

В. М. САМВЕЛЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
 ДИЭТИЛАМИНОПРОПИЛОВОГО ЭФИРА
 ДИФЕНИЛИЗОПРОПОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

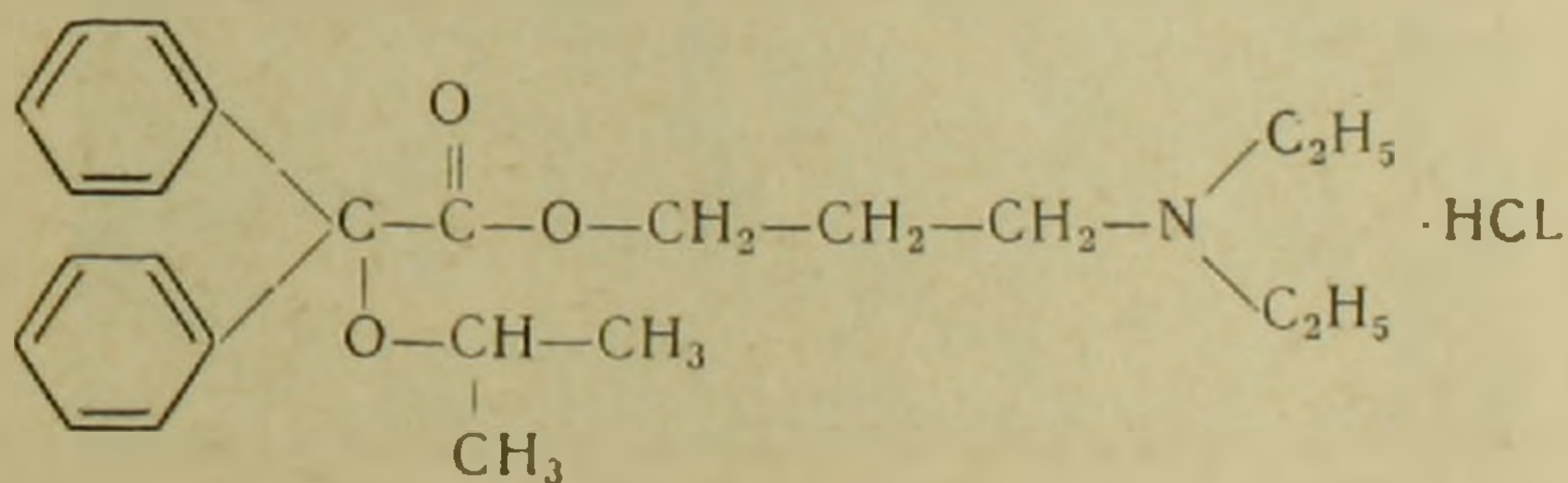
В предварительном сообщении отмечалась высокая холинолитическая активность соединений из группы алкокси производных дифенилуксусной кислоты [4, 6].

Было отмечено, что благодаря вариациям алкокси радикала у основного углерода можно добиться избирательного действия на «М» и «Н» холинорецепторы центральной и периферической нервной системы.

Исследования показали, что введение изопропокси радикала приводит к резкому возрастанию мускаринолитической активности (препарат 7351).

Очевидно, благодаря выраженной мускаринолитической активности этот препарат обладает выраженным антиаритмическим действием при экспериментальных аритмиях, вызванных электрическим раздражением, аконитином и хлористым кальцием [5].

В настоящей работе представлены данные по фармакологическому исследованию наиболее активного соединения этого ряда—хлористоводородной соли диэтиламинопропилового эфира дифенилизопропоксиуксусной кислоты—препарата 7351.



Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, на вкус горький, после стерилизации сохраняет активность. Температура плавления 140—142°.

Действие препарата 7351 на «М» холинореактивные структуры

Действие препарата на «М» холинорецепторы сосудов и сердца изучалось на наркотизированных кошках (дориго). Показателем возбуждения «М» холинорецепторов служила депрессорная реакция на введение ацетилхолина (0,2—1 γ/кг). Было установлено, что препарат 7351 в дозе 0,1 мг/кг вызывает уменьшение, а в дозе 0,3—0,5 мг/кг полное снятие ацетилхолинового депрессорного эффекта (рис. 1).

Определялось влияние препарата на слюноотечение, вызываемое введением карбохолина кроликам в дозе 0,03 мг/кг (методика описана—[1]).

Препарат 7351 в дозе 0,1 мг/кг, введенный за 5 мин. до карбохолина, почти полностью предупреждает обильное слюноотечение.

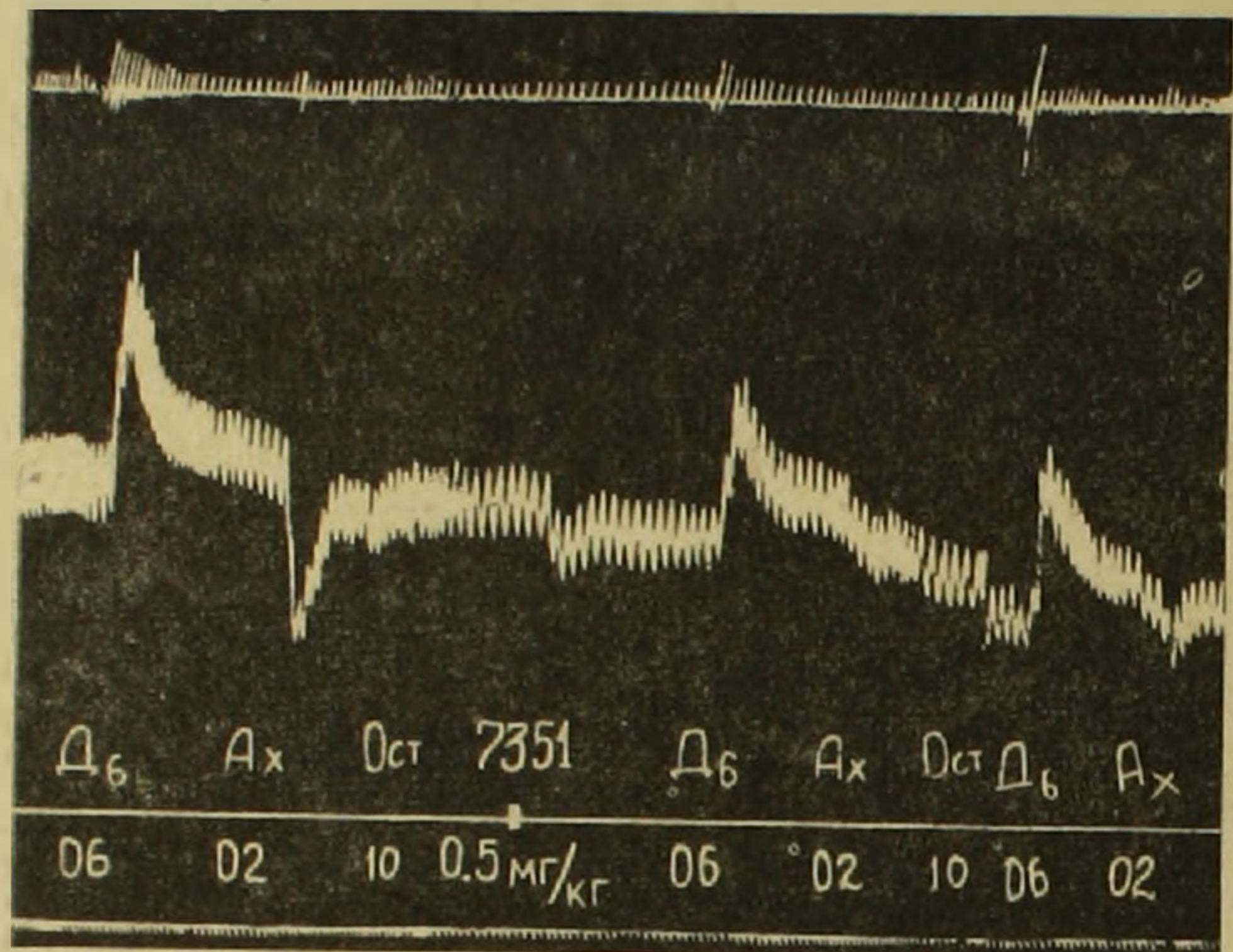


Рис. 1. Кровяное давление наркотизированной кошки. Влияние препарата 7351 на депрессорный эффект ацетилхолина и прессорный эффект субехолина (D_6)

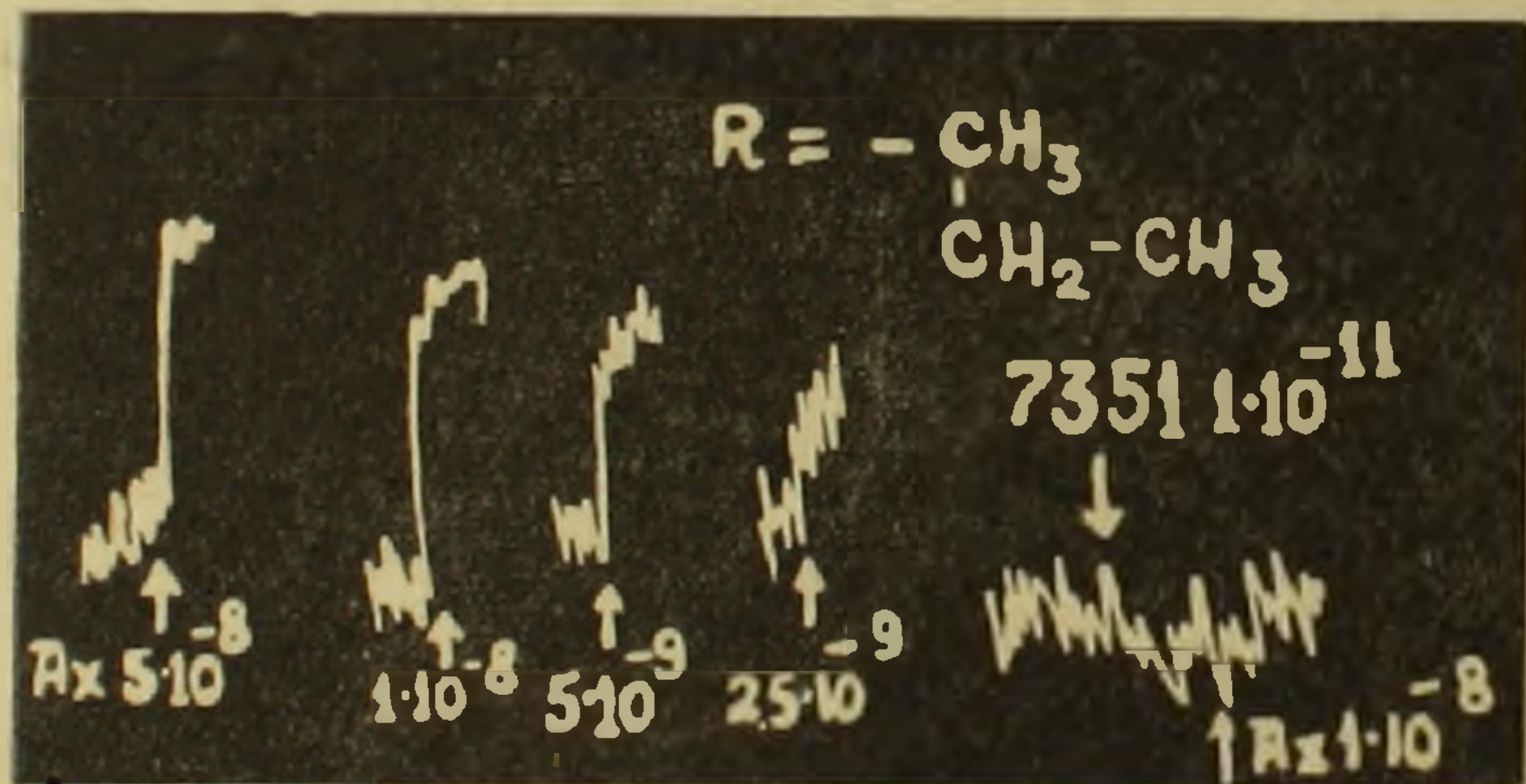


Рис. 2. Изолированная кишка кошки. Действие препарата 7351 на ацетилхолиновую контрактуру

На изолированном кишечнике кошки изучалось действие препарата 7351 на ацетилхолиновую и бариевую контрактуру. Было обнаружено, что начиная с концентрации $1 \cdot 10^{-11}$ препарат снижает оба вида контрактур. В концентрации $1 \cdot 10^{-12}$ ацетилхолиновая контрактура снижается на 75, а в концентрации $1 \cdot 10^{-11}$ и $5 \cdot 10^{-11}$ на 100% (рис. 2). Бариевая контрактура кишки снимается на 75% от концентрации препарата $1 \cdot 10^{-11}$.

На изолированном сердце лягушки изучалось действие препарата на отрицательный инотропный эффект ацетилхолина. Препарат 7351 в концентрации $1 \cdot 10^{-10}$ и $1 \cdot 10^{-9}$ заметно уменьшал угнетающее действие ацетилхолина (рис. 3).

Действие препарата на тонус бронхов изучалось на обездвиженных дитилином кошках по методу Турпаева [7]. Было установлено, что на фоне развившегося прозеринового бронхоспазма введение препарата 7351 в дозе 0,1—0,3 мг/кг приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, бронхоспазм снимается почти на 100%. Препарат эффективен также при бронхоспазме, вызванном раздражением периферического конца блуждающего нерва. В дозе 0,1 мг/кг полностью снимается бронхоспазм, вызванный раздражением блуждающего нерва.

Центральное „М“ холинолитическое действие определялось на кроликах и мышах. Возбуждение центральных мускариночувствительных рецепторов вызывалось ареколином в дозе 1 мг/кг (внутривенно кроликам) и 25 мг/кг (подкожно мышам).

Судороги оценивались по трехбалльной системе [2]. В наших опытах введение ареколина кроликам в большинстве случаев вызывало не только сильные судороги, но и гибель животных, поэтому в оценку противосудорожной активности мы ввели и четвертый балл — смертельные судороги.

Из данных табл. 1 становится очевидным, что препарат 7351 уже в дозе 0,1 мг/кг резко снижает длительность и интенсивность ареколиновых судорог и полностью предохраняет животных от гибели. В дозе 0,2—0,5 мг/кг препарат почти полностью предохраняет животных от действия ареколина. Препарат в дозе 2—3 мг/кг полностью предупреждает ареколиновый тремор у белых мышей.

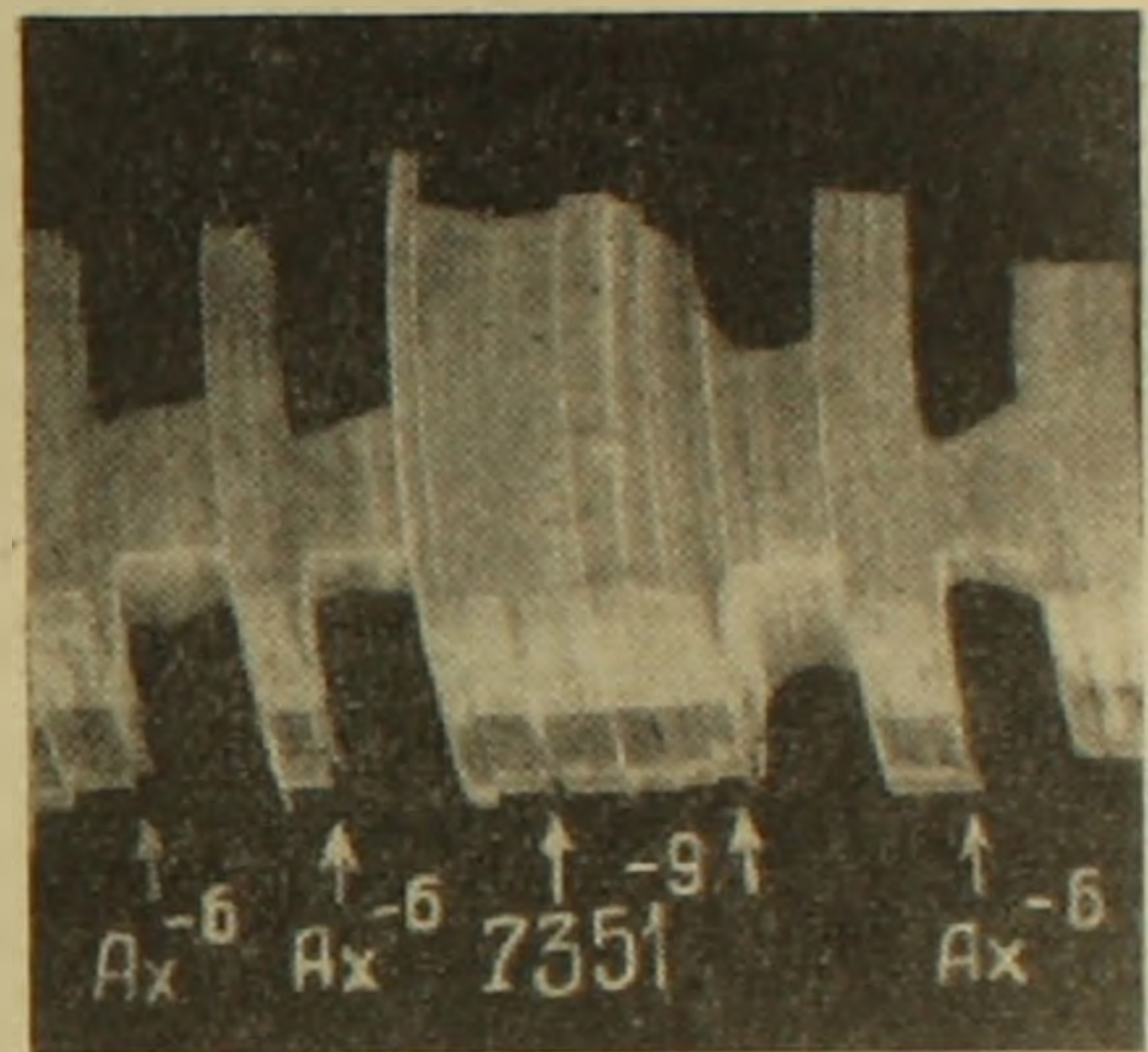


Рис. 3. Изолированное сердце лягушки. Действие препарата 7351 на отрицательный инотропный эффект ацетилхолина

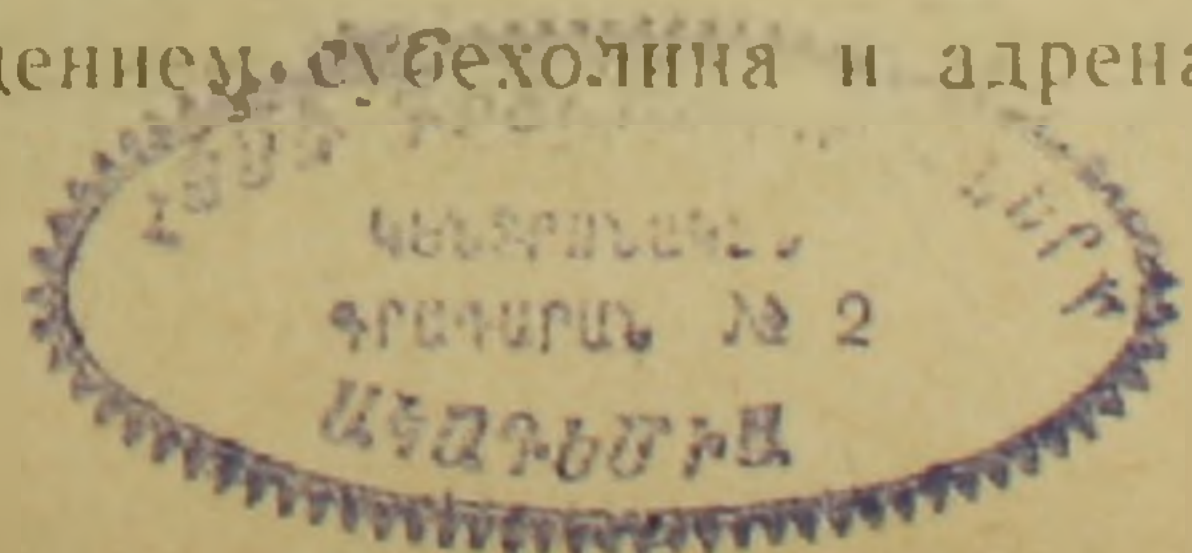
Таблица 1

Определение противосудорожной активности на кроликах

Препарат	Доза в мг/кг п/к	Количество животных	Судороги в баллах					Средний балл
			0	1	2	3	4	
Ареколин	1	6	—	—	—	2	4	3,6
Препарат 7351	0,1	5	—	—	2	3	—	2,6
	0,2	5	2	3	—	—	—	0,6
	0,5	5	4	1	—	—	—	0,2

Влияние препарата 7351 на «Н» холинореактивные системы

Влияние препарата на ганглии и родственные им образования изучали на кошках под гексеналовым наркозом. О влиянии препарата на симпатические ганглии судили по изменению высоты сокращения третьего века кошки, вызванного раздражением постганглионарного волокна симпатического нерва, внутривенным введением субхолина и адреналина.



Было установлено, что в дозах 1—1,5 мг/кг препарат приводит к значительному уменьшению сокращения третьего века. Легче предупреждаются сокращения века от субехолина, несколько труднее от электрического раздражения. На сокращение третьего века, вызванное адреналином, препарат 7351 в дозах 1—3 мг/кг не оказывал заметного влияния. Следовательно, изменение тонуса третьего века связано с его блокирующим действием на верхний шейный симпатический ганглий.

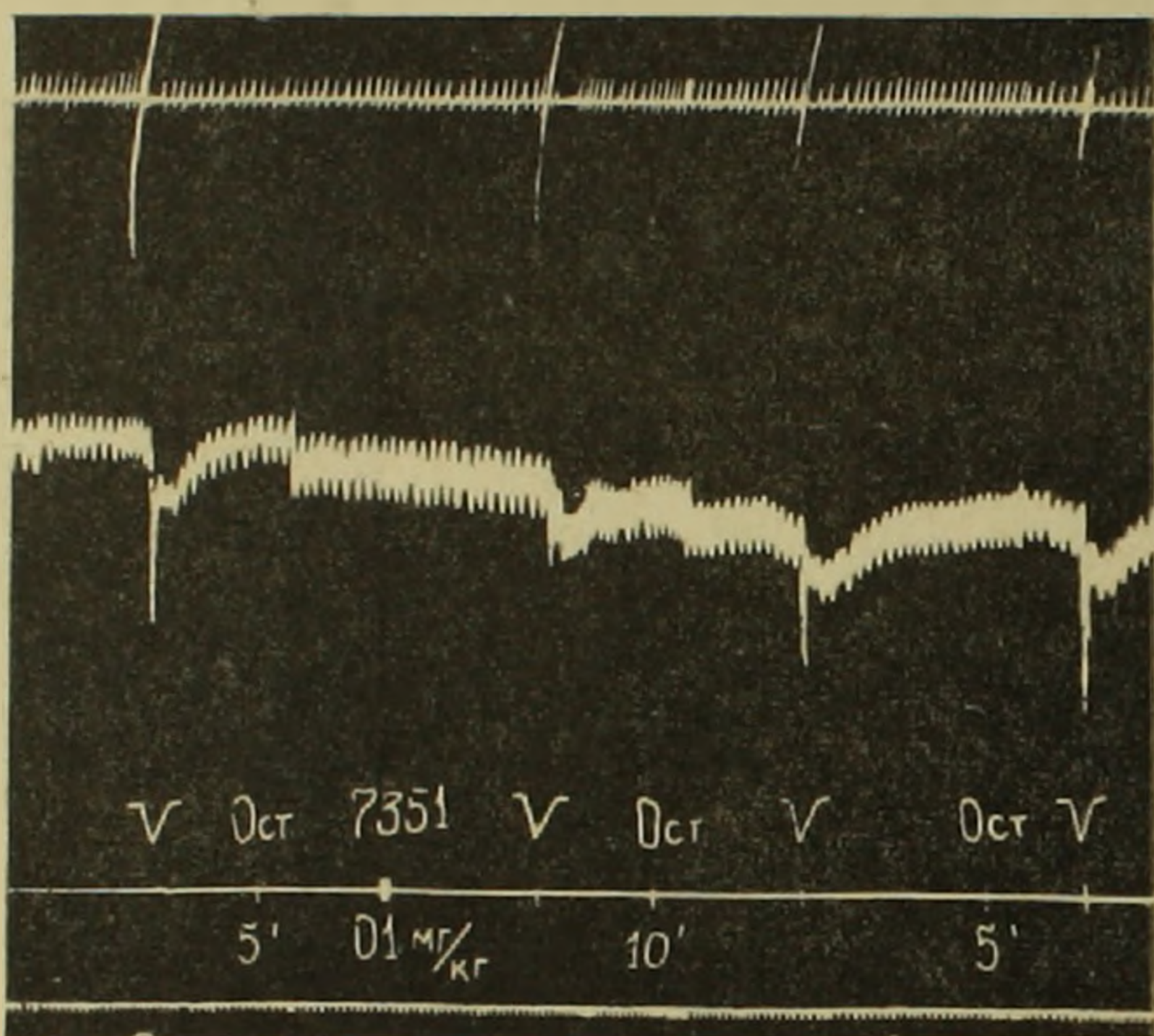


Рис. 4. Кровяное давление наркотизированной кошки. Влияние препарата 7351 на гипотензивный эффект, вызванный электрическим раздражением блуждающего нерва

На наркотизированных кошках изучалось действие препарата на никотиновые холинорецепторы каротидных клубочков, мозгового слоя надпочечников и сосудов при внутривенном введении субехолина (Д₆), вызывающего возбуждение последних. Было установлено, что начиная с дозы 0,1—0,3 мг/кг препарат вызывал некоторое увеличение субехолиновой реакции, что, по-видимому, обусловлено более сильной блокадой мускариночувствительных холинорецепторов. В дозе 0,5—1 мг/кг субехолиновая реакция уменьшается, т. к. наступает угнетение и никотиночувствительных рецепторов (рис. 1).

Действие на парасимпатические ганглии сердца изучалось на наркотизированных (дорино) кошках. Определялось действие препарата 7351 на депрессорный эффект, вызванный раздражением импульсным током периферического конца блуждающего нерва. Было установлено, что начиная от дозы 0,05 мг/кг препарат уменьшал гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва, а в дозе 0,1 мг/кг снимал полностью (рис. 4).

На наркотизированных кошках изучалось действие препарата на сокращение икроножной мышцы, вызванное электрическим раздражением периферического конца седалищного нерва. Было установлено, что

препарат в дозе 5 мг/кг несколько уменьшает высоту сокращений икроножной мышцы, т. е. проявлял определенный курареподобный эффект.

Центральное никотинолитическое действие изучалось на белых мышях и кроликах. Судороги вызывались внутривенным введением никотин-основания в дозе 0,35 мг/кг (кролики) и 6 мг/кг (мыши).

В результате опытов было выяснено, что препарат в дозе 1 мг/кг, введенный за 10 мин. до никотина, снижает интенсивность судорог с 2,6 баллов до 1,2. В дозе 1,5 мг/кг препарат почти полностью предупреждает никотиновый тремор кроликов. На белых мышях препарат даже в субтоксических дозах не предупреждал развития никотиновых судорог.

О действии препарата на центральную нервную систему судили по его влиянию на снотворный эффект нембутала, на течение коразоловых, стрихнинных судорог.

Опыты проводились на 60 белых мышях. Препарат вводился подкожно в дозах 5 и 10 мг/кг за 10 мин. до внутрибрюшинного введения нембутала в дозе 40 мг/кг. В этой дозе сам нембутал вызывает сон, длительностью $12,8 \pm 3,86$ мин. При предварительном введении препарата в дозе 10 мг/кг нембутал вызывает сон, который длился $42,8 \pm 9,45$ мин. (разница статистически достоверна). На течение стрихнинных, коразоловых судорог препарат не влияет.

Влияние препарата на коронарные сосуды определялось в острых опытах на наркотизированных кошках (методика описана Н. В. Каверинной [3]).

Было обнаружено, что в дозе 1—1,5 мг/кг препарат вызывал расширение коронарных сосудов и увеличение объемной скорости оттока крови из коронарного синуса.

Местноанестезирующее действие. Концевая анестезия изучалась на роговице глаза кролика, проводниковая—на седалищном нерве декапированной лягушки. В результате опытов было выяснено, что препарат в 0,25% растворе вызывает значительную проводниковую анестезию, наступающую через 8—10 мин. (после приложения препарата к седалищному нерву), длительностью 35—40 мин. Значительная концевая анестезия наступает от 0,5% раствора препарата (400 единиц Ренье).

Токсичность. На белых мышях при внутрибрюшинном введении определялись максимально переносимые дозы (МТД) и $L D_{50}$. Было выяснено, что МТД для 7351 составляет 50 мг/кг, а $L D_{50}$ —66,1 мг/кг.

У кроликов при внутривенном введении препарата в дозе 5 мг/кг развиваются кратковременные судороги, вялость и расползание конечностей. Все явления проходят в течение 10 мин. Доза 7 мг/кг в большинстве опытов вызывает гибель животных.

В ы в о д ы

Диэтиламинопропиловый эфир дифенилизопропоксуксусной кислоты (7351) обладает выраженным холинолитическим действием. Препарат

рат оказывает сильное мускаринолитическое действие на холинорецепторы периферической и центральной нервной системы.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 25.III 1963 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

**ԴԻՖԵՆԻԼԻՉՈՊՐՈՊՈՔՍԻ ՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆՈՊՐՈՊԻԼ
ԷՍԹԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նախորդ հոդվածներում նշված էին դիֆենիլալոքսի քաղախաթթվի ածանցյալների բարձր խոլինոլիթիկ հատկությունները (Ա. Լ. Մնջոյան, Վ. Մ. Սամվելյան [4, 5]), հատկապես նրանց իզոպրոպոքսի ածանցյալի բարձր հակառիթմիկ ակտիվությունը:

Տվյալ հոդվածում տրված է իզոպրոպոքսի ածանցյալի (պրեպարատ № 7351) ֆարմակոլոգիական բնութագիրը: № 7351 պրեպարատը թե՛ նարկոտիզացիայի ենթարկված կենդանիների, թե՛ անջատված օրգանների վրա ցուցաբերում է բարձր մուսկարինոլիտիկ (թե՛ պերիֆերիկ, թե՛ կենտրոնական) նյարդային համակարգության խոլինոեցեպտորների վրա) ակտիվություն:

Նիկոտինոլիթիկ հատկությունները ավելի թույլ են արտահայտված:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гаврилюк А. А. Фармакол. и токсикол., 4, 1960.
2. Зеймаль Э. В. Бюллетень экспер. биол. и мед., т. 39, 1, 1960.
3. Каверина Н. В. Фармакол. и токсикология, т. 21, 1, 1958.
4. Мнджоян А. Л. и Самвелян В. М. Арпенал и опыт его клинического применения. Ереван, 1964.
5. Мнджоян А. Л., Самвелян В. М. Тезисы докладов Всесоюз. конф. фармакологов, Москва, 1963.
6. Самвелян В. М. Известия АН Армянской ССР (биол. науки), т. XVI, 2, 1963.
7. Турпаев Т. М. Физиолог. журнал СССР, т. 39, 6, 1953.