симпатические ганглии определялось по изменению депрессорного эффекта раздражения центрального конца блуждающего нерва на шее и по изменению сокращения третьего века при раздражении центрального конца шейного симпатического нерва.

Мускаринолитическое действие препарата определялось на кровяном давлении кошки, которое очень чувствительно к незначительным количествам ацетилхолина. По величине снятия ацетилхолинового депрессорного эффекта можно судить о величине мускаринолитического действия. Никотинолитическое действие определялось также на кровяном давлении по снятию прессорного эффекта, вызываемого

никотином. Однако в наших экспериментах мы пользовались не никотином, а дихолиновым эстером себаиновой кислоты—препарат 289 или D_8 —(С. М. Вишняков, М. Я. Михельсон и др. [4]), синтезированный А. Л. Мнджояном и О. Г. Гаспарян [1]. Препарат обладает выраженным никотиниметическим эффектом в дозе 0,04 мг/кг и не вызывает привыкания при повторном введении, как это наблюдается с никотином.

Результаты опытов

Препарат 2 в дозе 1—5 мг/кг вызывал заметное падение кровяного давления на 10—50 мм ртутного столба. В тех же дозах препарат 2 не оказывал заметного влияния на высоту рефлекторных сокращений икроножной мышцы (гексеналовый наркоз). Однако в опытах на децеребрированных кошках в некоторых случаях наблюдалось заметное повышение рефлекторных сокращений. Препарат 2

в дозе 1—5 мг/кг почти не изменял падения кровяного давления при введении ацетилхолина, то есть не обладал мускаринолитическим действием.

Препарат 2 в дозе 1 мг/кг снижал на 50—70 % подъем кровяного давления кошки, вызванный препаратом D_8 (рис. 2); полное восстановление длилось 20—40 мин. В дозе 2 мг/кг он обладал 100 % никотинолитическим действием длительностью 20—50 мин. Доза 4—5 мг/кг полностью снимала действие D_8 в течение 50—90 мин.

Препарат 2 в дозе 1 мг/кг не снимал влияния раздражения шейного симпатического нерва на третье веко. В той же дозе препарат значительно уменьшал депрессорный эффект, вызываемый раздражением блуждающего нерва не шее. В той же дозе препарат 2 более чем на 60 % снижал прессорный эффект D_8 и уменьшал сокращение века, вызванное тем же D_8 .

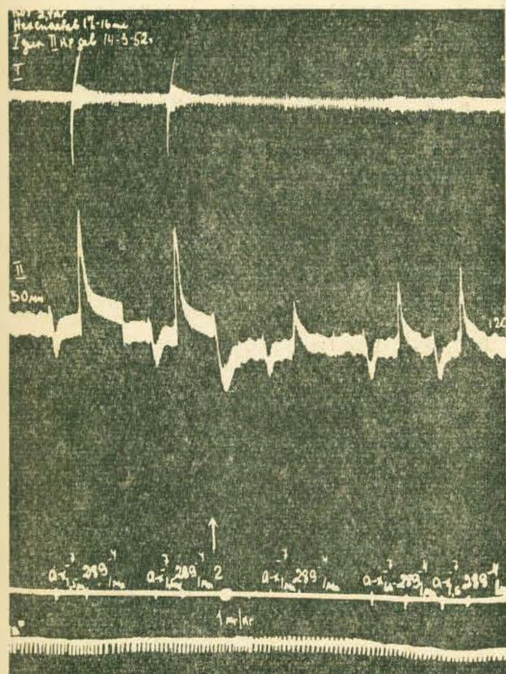


Рис. 2. Никотинолитическое действие препарата 2 на кровяное давление и релаксацию икроножной кошки подъем кровяного давления получен раздражением «Н» рецепторов препаратом 289 (D_8). Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения и отметка времени. Введение препарата 2 в дозе 1 мг/кг, отмечено (↑).

В дозе 2 мг/кг препарат 2 не снижал сокращения третьего века при раздражении симпатического нерва. В той же дозе препарат 2 полностью снимал прессорный эффект от D_8 и так же полностью снималось сокращение третьего века.

Таким образом, стало очевидным, что соотношение чувствительности различных „никотиновых“ рецепторов к препарату 2, в зависимости от их раздражения, различно. Рецепторы парасимпатических ганглиев блокировались гораздо легче, чем рецепторы симпатических ганглиев в ответ на электрическое раздражение. Падение кровяного давления от раздражения блуждающего нерва снималось дозой 2 мг/кг препарата 2, однако от этой дозы совсем не страдало сокращение третьего века от электрического раздражения.

Реакция симпатических узлов на гуморальный раздражитель снималась гораздо легче, чем реакция тех же узлов на электрическое раздражение.

Нам было интересно выяснить, действует ли препарат 2 на адренорецепторы. Мы наблюдали как изменяется подъем кровяного давления, вызванный адреналином, под влиянием препарата 2. Адреналин вводился внутривенно в дозе 20—30 γ. Препарат 2 вводился в одних опытах до адреналина, в других после адреналина.

Выяснилось, что в примененных дозах (1—2 мг/кг) препарат 2 не оказывал никакого влияния на прессорное действие адреналина.

Токсичность препарата определялась на белых мышах при его подкожном введении. Каждая доза проверялась на группе из 5 мышей. Максимально переносимая доза для препарата 2 равнялась 120 мг/кг. После обработки данных по Беренсу выяснилось, что $LD_{50} = 243,7$ мг/кг.

Определялась также скорость разрушения препарата 2 в организме мышей. С этой целью 5 мышам многократно вводился препарат 2 в количестве 50 % от LD_{50} , то есть в количестве 121,8 мг/кг через различные промежутки времени. Оказалось, что в течение двух часов препарат полностью выводится из организма мышей, а повторные дачи не вызывают гибели животного. Введение таких же доз, но с меньшим интервалом через 0,5—1,5 часа после второй или третьей инъекции, вызывает гибель.

В ы в о д ы

1. Препарат 2 на изолированной кишке кошки в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ снижает ацетилхолиновую контрактуру на 50 %.

2. Препарат 2 в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ снижает ацетилхолиновую контрактуру изолированной прямой мышцы живота лягушки на 50 %, а в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ — на 100 % в течение одного часа.

На изолированном сердце лягушки он не снимает действия ацетилхолина в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $5 \cdot 10^{-6}$.

3. В дозе 1—5 мг/кг препарат 2 почти не влияет на депрессорный эффект ацетилхолина, то есть не обладает мускаринолитическим действием (дещеребрированная и наркотизированная кошка).

4. В дозе 2 мг/кг он полностью снимает прессорный эффект, вызванный препаратом 289. В той же дозе полностью снимает депрессорное действие от раздражения блуждающего нерва, то есть обладает выраженным никотинолитическим действием.

5. В дозе 2 мг/кг препарат 2 полностью снимает сокращение третьего века при гуморальном раздражении (препарат 289) и почти не действует на сокращение третьего века при электрическом раздражении.

6. В дозах 1—2 мг/кг он не влияет на адренорецепторы.

7. Препарат 2 избирательно блокирует „никотиновые“ холинорецепторы парасимпатических узлов, каротидных клубочков и надпочечников.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Поступило 24.VII 1957 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ՊԱՐԱ ԷԹՕԻՔՍԻԲԵՆՉՈՒՅԻՆՈՒԼԻ α , β -ԴԻՄԵԹԻԼ, γ -ԴԻԷԹԻԼ,
ԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻԼԵՍԹԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Պրեպարատ 2-ի $1 \cdot 10^{-6}$ խտության լուծույթը կատվի անջատված աղիքի աջետիլխոլինային կոնտրակտուրան իջեցնում է 50% ։

Այդ պրեպարատի նույն խտություն ունեցող լուծույթը գորտի որովայնի ուղիղ մկանի աջետիլխոլինային կոնտրակտուրան իջեցնում է 50% ։ Իսկ $1 \cdot 10^{-5}$ խտության զեպքում այդ կոնտրակտուրան մեկ ժամվա ընթացքում հասնում է 100% ։

Պրեպարատ 2-ը 2 մգ/կգ դոզայով ուժեղ նիկոտինոլիտիկ ազդեցություն է ցուցաբերում զեցերեբրացիայի և նարկոտիզացիայի ենթարկված կատվի վրա և հանում է թափառող ներվի զեպրեսոր ազդեցությունը։ Նույն դոզայով այդ պրեպարատը հանում է կատվի երրորդ կոպի հումորալ կծկազդի ուժեղ առաջացած կծկումը և համարյա չի ազդում էլեկտրական գրգռից առաջացած կծկման վրա։

Պրեպարատ 2-ը 2—5 մգ/կգ դոզայով չի ցուցաբերում մուսկարինոլիթիկ և ադրենոլիթիկ հատկություններ։

ЛИТЕРАТУРА

1. Мнджоян А. Л. и Гаспарян О. Г. Доклады АН АрмССР, т. XX, 1:11, 1955.
2. Мнджоян А. Л. и Гюльбудагян Л. В. Изв. АН АрмССР (хим. науки), т. IX, 10, 37, 1956.
3. Машковский М. Д. и Либерман С. С. Фармакология и токсикология, 14 (2), 24, 1951.
4. Вишняков С. М. и Михельсон м. Я. и др. Бюлл. экспер. биол. и мед. 33 (3), 52, 1952.
5. Брискин А. И. Фармакология и токсикология, 13 (2), 51, 1950.
6. Самвелян В. М. Диссертация, Ереван, 1954.
7. Brodie B. Lief P.H. & Poet R., Pharm. & Exp. Therap. 94, 359, 1948.
8. Daves G., Brit. J. Pharmacol. 1, 2, 90 1946.
9. Hutcheon D. E., J. Pharm. & Exp. Therap. 108, 340, 1953.
10. Frommel E. Beck J. et al, Artic. Int. Pharmacodyn. 78, 378 1949.
11. McGregor D. J. Pharm., & Exp. Therap. 66, 350, 1939.
12. Peczenic O. & West G. J., Pharm. Pharmacol. 3, 36, 1951.
13. Elio F. Brit. J. Pharmacol. 3, 108, 1948.