

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Р. С. СУКАСЯН, Р. Г. ПАРСАДАНЯН

О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ АНАЛОГОВ АТРОПИНА НА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ БРОНХОСПАЗМ

Как было описано в предыдущем сообщении*, эфиры тропина с замещенными уксусными, фенилциклопентан—и флуорен-9-карбоновыми кислотами проявляют выраженное М-холинолитическое, атропиноподобное действие как в опытах на отрезке изолированной кишки кошки, так и на целом животном. Оказалось, что наиболее активные соединения этого ряда по силе действия не уступают атропину. Было показано, что холинолитическое действие соединений сочетается с выраженным мускулотропным, папавериноподобным действием. По способности расслаблять спазм кишки, вызванный BaCl_2 , отдельные соединения превосходили папаверин в 100 и более раз, тогда как сам атропин выраженного папавериноподобного действия не оказывал.

Холинолитические, спазмолитические свойства описанных сложных эфиров тропина послужили основанием для дальнейшего более детального изучения спазмолитических свойств наиболее активных из них.

Как было показано Е. П. Успенской [2], атропин в дозе 0,03—0,04 мг/кг в условиях эксперимента может полностью устранить смертельный спазм бронхов, вызванный прозеринном.

Сходство химического строения и фармакологических эффектов исследуемой группы веществ с атропином позволяло надеяться, что в этом ряду могут быть выявлены соединения с выраженным бронхоспазмолитическим действием.

В настоящей работе изучено влияние ряда сложных эфиров тропина (табл. 1 и 2) на спазм бронхов, вызванный введением прозерина.

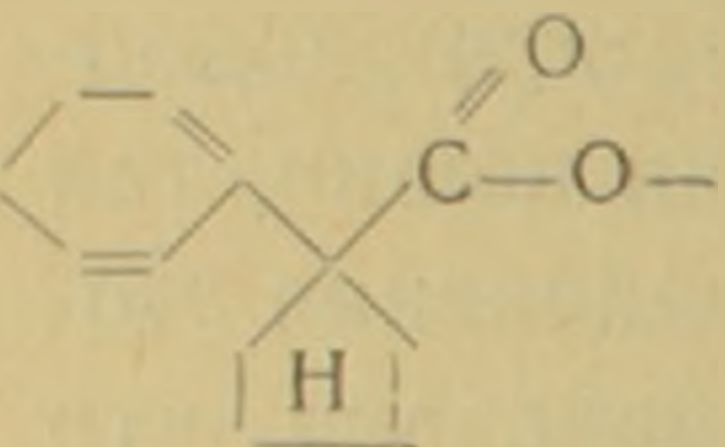
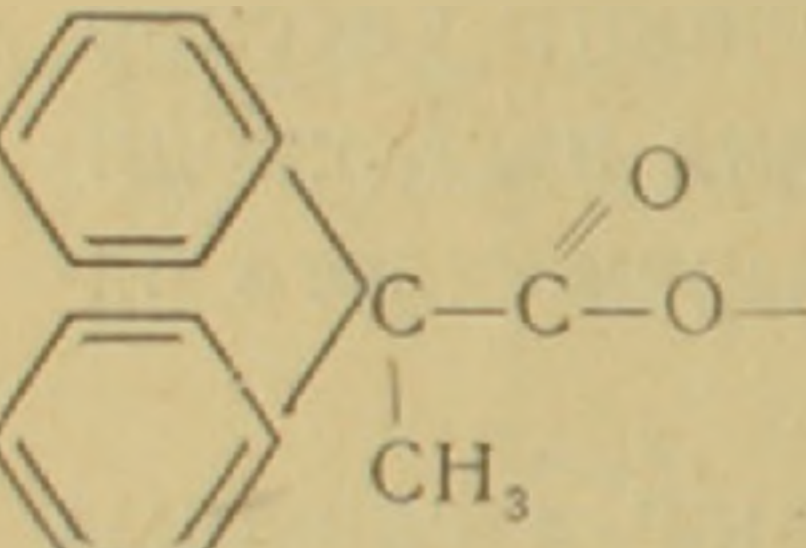
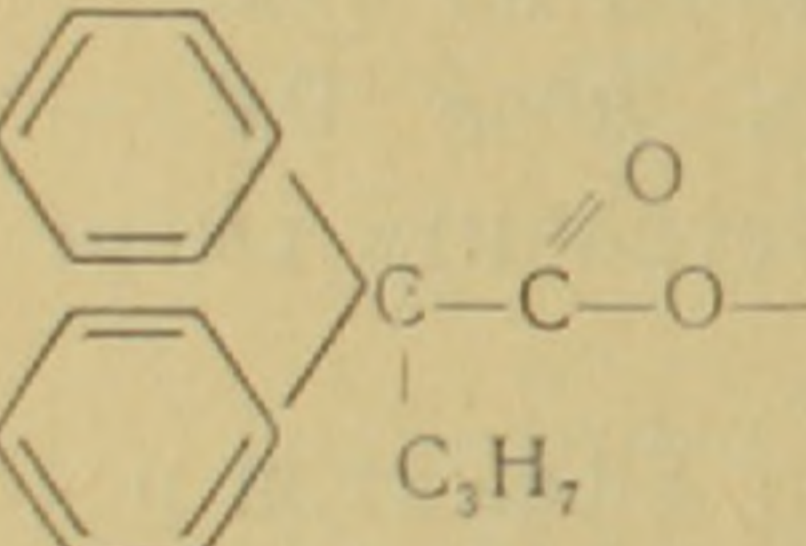
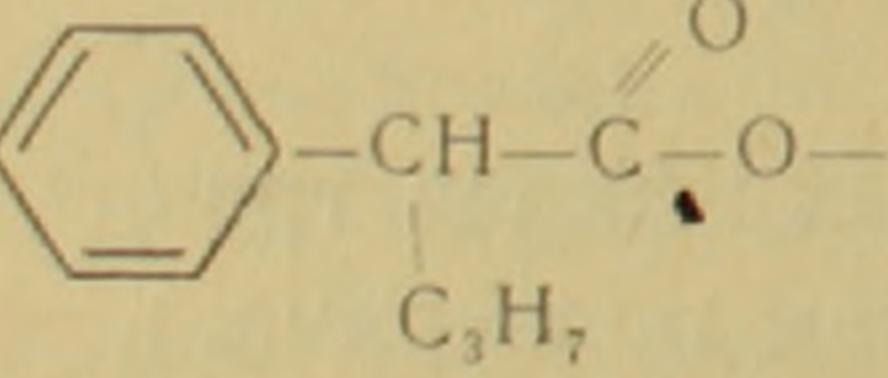
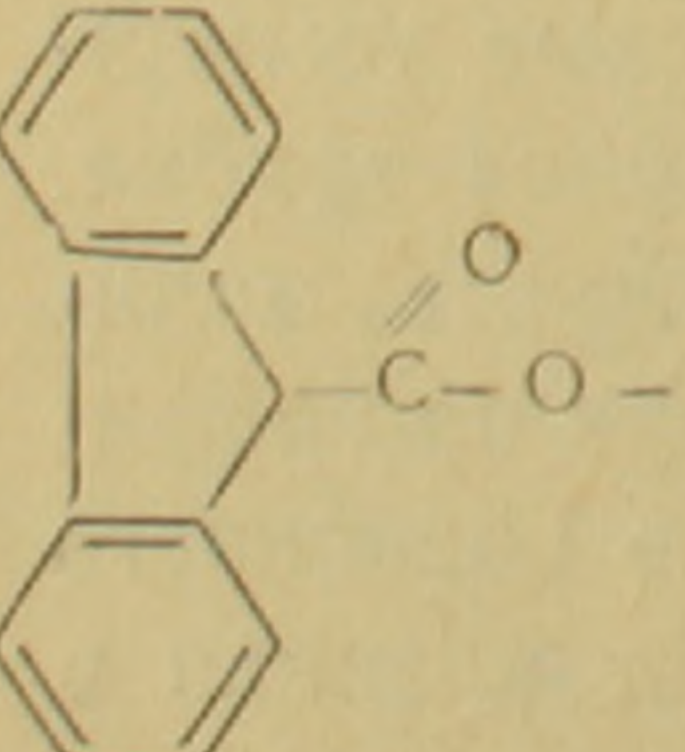
Наиболее активные в этих опытах соединения исследованы при спазме, вызываемом раздражением блуждающего нерва.

Опыты поставлены на кошках весом 2—2,5 кг. Животные усыплялись гексеналом (дорино). В трахею вставлялась трехходовая трубка. Тонус бронхов регистрировался методом Концетта-Рёсслера в модификации Т. М. Турпаева [1]. Как известно, этот метод основан на графической регистрации пистон-рекордером избытка воздуха, не вошедшего в легкие животного. С этой целью трехходовая трубка, вставленная в трахею, соединялась с одной стороны с пистон-рекордером, а с другой—с аппаратом искусственного дыхания. Опыт проводился при искусственном дыхании с постоянным объемом вдуваемого воздуха. В этих условиях при спазме бронхов в легкие поступает меньше воздуха и избыток его, регистрируемый пистон-рекордером, возрастает, при расслаблении спаз-

* „Известия АН АрмССР“ (биол. науки), т. XV, № 12, 1962 г.

Таблица 1

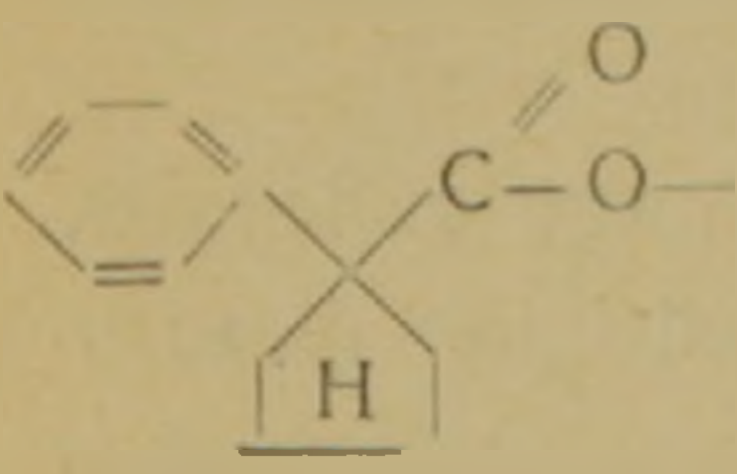
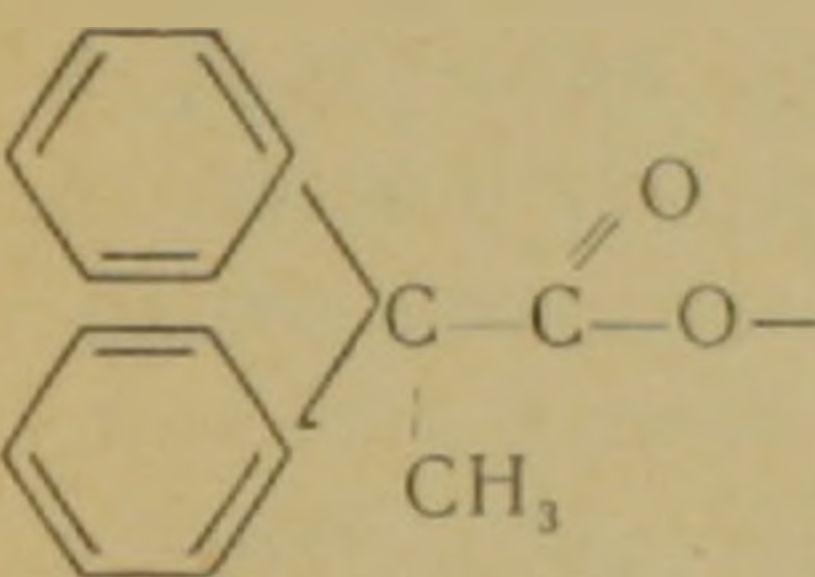
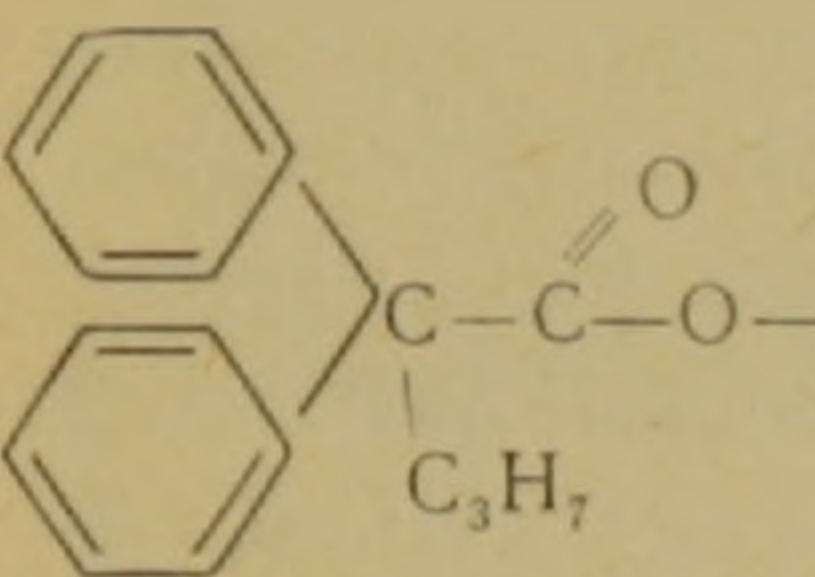
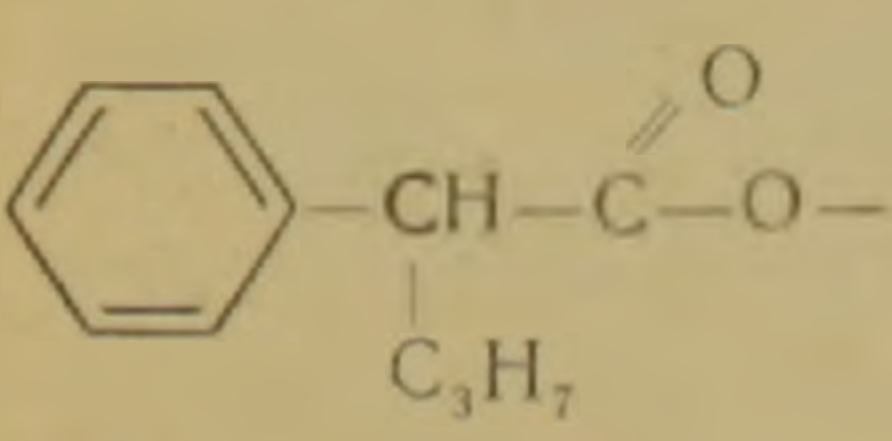
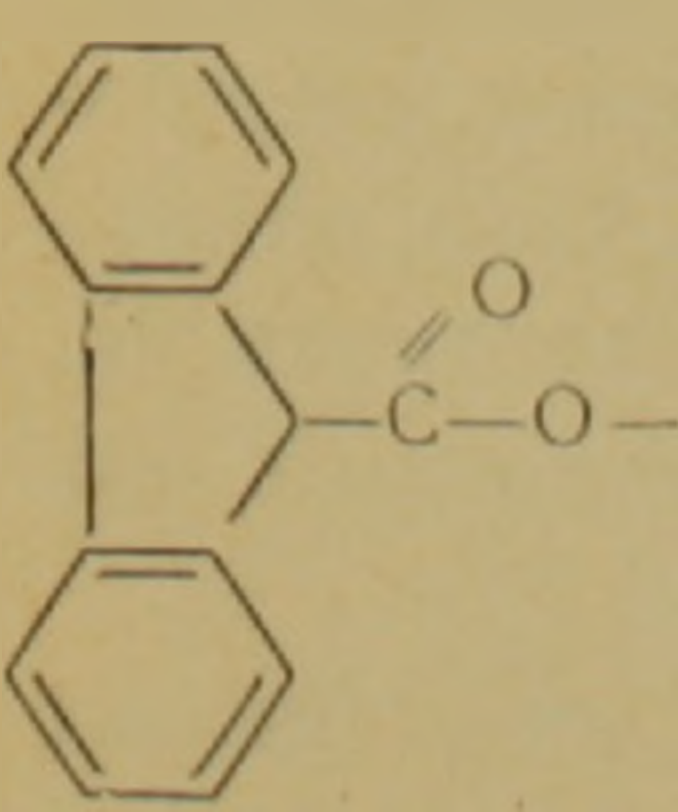
Хлоргидраты

$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{R} - \text{CH} \quad \text{N} - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \end{array} $	Опыты на отрезке изолированной кишки кошки		Угнетение гипотензивного действия ацетилхолина в ‰. Доза препаратов 0,5 мг/кг	Влияние на прозеринный бронхоспазм. Доза препаратов 0,5 мг/кг
	расслабление ацетилхолинового сокращения (до — ‰ угнетения эффекта)	расслабление сокращений, вызванных BaCl ₂ (до — ‰ угнетения эффекта)		
	$1 \cdot 10^{-14} - 75$ $1 \cdot 10^{-13} - 100$	$1 \cdot 10^{-10} - 50$ $1 \cdot 10^{-9} - 100$	50 (в течение 30 минут)	Не расслабляет спазм
	$1 \cdot 10^{-12} - 50$	$1 \cdot 10^{-8} - 0$	27	Усиливает спазм
	$1 \cdot 10^{-12} - 50$	$1 \cdot 10^{-8} - 0$	100 (в течение 15 минут)	Расслабляет спазм, предупреждает развитие спазма от 2 спастических доз прозерина
	$1 \cdot 10^{-12} - 75$	$1 \cdot 10^{-8} - 0$	34—50	0,2 мк/кг расслабляет спазм полностью. В одном опыте предупреждает спазм от 20 спастических доз прозерина
	$1 \cdot 10^{-12} - 75$	$1 \cdot 10^{-8} - 100$	0	Сам вызывает спазм

ма избыток вновь уменьшается. Для полного расслабления мышц грудной клетки и устранения естественного дыхания кошкам вводился дитилин. Спазм бронхов вызывался прозеринном, вводимым внутривенно в дозе 0,1—0,2 мг/кг. Исследуемые вещества так же вводились внутривенно на высоте развившегося спазма бронхов. Если испытуемый препарат снимал спазм, прозерин вводился повторно в возрастающих спастиче-

Таблица 2

Йодметилаты

$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{R} - \text{CH} \quad \text{N} - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \end{array} $	Опыты на отрезке изолированной кишки кошки		Угнетение гипогензигного действия ацетилхолина в %. Доза препаратов 0,2 мг/кг	Влияние на прозериновый бронхоспазм. Доза препаратов 0,2 мг/кг
	расслабление ацетилхолинового сокращения (до за — % угнетения эффекта)	расслабление сокращений, вызванных BaCl ₂ (до за — % угнетения эффекта)		
	$1 \cdot 10^{-14}$ почти 100	$1 \cdot 10^{-10}$ —100	90	Расслабляет спазм полностью, не предупреждает
	$1 \cdot 10^{-14}$ —100 $1 \cdot 10^{-15}$ — почти 100	$1 \cdot 10^{-10}$ —0 $1 \cdot 10^{-8}$ — —75—100	100 (на 25 минут)	Расслабляет спазм полностью. Предупреждает развитие спазма от 13 спастических доз
	$1 \cdot 10^{-13}$ —75 $1 \cdot 10^{-12}$ —100	$1 \cdot 10^{-10}$ —0 $1 \cdot 10^{-9}$ —50	100 (на 10 минут)	Сам вызывает спазм
	$1 \cdot 10^{-13}$ —65 $1 \cdot 10^{-12}$ —100	$1 \cdot 10^{-10}$ — 25—50 $1 \cdot 10^{-9}$ —75	85	Уменьшает спазм. Предупреждает развитие спазма от 10—20 доз прозерина
	$1 \cdot 10^{-14}$ —85 $1 \cdot 10^{-13}$ —100	$1 \cdot 10^{-10}$ —0 $1 \cdot 10^{-9}$ —50	75—100 (в течение 30 минут)	Уменьшает спазм, не предупреждает

ских дозах, с целью выявить способность препарата предупреждать развитие спазма.

По существующим представлениям [3] в основе прозеринового спазма бронхов лежит стабилизация ацетилхолина в периферическом аппарате блуждающих нервов, т. е. в ганглионарных, а может быть также в мионевральных синапсах. Не исключено также прямое никотиноподобное, возбуждающее действие прозерина на ганглии блуждающего нерва.

Однако, как отмечают Успенская и Магазанник, при сохранных блуждающих нервах главное значение в механизме спастического действия прозерина имеет стабилизация ацетилхолина.

Влияние на прозеринный бронхоспазм изучено у 10 препаратов, у которых при предварительном исследовании было выявлено отчетливое М-холинолитическое действие (см. предыдущее сообщение и табл. 1, 2). Препараты сравнивались в дозах 0,5 мг/кг (хлоргидраты) и 0,2 мг/кг (йодметилаты).

Наблюдения показали, что часть исследованных эфиров тропинз расслабляет или снимает полностью спазм бронхов, вызываемый прозеринном, другие не оказывают действия. Некоторые соединения сами вызывают спазм или усиливают его (табл. 1, 2).

В ряду соединений, оказывающих бронхоспазмолитическое действие, наиболее активными оказались йодметилаты тропиновых эфиров фенил-циклопентанкарбоновой и дифенил-метилуксусной кислот и хлоргидрат тропинового эфира фенил-пропилуксусной кислоты.

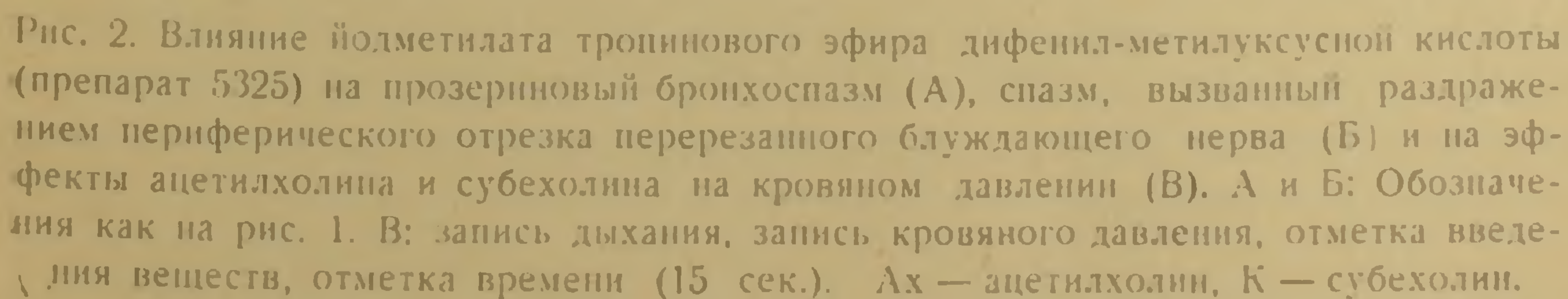
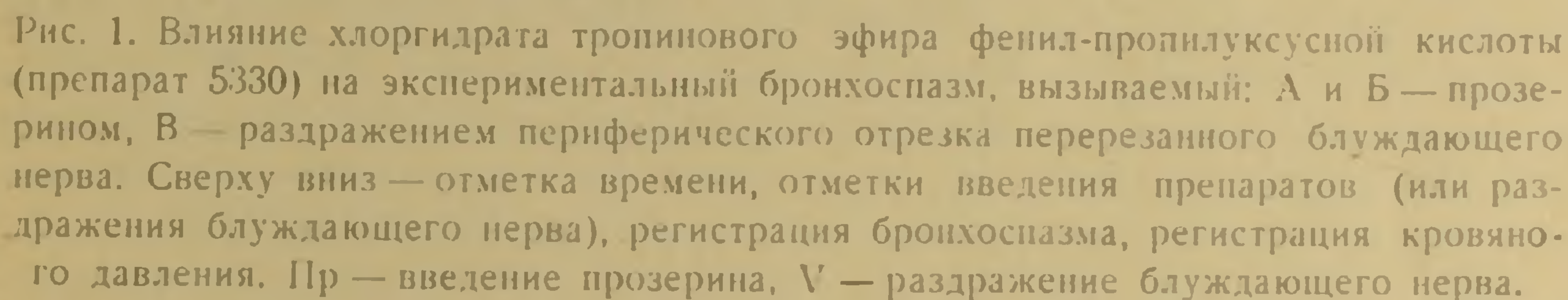
Йодметилат фенил-циклопентанкарбоновой кислоты, введенный в дозе 0,2 мг/кг, приводил к полному расслаблению уже развившегося прозеринного спазма бронхов. Однако при повторном введении прозерина препарат не препятствовал развитию спазма.

После введения хлоргидрата тропинового эфира фенил-пропилуксусной кислоты в дозе 0,2 мг/кг наблюдалось постепенное расслабление суженных бронхов (рис. 1А). В одном опыте последующие введения прозерина в 3, 6, 10 и 20-кратных спастических дозах не вызывали спазма. Повторно спазм в этом опыте был получен через час введением прозерина в дозе, превышающей спастическую в 50 раз (5 мг/кг). Развившийся спазм был прерван введением препарата в дозе 0,5 мг/кг (рис. 1Б). К сожалению, при повторении опытов оказалось, что эффекты тропинового эфира фенил-пропилуксусной кислоты плохо воспроизводимы.

Йодметилат тропинового эфира дифенил-метилуксусной кислоты препятствовал дальнейшему развитию прозеринного спазма при введении в дозах 0,01—0,025 мг/кг. С увеличением дозы препарата до 0,05 мг/кг усиливалось его спазмолитическое действие. В этой дозе он вдвое уменьшал интенсивность спазма и препятствовал его развитию при последующем введении 5 и 10 спастических доз прозерина (рис. 2А). Сильное спазмолитическое действие наблюдалось при введении препарата по 0,2 мг/кг. В этой дозе он предупреждает действие 13 спастических доз прозерина.

Следующим этапом исследования было определение способности наиболее активных соединений, а именно хлоргидрата тропинового эфира фенил-пропилуксусной кислоты и йодметилата тропинового эфира дифенил-метилуксусной кислоты на спазм бронхов, вызываемый раздражением периферического отрезка перерезанного блуждающего нерва.

Тонус бронхов регистрировался у кошек описанным выше методом. Дополнительно записывалось кровяное давление в сонной артерии. Блуждающий нерв раздражался на шею электрическим током. Источником тока служил генератор прямоугольных импульсов. Применялись: ча-



стота импульсов—30—35 герц, напряжение—20—30 вольт в амплитудном значении, продолжительность каждого импульса—0,1 м. сек. Раздражение наносилось 1 раз каждые 5—10 мин. Предварительно, для усиления и стабилизации эффектов блуждающего нерва, животным вводился прозерин в дозе, еще не вызывающей спазма.

В результате наблюдений было отмечено, что оба исследуемых препарата противодействуют спазмам, вызываемым раздражением блуждающего нерва.

Хлоргидрат тропинового эфира фенил-пропилуксусной кислоты, введенный в дозе 0,5 мг/кг, почти полностью предупреждает в течение 1 ч. эффект, вызываемый раздражением блуждающего нерва (рис. 1В).

Йодметилат тропинового эфира дифенил-метилуксусной кислоты полностью снимает действие блуждающего нерва в течение 1 ч. в дозе 0,1 мг/кг (рис. 2Б).

Таким образом, хлоргидрат тропинового эфира фенил-пропилуксусной кислоты и йодметилат тропинового эфира дифенил-метилуксусной кислоты предупреждают спазм бронхов, вызываемый как прозеринном, так и раздражением блуждающего нерва. Бронхоспазмолитическое действие препаратов проявляется при тех же дозах, которые угнетают гипотензивное действие ацетилхолина (напр., рис. 2В). Это наблюдение говорит в пользу того, что действие препаратов в основном обусловлено их влиянием на М-холинорецепторы бронхиальных мышц. Блокируя передачу импульсов к исполнительным органам, вещества временно устраняют влияние блуждающих нервов на бронхи. Однако спазмолитическое действие изучаемых эфиров, очевидно, в какой-то степени обусловлено также их папавериноподобными свойствами, выявленными в опытах с $BaCl_2$ (табл. 1, 2).

Наблюдения показывают, что бронхоспазмолитическое действие йодметилата дифенил-метилуксусной кислоты наиболее отчетливое и воспроизводимое. Как отмечено, выраженный эффект этого препарата можно наблюдать при введении его в дозах 0,05—0,2 мг/кг, т. е. в тех же дозах, в которых оказывают спазмолитическое действие йодметилаты пентафена, дифазина и арпенала [2]; действие атропина наблюдается в несколько меньших дозах (0,03). По данным Успенской, йодметилаты пентафена, дифазина и арпенала, введенные кошкам по 3 мг/кг, защищают животное от 36, 22 и 34 смертельных доз прозерина соответственно. Йодметилат тропинового эфира дифенил-пропилуксусной кислоты в дозе 0,2 мг/кг предупреждает действие прозерина, вводимого в дозах, превышающих спастическую в 13 раз. Профилактический эффект атропина наблюдается в меньших дозах: 0,07 мг/кг противодействуют 39—40 смертельным дозам прозерина. Следует отметить, что исследуемый нами препарат по механизму действия отличается от пентафена, дифазина и арпенала, спазмолитический эффект которых в основном обусловлен их ганглиолитическим действием. По механизму действия препарат очевидно ближе к атропину.

В ы в о д ы

1. Изучение бронхоспазмолитического действия 10 сложных эфиров тропина позволило выявить соединения, расслабляющие в малых дозах сокращения бронхов, вызванные прозеринном.

2. Отчетливое спазмолитическое действие отмечено у йодметилата тропинового эфира дифенил-метилуксусной кислоты. Препарат в дозах 0.05—0,2 мг/кг расслабляет вызванный прозеринном спазм бронхов. Он обладает также профилактическим действием: в дозе 0,2 мг/кг предупреждает развитие спазма при последующих введениях прозерина в дозах, превышающих спастическую в 13 раз.

3. Йодметилат тропинового эфира дифенил-метилуксусной кислоты в дозе 0,1 мг/кг препятствует спазму бронхов, наблюдаемому при раздражении блуждающих нервов. Бронхоспазмолитические эффекты препарата, по-видимому, обусловлены его М-холинолитическим и папавериноподобным действием.

Сектор фармакологии и биохимии животных
Института тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 31.VII 1962 г.

Խ. Ռ. ՍԱՅՐԱԶԲԵՎՅԱՆ, Ռ. Ս. ՍՈՒՔԻԱՍՅԱՆ, Ռ. Դ. ՓԱՐՍԱԴԱՆՅԱՆ

ԱՏՐՈՊԻՆԻ ՈՐՈՇ ԱԾԱՆՅՅԱԿՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ԲՐՈՆԽՈՍՊԱԶՄԻ ՎԵՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Տրոպինի 10 էսթերների բրոնխոսպազմոլիտիկ հատկությունների ուսումնասիրությունը թույլ տվեց այդ շարքում հայտնաբերել նյութեր, որոնց փոքր դոզաները թուլացնում են բրոնխների պրոզերինով առաջացված կծկումները: Դիֆենիլ-մեթիլ քաղախաթթվի տրոպինային էսթերի յոդմեթիլատն օժտված է բացահայտ սպազմոլիտիկ ազդեցությամբ: Այս պրեպարատը 0,05—0,2 մգ/կգ դոզայի դեպքում թուլացնում է բրոնխների պրոզերինով առաջացված սպազմը: Պրեպարատն ունի նաև կանխող ազդեցություն. 0,2 մգ/կգ դոզայի դեպքում նա կանխում է սպազմի զարգացումը պրոզերինի այնպիսի բանակի ներարկումից, որը 13 անգամ գերազանցում է սպաստիկ դոզան:

Դիֆենիլ-մեթիլ քաղախաթթվի տրոպինային էսթերի յոդմեթիլատը (0,1 մգ/կգ) կանխում է նաև բրոնխների թափառող ներվի պերիֆերիկ հատվածի զրգուման միջոցով առաջացված սպազմը: Պրեպարատների բրոնխոսպազմոլիտիկ ազդեցությունը, ըստ երևույթին, պայմանավորված է նրանց մուսկարինոլիտիկ հատկություններով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Турпачев Т. М. Физиологический журнал СССР, 39, (6), 732, 1953.
2. Успенская Е. П. В кн. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ». Ленинград, стр. 219, 1957.
3. Успенская Е. П., Магазанник Л. Г. В кн. «Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ». Ленинград, стр. 214, 1957.