

В. М. АВАКЯН

К ВОПРОСУ ПОИСКОВ СИМПАТОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ТИПА БРЕТИЛИУМА

В 1959 г. было установлено, что бензилчетвертичные аммониевые соединения оказывают уникальное действие на симпатическую нервную систему: они блокируют реакцию различных органов на раздражение постганглионарных симпатических нервов, не уменьшая действия адреналина [1]. Это свойство было максимально выражено у бромэтилата* и п-толуолэтилсульфоната ортобромбензилдиметиламина, которые под названием бретилиум и дарентин применяются при лечении гипертонической болезни [3, 4, 5].

Дальнейшие поиски более активных и высокоизбирательных препаратов нового типа действия как за рубежом [6], так и у нас [7, 8] велись в основном в ряду соединений, четвертичная аммониевая группа которых присоединена к бензольному кольцу. Для выяснения вопроса, является ли бензольное кольцо необходимым элементом для проявления симпатолитической активности, нами были изучены симпатолитические свойства шести соединений, которые по химическому строению отличались от бретилиума тем, что вместо ортобромбензольного фрагмента содержали алкилзамещенные фурановую и бензофурановую кольцевые системы.

Методика опытов

Опыты проводились на 23 кошках, наркотизированных внутрибрюшинным введением гексенала в дозе 100 мг/кг.

Продольным разрезом по средней линии вскрывалась кожа шеи. Между двумя лигатурами перерезались венозные сосуды, соединяющие обе наружные яремные вены. Затем, по всей длине шеи с двух сторон обнажались нервномышечные пучки, состоящие из общей сонной артерии, блуждающего нерва, симпатического нерва и внутренней яремной вены. В нижней части трахеи вставлялась трехходовая трубка. Выше трахеальной трубки трахея и пищевод перерезались между двумя лигатурами. Предварительно перерезав сосуды, идущие от сонных артерий к пищеводу и гортани, отделяли эти органы от подлежащих тканей и, отворачивая их в сторону головы, обеспечивали, таким образом, доступ к постганглионарному стволу симпатического нерва. Обычно после перерезки длинной мышцы головы, расположенной на передней

* Согласно решения фармакологического комитета АМН СССР это соединение под названием «Орнид» проходит клиническое испытание на больных гипертонической болезнью [2].

поверхности тел шейных позвонков, постганглионарный ствол симпатического нерва обнажается на расстоянии 5—7 мм, вполне достаточном для подведения погружных платиновых электродов. Затем в центральный конец левой язычной артерии вставлялась металлическая канюля-игла для ретроградных введений испытуемых препаратов. Такую же канюлю вводили в бедренную вену.

Кровяное давление регистрировалось ртутным манометром в сонной артерии, дыхание — капсулой Маррея, соединенной с трахеотомической трубкой. Для предотвращения свертывания крови в систему артериальной канюли вводился гепарин в дозе 0,2 мг. С помощью рычажка Энгельмана (1 : 10) регистрировались сокращения мигательной перепонки левого глаза, вызванные внутривенным введением L-адреналина битартарата (10 μ г на животное) и супрамаксимальным раздражением прямоугольными электрическими импульсами постганглионарного ствола симпатического нерва. Частота импульсов равнялась 20 герцам, напряжение 10—18 вольтам в амплитудном значении, длительность — 0,1 миллисекунде. Продолжительность раздражения варьировалась в пределах 4—8 секунд. Если испытуемый препарат обладал сильным парасимпатомиметрическим свойством, мешающим проведению опыта, за 30 минут до начала наблюдения внутривенно вводился атропин в дозе 2 мг/кг.

Опыт проводился по следующей схеме. После получения минимум двух одинаковых контрольных реакций на раздражение симпатического нерва и на введение L-адреналина, в язычную артерию ретроградно вводился испытуемый препарат, растворенный в 0,5 мл физиологического раствора. В период введения препарата на общую сонную артерию накладывался зажим Дифенбаха.

Затем через определенные промежутки времени проверялась реакция мигательной перепонки на адреналин и на раздражение нерва. Действие каждого препарата было проверено в опытах на 3—5 кошках.

Использованные препараты и растворы. Испытуемые препараты синтезированы в химических лабораториях ИТОХ [9, 10, 11]. Синтез бретилюма осуществлен во втором секторе гетероциклических соединений ИТОХ А. А. Арояном. Все препараты, будучи четвертичными аммониевыми солями, хорошо растворялись в физиологическом растворе. Гепарин производства фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия), атропин-коммерческий, L-адреналин битартарат производства Украинского института экспериментальной эндокринологии (Харьков). В целях предупреждения быстрого разложения L-адреналина, его растворы (1 : 10,000) хранились в черных склянках на льду.

Результаты экспериментов

Полученные результаты приведены в виде таблицы. Из таблицы видно, что через 30 минут после внутриартериального введения нодэтила-та 5-метилфурфурилдиметиламина в дозе 3 мг/кг, наступает уменьшение

Симпатолитическое действие аналогов бретилюма, содержащих алкилзамещенные фурановую и бензофурановую кольцевые системы

№ препарата	Химическое строение	Уровень нервного блока в %-ном отношении к контрольным сокращениям		Реакция мигательной перепонки на в/в введение адrenalина	Действие препарата на кровяное давление					
		Доза препарата в мг/кг				Повышение тонуса века после введения препаратов в % ⊙	понижение давления в мм рт. столба	длительность действия в минутах		
		через 30 мин. после введения препарата	через 2 ч.							
1		3*	20	44	3,2	+	++	30	50	40
		5*	60	82		++	++	30	35	30
		10	100	животное пало				100	80	
2		3*	0	35	4,3	-	-	0	50	5
		10	100	100				100	60	50
		15*	77	100		++	++	25	80	60
3		5	-11	0	<30	+	+	0	60	25
		10	-28	-43		+	+	0	55	40
		20*	27	20		-	-	0	50	40
		30	20	15		-	-	0	75	30
		30	17	10		-	-	0	85	25
4		2	40	58	1,4	+	-	50	25**	2
		5	57	100		++	+	60	70**	10
		15	65	100		++	++	75	110**	15
5		4	60	55	7,6	-	-	100	10	5
		5*	0	40		++	+	0	30**	3
		7*	0	38		++	+	25	30**	3
6		10	0	0	<30	-	-	0	50	10
		15	15	0		-	-	0	30	30
		20*	20	0		-	-	0	50	30
бретилюм		30	18	0		-	-	0	60	65
		1	23	36	1,2	++	++	0	40**	2
		1	45	50		+	+	20	10	2
3	100	100	+	+		80	30	<60		
		5	100	100		+	++	70	20	<60

* животное атропинизировалось

** повышение кровяного давления в мм рт. столба

+ превосходит контрольную реакцию

++ превосходит контрольную реакцию более чем в два раза

- уступает контрольной реакции

⊙ за 100% принято сокращение века, вызванное супрамаксимальным раздражением постганглионарного ствола симпатического нерва.

сокращения мигательной перепонки, по сравнению с контрольным, на 20%. Через 2 часа величина реакции мигательной перепонки на электрическое раздражение постганглионарного ствола симпатического нерва становится меньше контрольной почти в два раза.

Однако реакция мигательной перепонки на L-адреналин под действием препарата не только не уменьшается, но и значительно увеличивается. Следовательно, уменьшение реакции мигательной перепонки на электрическое раздражение, наступающее после введения препарата, обуславливается не блокадой адренорецепторов века, а непосредственным угнетающим влиянием препарата на симпатический нерв. Таким образом, препарат проявляет свойства, характерные для симпатолитиков нового типа действия бретилюма и ТМ-10. При повышении дозы испытуемого препарата (5 мг/кг и 10 мг/кг) это действие становится более наглядным (рис. 1). Пользуясь методом интерполирования, было подсчи-

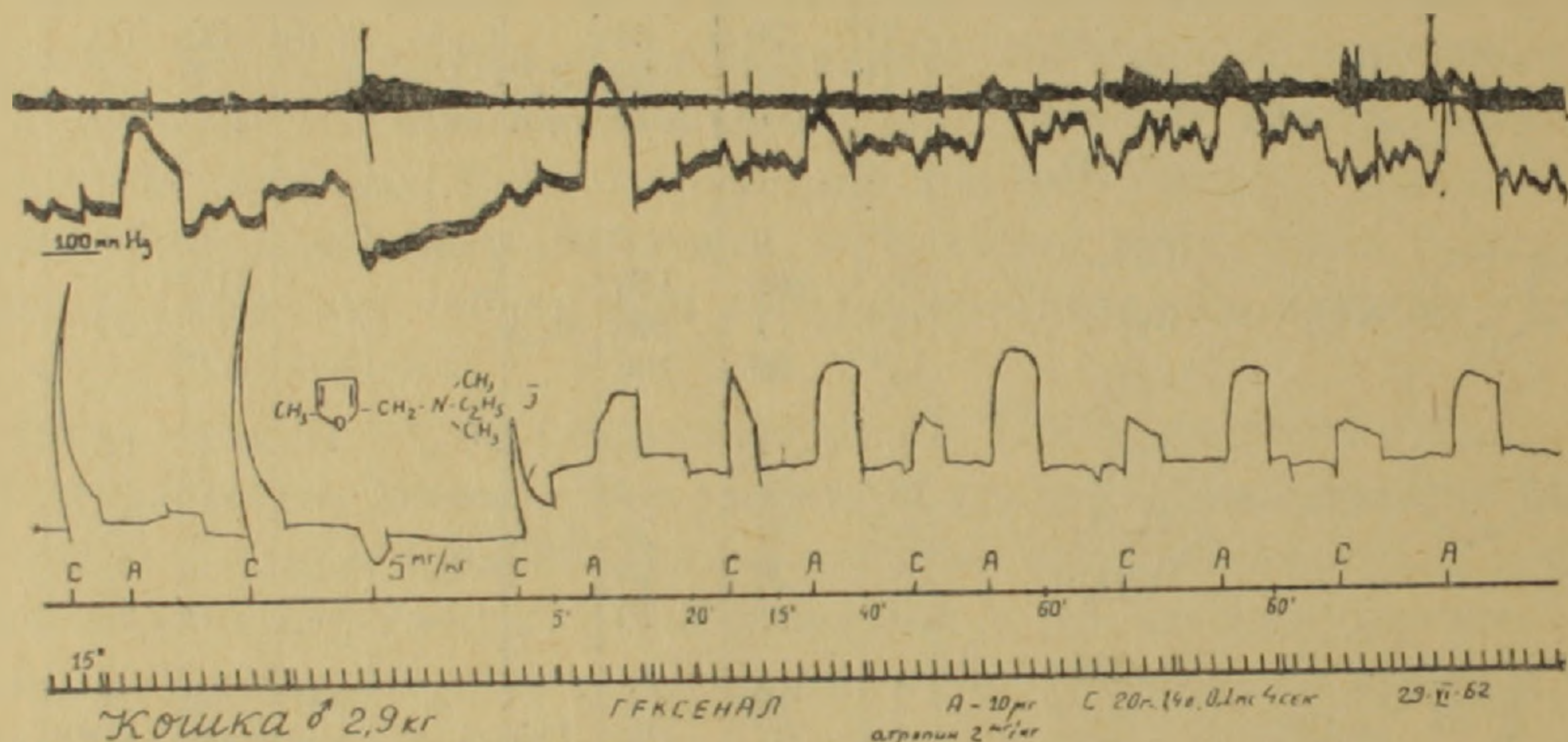


Рис. 1. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,9 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, тонуса мигательной перепонки, отметки внутриартериального введения иодэтилата 5-метилфурфурилдиметиламина в дозе 5 мг/кг, раздражения постганглионарного ствола симпатического нерва (С), внутривенного введения L-адреналина битартарата в дозе 10 мкг (А) и отметки времени (15 сек.).

тано, что через 2 ч. после введения, иодэтилат 5-метилфурфурилдиметиламина вызывает 50% уменьшение реакции мигательной перепонки на электрическое раздражение постганглионарного ствола симпатического нерва (ED_{50}) в дозе 3,2 мг/кг.

Если ввести в молекулу этого препарата дополнительную метильную группу в четвертом положении, то получается соединение, которое также проявляет четкое бретилюмоподобное действие: ED_{50} иодэтилата 4,5-диметилфурфурилдиметиламина равняется 4,3 мг/кг. При изменении структуры первого представителя изученного ряда путем замены метильного радикала в пятом положении фуранового кольца этильным наблюдается сильное уменьшение симпатолитического действия: иодэтиллат 5-этилфурфурилдиметиламина в дозе 30 мг/кг приводит к уменьшению реакции мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва всего на 20%.

Иодэтилат 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина вызывает 50% уменьшение реакции мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва в дозе 1,4 мг/кг. Следует отметить, что использованный в качестве контроля бромэтилат ортобромбензилдиметиламина (бретилюм) оказывает аналогичное действие в дозе 1,2 мг/кг (рис. 2 и 3 и таблица).

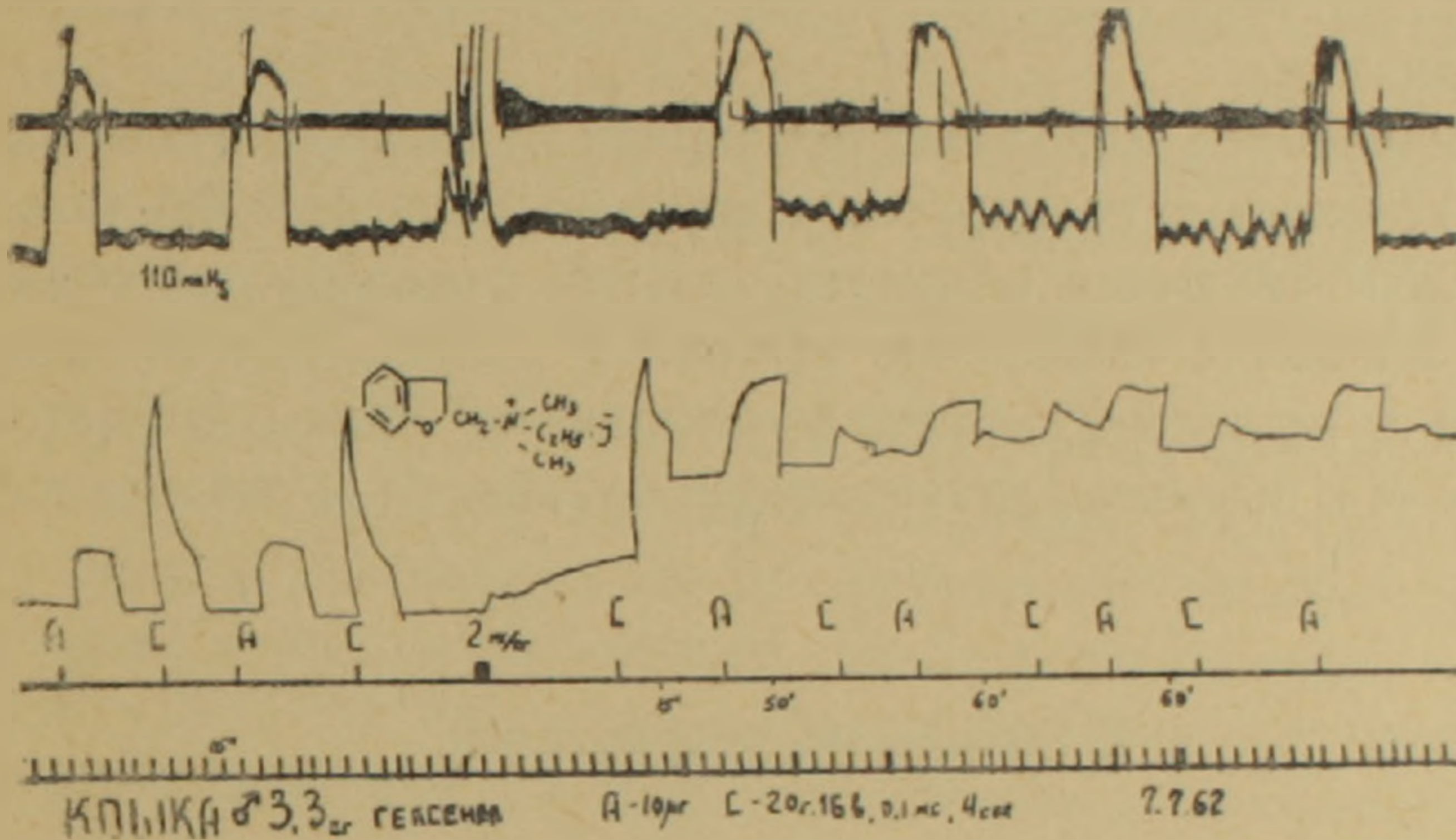


Рис. 2. Опыт на наркотизированной кошке (вес 3,3 кг). Симпатолитическое действие иодэтилата 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина, введенного внутриа­ртериально в дозе 2 мг/кг. Обозначения те же, что и на рис. 1.

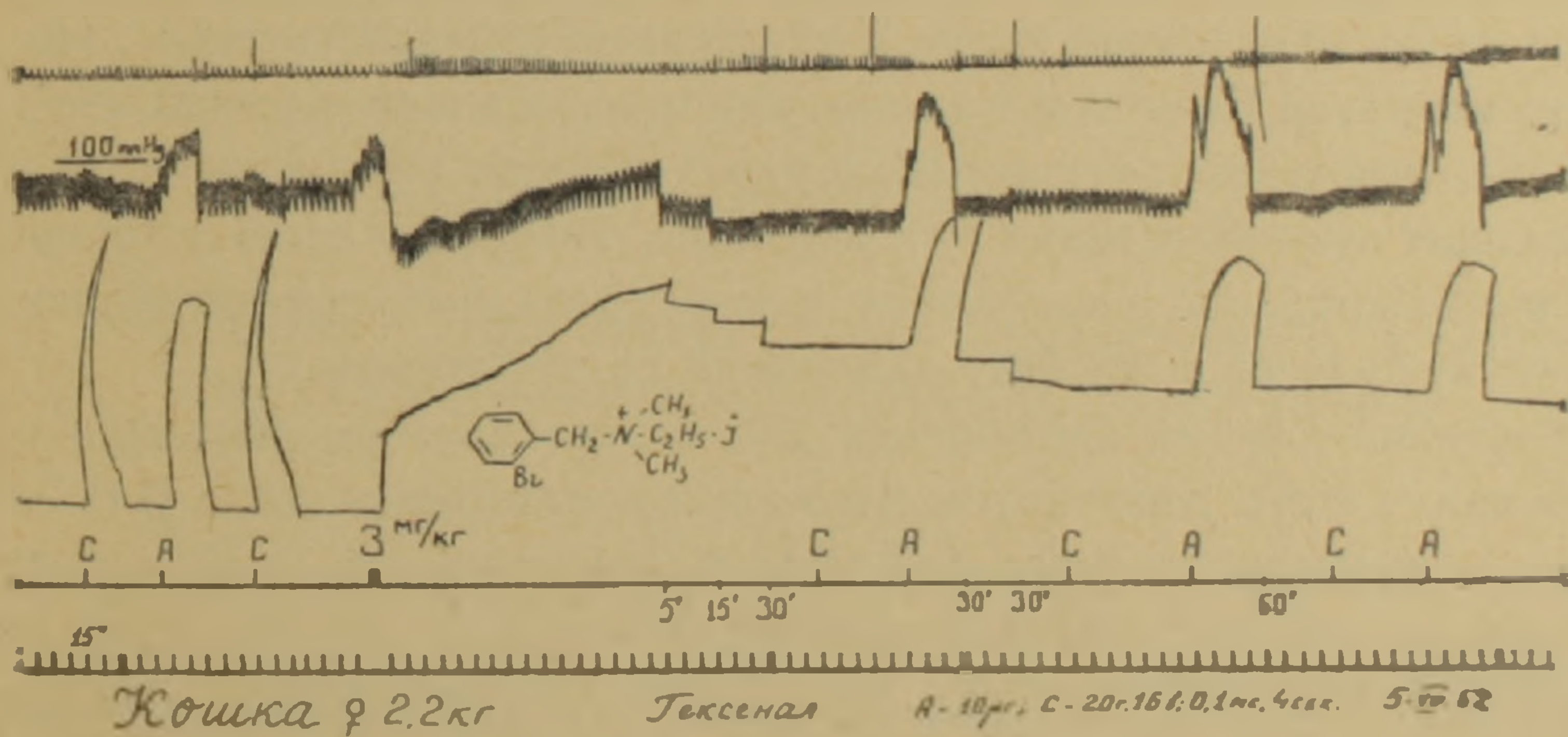


Рис. 3. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,2 кг). Симпатолитическое действие бромэтилата ортобромбензилдиметиламина (бретилюм), введенного внутриа­ртериально в дозе 3 мг/кг. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Как видно из таблицы, изменение структуры иодэтилата 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина путем окисления гидрофуранового кольца до фурана приводит к значительному понижению симпатолитической активности.

Последующим изменением структуры путем введения метильного радикала в третье положение бензофурановой системы получается препарат, который даже в дозе 30 мг/кг не оказывает заметного симпатолитического действия.

Изложение фактического материала было бы неполным, если бы мы не указали на два обстоятельства.

1. В изученном ряду соединения, обладающие симпатолитической активностью, вызывают значительное повышение исходного тонуса мигательной перепонки. Иодэтилаты 5-метилфурфурилдиметиламина и 3-метилбензофурфурилдиметиламина практически лишены симпатолитического действия и на тонус мигательной перепонки не оказывают существенного влияния.

2. Не отмечается параллелизма между симпатолитической и гипотензивной активностью препаратов. Например, иодэтилат 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина обладает сильной симпатолитической активностью, но вызывает повышение кровяного давления, в то время, как иодэтилат 3-метилбензофурфурилдиметиламина лишен симпатолитического действия и вызывает значительное понижение кровяного давления.

Обсуждение результатов

Создание бретилюма, ТМ-10* и других четвертичных аммониевых соединений, обладающих удивительной способностью избирательно блокировать реакции на раздражение постганглионарного ствола симпатического нерва, значительно расширило наше представление о механизме передачи импульсов в этой части вегетативной нервной системы. По гипотезе, выдвинутой Берном и Рандом, при прохождении нервных импульсов вблизи окончаний постганглионарных волокон симпатического нерва происходит высвобождение ацетилхолина, который в свою очередь вызывает высвобождение адреналина и норадреналина, осуществляющих медиацию импульсов с нервных окончаний на эффекторы.

В настоящее время накопилось достаточно данных, доказывающих существование этого дополнительного ацетилхолинового звена [14]. Установление симпатолитического действия бретилюма и ТМ-10, имеющих структурное сходство с ацетилхолином, не только служит косвенным подтверждением новой гипотезы, но и намечает пути синтеза оригинальных симпатолитических соединений, весьма перспективных с точки зрения их клинического применения.

Однако по настоящее время поиски новых соединений типа бретилюма ведутся в основном в узком ряду бензилчетвертичных аммониевых солей. В доступной нам литературе было найдено только одно указание о том, что в очень больших дозах препарат фурамон, четвертичная аммониевая группа которого присоединена к фурановому кольцу, оказывает симпатолитическое действие [15].

Изученные нами соединения можно рассматривать как производные

* Симпатолитические свойства бромида холинового эфира 2,6-ксиленола (ТМ-10) установлены в отделе фармакологии Лидского университета [12, 13].

бретилюма, содержащие вместо ортобромбензольного фрагмента алкил-замещенные фурановую и бензофурановую циклические системы.

Приведенный материал, конечно, является недостаточным для решения сложных вопросов связи химического строения и симпатолитического действия. Однако он позволяет сделать несколько общих выводов:

1) в изученном ряду соединений малейшее изменение химического строения становится причиной очень больших колебаний симпатолитической активности. Интересно отметить, что в ряду бензилчетвертичных аммониевых соединений незначительные структурные изменения также приводят к катастрофическим сдвигам активности [1]. Это значительно затрудняет целенаправленные поиски активных симпатолитических препаратов;

2) отдельные представители изученного ряда обладают значительной симпатолитической активностью. Например, иодэтилат 2,3-дигидро-бензофурфурилдиметиламина по блокирующему действию на функцию постганглионарного ствола шейного симпатического нерва приближается к бретилюму. Это указывает на целесообразность поисков симпатолитиков нового действия и в ряду четвертичных аммониевых соединений, содержащих различные гетероциклические системы.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 31.VII 1962 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԴՅԱՆ

**ԲՐԵՏԻԼԻՈՒՄԻ ՏԻՊԻ ՍԻՄՊԱՏՈԼԻՏԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ ՈՒՆԵՑՈՂ
ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍՏԵՂԾՄԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ**

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա աշխատությունն ամփոփում է նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված 6 նոր միացությունների սիմպատոլիտիկ հատկությունների ուսումնասիրման արդյունքները: Ըստ քիմիական կառուցվածքի այդ միացությունները բրետիլիումից տարբերվում են նրանով, որ օրթոբրոմբենզոլային հատվածի փոխարեն պարունակում են ալկիլփոխարկված ֆուրանի ու բենզոֆուրանի օղակներ:

Նարկոզի տակ գտնվող կատունների մոտ ուսումնասիրվել է միացությունների ազդեցությունը աչքի թարթող թաղանթի կծկումների վրա, որոնք առաջացվել են 1-ադրենալինի ներերակային սրսկումով և սիմպատիկ նյարդի հտհանգուցային հատվածի էլեկտրական գրգռումով:

Պարզվել է, որ ուսումնասիրված միացություններից մի քանիսը, բրետիլիումի նման, օժտված են սիմպատիկ նյարդային սիստեմը արգելակելու ընդունակությամբ: Ընդ որում, նրանք չեն փոքրացնում 1-ադրենալինի գրգռող ազդեցությունը թարթող թաղանթի վրա:

Ստացված արդյունքները հիմք են տալիս եզրակացնելու, որ հետերոցիկլեր պարունակող շորրորդային ամոնիումական միացությունները հետաքրքրություն են ներկայացնում սիմպատոլիտիկ ազդեցությամբ օժտված նոր պրիպարատների ստեղծման տեսակետից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Boura A. L. A., Copp F. C. a. Green A. F. Nature, 4688, 70—71, 1959.
2. Симон И. Б. и Введенский В. П. Медицинская промышленность СССР, 7, 10—14, 1961.
3. Boura A. L. A., Green A. F. и др. Lancet (Lond.), 7089, 17—21, 1959.
4. Somers K. Brit. Med. J. 5282, 911—916, 1962.
5. Hodge J. V. a Smirk F. H. Am. Heart J. 60, 4, 539—544, 1960.
6. Boura A. L. A., Coker G. G. и др. Nature, 4717, 77—78, 1960.
7. Халимова К. М. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции, Свердловск, 285—286, 1961.
8. Розовская Е. С. и Симон И. Б. Там же, стр. 217—219.
9. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. и Дохикян А. А. Известия АН АрмССР, (химические науки), 14, 4, 369—375, 1961.
10. Мнджоян А. Л. и Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР (химические науки), 13, 1, 55—61, 1960.
11. Мнджоян А. Л. и Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР (химические науки), 13, 5, 365—371, 1960.
12. Hey P. a. Willey G. L. Brit. J. Pharmacol. 9, 471—475, 1954.
13. Exley K. A. Brit. J. Pharmacol. 12, 297—305, 1957.
14. Burn J. H. Brit. Med. J. 5240. 1623—1627, 1961.
15. Comer M: S. a. Dipalma J. R. Arch. int. Pharmacodyn. 131, 3—4, 368—377, 1961.