

А. Л. МНДЖОЯН, В. М. АВАКЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИЗИНДАМОНА-
ДИХЛОРМЕТИЛАТА N-(β -ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛ)-4,5,6,7-ТЕ-
ТРАХЛОРИЗОИНДОЛИНА

Сообщение I. Влияние хизиндамона на холинорезктивные биохимические
системы организма и на рефлекторные реакции

За последние 5—10 лет ганглиоблокирующие средства, то есть препараты, избирательно блокирующие передачу нервных импульсов на уровне вегетативных ганглиев, нашли широкое применение при лечении гипертонической и язвенной болезни, эндартериитов и других заболеваний.

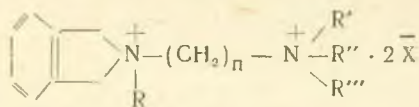
В начальном этапе синтеза ганглиоблокирующих препаратов, исходя из структур первых соединений (гексоний, пентамин, пентолиний и др.), считалось, что для обеспечения эффективности важно наличие в структуре двух однозначных четвертичных аммониевых групп. В последующем, по мере расширения и углубления исследований в этой области, стало очевидным, что как в этом, так и в других случаях существенное значение имеет удачное сочетание отдельных химических элементов и групп в одной единой молекуле, конечная структура которого и явится решающим фактором в обеспечении предела активности и избирательно направленного действия каждого препарата.

В настоящее время можно сказать, что ганглиоблокирующими свойствами могут обладать соединения самых различных структур, содержащих не только четвертичные аммониевые группы, но и сравнительно простые амины.

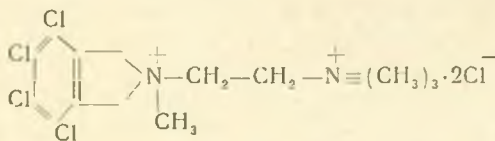
При построении структур как ганглиоблокирующих препаратов, так и многих других физиологически активных соединений новым и важным, с нашей точки зрения, является создание молекул с асимметричным азотом, то есть структур, в которых при азоте стоят неоднозначные радикалы.

Это представление привело к тому, что за последние годы в Институте тонкой органической химии было синтезировано и изучено большое число соединений с асимметрично построенными структурами. Одной из групп препаратов указанного типа являются производные изоиндолина*.

* Подробные данные анализа произвольных изоиндолина в аспекте связи химического строения и ганглиоблокирующих свойств будут опубликованы отдельно.



Ниже приводится фармакологическая характеристика одного из производных этого ряда—дихлорметилата N-(β-диметиламиноэтил)-4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина, названного нами для удобства хизиндамоном.



Хизиндамон синтезирован в ИТОХ АН АрмССР А. Л. Мнджояном, Г. Т. Татевосяном и Н. М. Диванян.

Препарат представляет собой кристаллический порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде. Температура плавления 264 С°. На вкус горький. За границей аналогичный препарат под названием эколид применяется при лечении гипертонической болезни (Maxwell a. Gordon[6], Damm a. Münch[4]).

В настоящем сообщении приводятся данные, характеризующие влияние хизиндамона на холинореактивные биохимические системы организма и на рефлекторные реакции.

Методика опытов

Опыты проводились на 56 кошках и 7 собаках. Кошки наркотизировались внутрибрюшинным введением смеси уретана (1 г/кг) и нембутала (10 мг/кг). Опыты на собаках проводились под морфин-уретановым наркозом; предварительно подкожно вводился морфин в дозе 10 мг/кг, а через 10—15 мин.—внутрибрюшинно уретан в дозе 1 г/кг.

Кровяное давление регистрировалось посредством ртутного манометра в сонной артерии, дыхание—капсулой Маррея, соединенной с трахеотомической трубкой.

О ганглиоблокирующей активности хизиндамона судили по его действию на верхний шейный симпатический ганглий и на ганглии блуждающего нерва в сердце и в легких. Показателем состояния симпатического ганглия служил тонус третьего века. Было изучено действие хизиндамона на нормальный тонус и на сокращение века, вызванное внутривенным введением адреналина в дозе 15—20 γ/кг и раздражением электрическим током пре- и постганглионарного ствола симпатического нерва. Нерв раздражался прямоугольными электрическими импульсами с частотой 35—50 герц, длительностью 0,1—0,5 миллисекунды, с напряжением 8—20 вольт в амплитудном значении.

О действии препарата на парасимпатические ганглии сердца и легких мы судили по изменению реакций со стороны кровяного дав-

ления и бронхов, вызванных внутривенным введением ацетилхолина и раздражением импульсным током шейного ствола блуждающего нерва. В этих опытах тонус бронхов регистрировался по видеоизмененному методу Концетт и Ресслер [5], подробно описанному Е. П. Успенской и Л. Г. Магазаником [3].

Показателем ганглиоблокирующего действия хизиндамона служило также его угнетающее действие на эффекты со стороны кровообращения и дыхания, вызванные н-холиномиметическим препаратом—коркониум.

Влияние хизиндамона на нервно-мышечную проводимость было изучено на наркотизированных кошках. Регистрировалось сокращение икроножной мышцы при раздражении периферического конца седалищного нерва прямоугольными электрическими импульсами.

В опытах на белых мышах снятие судорог, вызванных внутривенным введением никотина (0,3 мг/кг) и ареколина (2 мг/кг), служило показателем действия хизиндамона на холинорецепторы центральной нервной системы.

В опытах на наркотизированных кошках изучалось влияние хизиндамона на рефлекторные реакции со стороны дыхания и кровяного давления, вызванные зажатием общих сонных артерий, раздражением импульсным током центрального конца седалищного нерва и раздуванием мочевого пузыря воздухом с давлением в 30—70 мм ртутного столба.

Во всех вышеприведенных опытах хизиндамон вводился в бедренную вену в виде 0,1—1% водного раствора.

Для выявления пероральной активности хизиндамона было использовано свойство ганглиоблокирующих препаратов вызывать у интактных животных расширение зрачка и расслабление третьего века. Опыты проводились на 5 интактных кошках весом 1,8—3 кг. С помощью зонда в желудок вводились растворы хизиндамона (из расчета 20 и 50 мг/кг) и ганглиоблокирующего препарата пентамина (75 и 200 мг/кг). Затем в течение двух дней, через определенные промежутки времени, фотографировались глаза животных. Сопоставление полученных рисунков позволило судить о силе и продолжительности действия и о скорости всасываемости хизиндамона и пентамина.

Результаты опытов

Действие препарата на верхний шейный симпатический ганглий. Было установлено, что сам хизиндамон в дозах 0,1—2 мг/кг не оказывает заметного влияния на тонус третьего века. Препарат не оказывает также существенного влияния на сокращения века, вызванные внутривенным введением адреналина в дозе 15—20 γ/кг (рис. 1).

Начиная от дозы 0,1 мг/кг, хизиндамон вызывает уменьшение реакции века на раздражение преганглионарного ствола симпатического нерва. При дозах 0,4—0,5 мг/кг в течение 1—3 ч. он при-

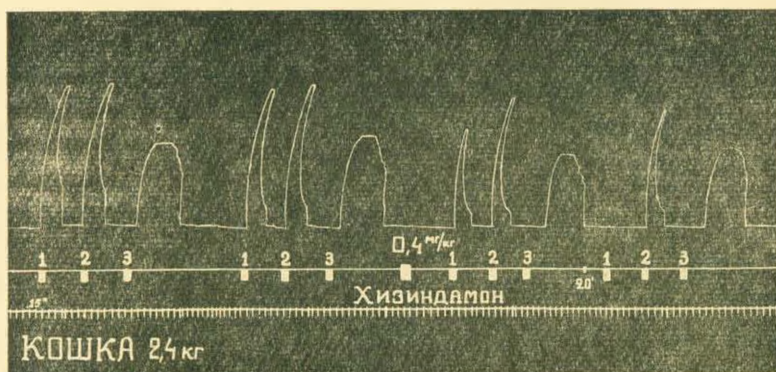


Рис. 1. Хизиндамон в дозе 0,4 мг/кг вызывает полную блокаду передачи импульсов через верхний шейный симпатический ганглий. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,4 кг). Сверху вниз: запись сокращения третьего века, отметки введения хизиндамона и отметки времени (15 сек.); 1—раздражение электрическими импульсами преганглионарного ствола симпатического нерва, 2—раздражение постганглионарного ствола симпатического нерва, 3—внутривенное введение адреналина в дозе 15γ/кг.

водит к полному снятию реакции века на раздражение преганглионарного ствола симпатического нерва. При этом под действием хизиндамона реакция века на раздражение постганглионарного ствола симпатического нерва не изменяется или уменьшается незначительно (рис. 1).

Полученный материал дает основание утверждать, что уменьшение сокращений века, вызванное раздражением преганглионарного ствола симпатического нерва, обуславливается блокирующим действием хизиндамона на верхний шейный симпатический ганглий.

Действие хизиндамона на парасимпатические ганглии сердца и легких. В опытах на кошках выяснилось, что хизиндамон в дозе 0,1 мг/кг приводит к резкому уменьшению реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва.

При дозах 0,2—0,3 мг/кг эта реакция полностью снимается в течение 1—2 ч. В опытах на собаках хизиндамон вызывает уменьшение реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва при сравнительно больших дозах—0,2—0,5 мг/кг (рис. 2).

Под действием хизиндамона гипотензивный эффект, вызванный внутривенным введением ацетилхолина в дозах 0,2—1γ/кг, существенно не уменьшается. Правда, понижение кровяного давления обуславливается преимущественно влиянием ацетилхолина на м-хо-

линореактивные системы не сердца, а сосудов. Тем не менее, резкое уменьшение реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва, при учете выраженного блокирующего влияния хизин-

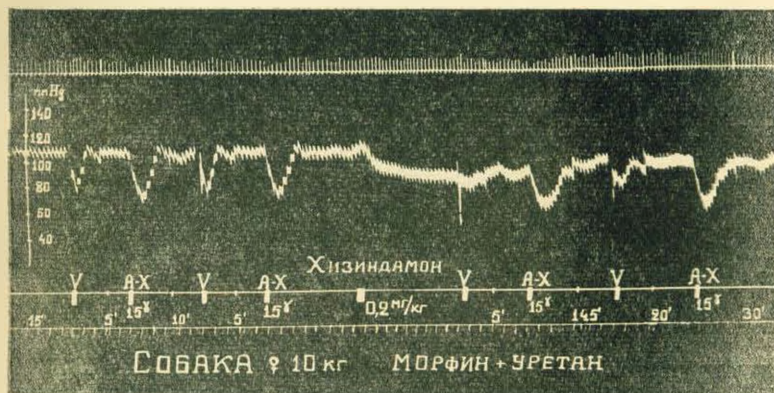


Рис. 2. Хизиндамон резко уменьшает гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва и не оказывает существенного влияния на депрессорное действие ацетилхолина.

Опыт на наркотизированной собаке (вес 10 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенного введения хизиндамона в дозе 0,2 мг/кг, отметки времени (15 сек.). V—раздражение блуждающего нерва в течение 3 сек. прямоугольными электрическими импульсами. А-Х—внутривенное введение ацетилхолина в дозе 15γ на животное.

дамона на верхний шейный симпатический ганглий, скорее можно объяснить действием препарата на парасимпатические ганглии сердца. Это объяснение подкрепляется также опытами, проведенными на изолированном сердце лягушки: хизиндамон в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-4}$ не снимает и не предупреждает угнетающее действие ацетилхолина ($5 \cdot 10^{-8}$) на сердце, то есть не оказывает заметного влияния на м-холинореактивные системы сердечной мышцы.

Действие хизиндамона на парасимпатические ганглии, расположенные в легких, проявляется при изучении его влияния на тонус бронхов. Так, хизиндамон в дозе 0,3—0,5 мг/кг не оказывает заметного влияния на ацетилхолиновый бронхоспазм, в то время как спазм бронхов, вызванный раздражением шейного ствола блуждающего нерва, под действием препарата резко уменьшается. Следовательно, в этих опытах хизиндамон прерывает передачу импульсов по блуждающему нерву на уровне ганглиев в легких.

Действие хизиндамона на эффекты, вызванные внутривенным введением препарата коркония-дийодита дихолинового эфира пробковой кислоты. В опытах на наркотизированных кошках и со-



баках внутривенное введение коркония приводит к сильному, но кратковременному повышению кровяного давления и возбуждению дыхания. Согласно данным Р. С. Рыболовлева[2] и С. М. Вишнякова[1], прессорный эффект обуславливается в основном влиянием коркония на н-холинореактивные системы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников, а возбуждающее действие на дыхание—его влиянием на н-холинореактивные системы каротидных клубочков. Установлено, что хизиндамон при дозе 0,1—0,15 мг/кг вызывает резкое уменьшение реакции кровяного давления и дыхания на введение коркония.

При дозах 0,3—0,5 мг/кг хизиндамон в течение 2—6 час. снимает действие коркония на дыхание и кровяное давление.

Следует отметить, что снятие прессорного эффекта коркония не обуславливается блокированием адренореактивных систем организма, так как после введения хизиндамона реакция кровяного давления на адреналин не уменьшается, а, наоборот, увеличивается.

Дальнейшими опытами было установлено, что по силе и по продолжительности блокирующего влияния на эффекты, вызванные внутривенным введением коркония и раздражением электрическим током блуждающего нерва, хизиндамон намного превосходит ганглиоблокирующий препарат пентамин (рис. 3).

Влияние хизиндамона на нервно-мышечную проводимость. Учитывая то обстоятельство, что хизиндамон содержит в своей структуре два четвертичных азота и обладает выраженной ганглиоблокирующей активностью, мы решили изучить его действие на нервно-мышечную проводимость.

Выяснилось, что при дозе 0,5, 2 и 5 мг/кг хизиндамон не оказывает заметного влияния на нервно-мышечную проводимость. При дозах 20—25 мг/кг, одновременно с угнетением дыхания, наступает полный блок нервно-мышечной проводимости. Таким образом, для блокирования передачи импульсов через нервно-мышечный синапс требуется в 150 раз большая доза хизиндамона, чем для блокирования передачи импульсов через ганглии вегетативного отдела нервной системы. Это характеризует высокую избирательность действия хизиндамона на н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев.

Влияние хизиндамона на центральные холинореактивные биохимические системы. В опытах на белых мышах изучалось влияние хизиндамона на судороги, вызванные никотином и ареколином. Было установлено, что через 12—15 мин., после внутрибрюшинного введения хизиндамона в дозе 10 мг/кг, никотин у шести мышей из десяти не оказывает заметного влияния, а у четырех вызывает лишь некоторое повышение возбудимости. В этих условиях опыта ареколин у всех десяти мышей, заблаговременно получавших хизиндамон, вызывает сильный тремор, боковое положение, судороги.

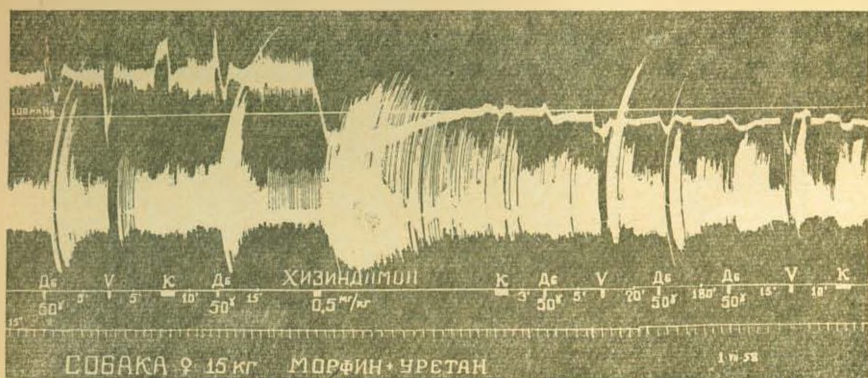
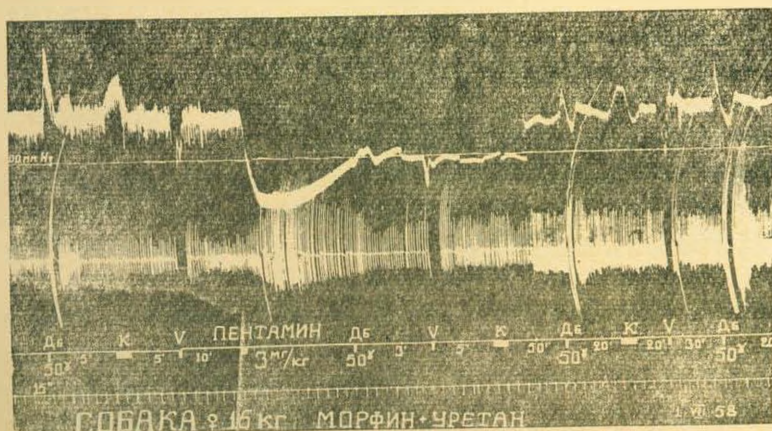


Рис. 3а,б. По силе и продолжительности блокирующего действия на эффекты, вызванные внутривенным введением коркonia, раздражением электрическим током блуждающего нерва и зажатием каротидных артерий, хизиндамон намного превосходит гангиоблокирующий препарат пентамин.

Опыт на наркотизированной собаке (вес 15 кг). Сверху вниз: запись кровяного давления, дыхания, отметки внутривенного введения пентамина в дозе 3 мг/кг(а) и хизиндамона в дозе 0,5 мг/кг(б), отметки времени (15 сек.). Дс—внутривенное введение коркonia в дозе 50 γ на животное, V—раздражение блуждающего нерва в течение 3 сек. прямоугольными электрическими импульсами, К—зажатие каротидных артерий в течение 20 сек.

Таким образом, в дозе 10 мг/кг хизиндамон оказывает выраженное блокирующее действие на и-холинореактивные системы центральной нервной системы.

Действие хизиндамона на рефлекторные реакции. Опыты проводились на наркотизированных кошках и собаках. В контроле зажатие общих сонных артерий приводило к повышению кровяного давления на 15—30 мм ртутного столба. В отдельных опытах одновременно наблюдались углубление и учащение дыхательных движений. Обе эти реакции объясняются возбуждением барорецепторов каротидных клубочков.

Хизиндамон в дозах 0,3—0,5 мг/кг приводит к резкому уменьшению или полному снятию прессорной реакции на зажатие общей сонной артерии. Что касается реакции со стороны дыхания, то она, если в контроле имела место, под влиянием хизиндамона почти не уменьшалась.

В опытах на наркотизированных кошках раздражение центрального конца седалищного нерва прямоугольными электрическими импульсами приводило к понижению кровяного давления к учащению и углублению дыхательных движений.

После внутривенного введения хизиндамона в дозе 0,5 мг/кг реакция дыхания и особенно кровяного давления, на раздражение седалищного нерва резко уменьшается (рис. 4). Однако хизиндамон в дозах 3 и 5 мг/кг все же не приводит к полному снятию реакции со стороны дыхания.

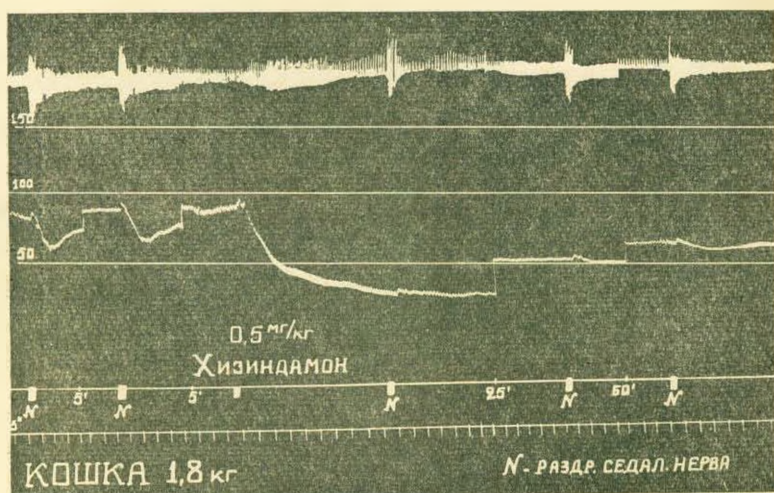


Рис. 4. Действие хизиндамона на рефлекторные реакции со стороны дыхания и кровяного давления, вызванные электрическим раздражением центрального конца седалищного нерва.

Опыт на наркотизированной кошке (вес 1,8 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметки внутривенного введения хизиндамона в дозе 0,5 мг/кг, отметки времени (15 сек.). N—раздражение в течение 10 сек. центрального конца седалищного нерва прямоугольными электрическими импульсами.

В опытах на наркотизированных кошках раздувание мочевого пузыря воздухом с давлением 30—70 мм ртутного столба приводило к кратковременному повышению кровяного давления и возбуждению дыхания. Хизиндамон при дозах 0,2—0,3 мг/кг вызывает резкое уменьшение, а при дозе 1 мг/кг—полное снятие реакции кровяного давления на раздражение барорецепторов мочевого пузыря. Реакция дыхания под действием хизиндамона уменьшается лишь незначительно.

Пероральная активность хизиндамона. Изучение действия хизиндамона и пентамина на тонус третьего века и на зрачок при введении внутрь (per os) интактным кошкам позволяет сделать следующие заключения.

1. Хизиндамон является длительно действующим препаратом. Так, расслабление века и расширение зрачка, вызванные хизиндамоном в дозе 20 мг/кг, полностью проходят только через 30 ч. после введения препарата. Аналогичные эффекты, вызванные хизиндамоном в дозе 50 мг/кг, держатся больше двух дней, в то время как действие пентамина, введенного в дозе 200 мг/кг, проявляется лишь в течение первых 15 ч.

2. Хизиндамон хорошо всасывается через желудочно-кишечный тракт; максимальное расширение зрачка и расслабление третьего века под действием хизиндамона наступает через 40–60 мин. после введения препарата. Максимальное действие пентамина проявляется лишь через 2–3 ч.

3. По силе действия хизиндамон намного превосходит пентамин. Так, в дозе 20 мг/кг хизиндамон вызывает более сильное расслабление века и расширение зрачка, чем пентамин в десятикратно большей дозе.

В ы в о д ы

Хизиндамон обладает выраженной ганглиоблокирующей активностью. В опытах на собаках и кошках, начиная от дозы 0,1 мг/кг, он вызывает блокирование н-холинореактивных систем симпатических ганглиев, каротидных клубочков, мозгового слоя надпочечников и менее интенсивно—парасимпатических ганглиев сердца и легких.

Как по силе и продолжительности ганглиоблокирующего действия, так и по эффективности перорального введения, хизиндамон намного превосходит ганглиоблокирующий препарат пентамин.

Опыты, проведенные на мышах, показали, что блокирующее действие хизиндамона распространяется и на н-холинорецепторы центральной нервной системы: препарат проявляет противосудорожное действие при судорогах, вызванных никотином.

Хизиндамон снимает рефлекторные реакции, наступающие со стороны кровообращения при зажатии общих сонных артерий, при раздувании мочевого пузыря и при раздражении центрального конца седалищного нерва.

Хизиндамон в нетоксических дозах лишен адренолитической, мускаринолитической (периферической и центральной) и курареподобной активности. Это характеризует его как соединение с избирательным блокирующим действием на н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев, мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков.

Хизиндамон обладает большой терапевтической широтой: при

внутривенном введении максимально переносимая доза для кошки и собаки составляет 20—25 мг/кг, то есть превосходит минимальную дозу, необходимую для выявления ганглиоблокирующей активности (0,1 мг/кг), в 200—250 раз.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Поступило 29.V 1959 г.

Ա. Լ. ՄԻՋՈՅԱՆ, Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ԽԻՋԻՆԴԱՄՈՆԻ ԳԱՐՄԱԿՈՆԴՐԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄԸ

Հաղորդում Լ. Խիզինդամոնի ազդեցությունը օրգանիզմի խոլինոսեպտիկ բիոքիմիական սխեմաների և ռեֆլեկտոր ունակցիաների վրա

Ա մ փ ո փ ու մ

Խիզինդամոնը մեկն է վեգետատիվ հանգույցները բլոկադայի ենթարկող այն միացութուններից, որոնց սինթեզով վերջին տարիների ընթացքում զբաղվում են ՀՍՍՌ ԳԱ Նաբր օրգանական քիմիայի ինստիտուտի մի շարք քիմիկոսներ:

Կարոտատոր կենդանիների վրա կատարած փորձարկումները ցույց են տալիս, որ խիզինդամոնը — $[N(\beta\text{-գլիմեթիլամինոէթիլ})-4,5,6,7\text{-տետրաքլորիդինդրինի գիքլորմեթիլատը}]$ օժտված է ուժեղ զանգվողիտիկ հատկությամբ: Խիզինդամոնը բժշկական պրակտիկայում կիրառվող պենտամին պրեպարատին գերազանցում է ինչպես զանգվողիտիկ ազդեցութվան ուժի և տևողութվան, այնպես էլ ստամոքս-աղիքային տրակտից արագ ներծծվելու տեսակետից: Խիզինդամոնը զործնականում զուրկ է ադրենոլիտիկ, մուսկարինոլիտիկ և կուրարեման հատկութուններից:

Այսպիսով, խիզինդամոնին հատուկ է վեգետատիվ ներվային սխեմայի հանգույցների, կարոտիդյան կծիկների և մակերիկամի միջուկային մասի խոլինոսեպտատորները բլոկադայի ենթարկելու ընտրողական ազդեցութվունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вишняков С. М. Действие диацетилхолинов на интерорецепторы. Фармакология и токсикология, т. XV, 3, стр. 14—18, 1952.
2. Рыболовлев Р. С. Действие диацетилхолинов на поперечно-полосатые мышцы и кровяное давление. Фармакология и токсикология, т. XV, 3, стр. 9—14, 1952.
3. Успенская Е. П. и Магазаник Л. Г. Механизм прозеринового бронхоспазма. В кн. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ», стр. 214—219, Ленинград, 1957.
4. Dam m. G. a. Münch W. Disch. med. Wschr. 83, 11, 422—424, 1958.
5. Konzett H. a. Rössler R. Arch. exp. Path. a. Pharm. 195, 71—74, 1940.
6. Maxwell R. a. Gordon H. Brit. Med. J. 4949, 1189—1190, 1955.