

А. Л. МНДЖОЯН, М. Г. АМАДЯН

ВЛИЯНИЕ ЭТПЕНАЛА, ЦИПЕНАМА, ПЕНТАФЕНА И ИХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АНАЛОГОВ НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ МОЗГА И СЕРДЦА КРЫС*

В первом сообщении [10] было показано, что эзерин и прозерин при внутрибрюшинном введении оказывают сходное по своему характеру избирательное тормозящее действие на активность холинэстераз (ХЭ) в коре больших полушарий, зрительных буграх, гипоталамусе и в продолговатом мозгу крыс. Прозерин в отличие от эзерина в опытах *in vivo* и *in vitro* угнетает активность ХЭ миокарда в большей степени, чем в мозговой ткани.

Задачей настоящего исследования явилось изучение в опытах *in vivo* и *in vitro* влияния холинолитических средств (этпенала, ципенама, пентафена и их четвертичных аналогов) на активность ХЭ в различных отделах мозга и сердца крыс и сравнение их действия с действием эзерина и прозерина.

Этпенал и ципенам синтезированы [7, 8, 9] и фармакологически изучены [1, 2, 12, 13] в Институте тонкой органической химии АН АрмССР.

Этпенал—хлоргидрат диэтиламинопропилового эфира дифенилэтоксисукусной кислоты; ципенам—хлоргидрат диэтиламинопропилового эфира фенилциклопентанкарбоновой кислоты; пентафен—хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира фенилциклопентанкарбоновой кислоты.

В литературе мы не нашли сведений о действии вышеуказанных препаратов на активность ХЭ миокарда и нервной ткани. Вместе с тем в ней имеются указания на то, что холинолитики обладают способностью подавлять активность ХЭ мозга и других органов [11, 15, 18].

Материал и методика. Как и в предыдущей работе, активность суммарной ХЭ определялась в отделах мозга, входящих в состав кожно-двигательного анализатора крыс, в гипоталамусе, а также в миокарде желудочков колориметрическим методом Хестрина [17] в модификации Бонтинга [16].

Опыты проводились на 354 белых крысах обоего пола весом 180—250 г.

Исследуемые вещества вводились внутрибрюшинно в дозах: этпе-

нал, пентафен—10 мг/кг, ципенам—30 мг/кг, их йодметилаты в эквимольных концентрациях — соответственно 13 и 39 мг/кг. После введения указанных препаратов у крыс наблюдалось учащение дыхания и сердечных сокращений.

Крыс забивали декапитацией через 15, 30, 45, 60, 90 мин и через 2, 3, 24 час. после введения препаратов. В каждой серии поставлено по 5—6 опытов.

Активность ХЭ в опытных пробах выражали в процентах торможения ее по сравнению с уровнем активности в контрольных пробах, принятых за 100%.

Результаты опытов и их обсуждение. Как видно из табл. 1 и рис. 1, хлоргидрат этпенала в дозе 10 мг/кг угнетает активность ХЭ в исследуемых отделах мозга и сердца крыс лишь через 30-минутный латент-

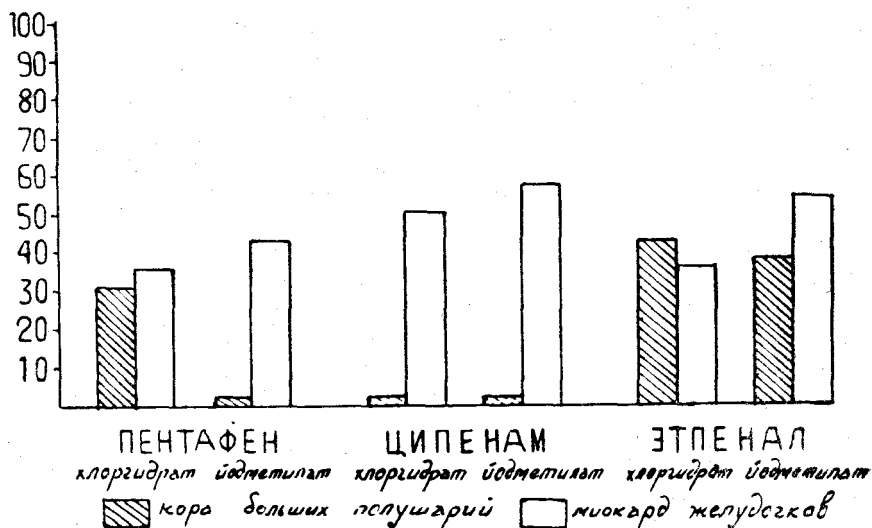


Рис. 1. Влияние пентафена, ципенама, этпенала и их четвертичных аналогов на активность холинэстераз в различных отделах мозга и сердца крыс через 45 мин после внутрибрюшинного введения. По оси абсцисс—влияние различных препаратов на активность ХЭ в коре больших полушарий и в миокарде желудочков; по оси ординат—процент торможения активности ХЭ.

ный период. Тормозящий эффект достигает максимума через 45 мин после введения, ослабляется через 60 мин, а через 2 часа активность фермента полностью восстанавливается. Наибольшее торможение активности ХЭ через 45 мин после введения наблюдается в корковом конце кожно-двигательного анализатора (43%) и в миокарде желудочков (36%). В зрительных буграх и в гипоталамусе степень торможения активности фермента меньше (28%), а в продолговатом мозгу еще меньше (24%).

Йодметилат этпенала (табл. 1) в дозе, эквимольной третичному аналогу (13 мг/кг), тормозит активность ХЭ в исследуемых отделах мозга и сердца крыс также через 30-минутный латентный период. Продолжительность его действия почти такая же, как и в случае с его тре-

Таблица 1

Влияние хлоргидрата и йодметилата этпенала на активность ХЭ в различных отделах мозга и сердца крыс в разные сроки после внутрибрюшинного введения ($M \pm m$)

Время умерщвления животного после введения препарата, мин и час.	Хлоргидрат этпенала 10 мг/кг					Йодметилат этпенала 13 мг/кг				
	кора больших полушарий	зрительный бугор	гипоталамус	продолговатый мозг	миокард желудочков	кора больших полушарий	зрительный бугор	гипоталамус	продолговатый мозг	миокард желудочков
15 мин	$5 \pm 1,3$	$0 \pm 1,7$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,0$	$0 \pm 1,6$	$0 \pm 1,3$	$3 \pm 1,5$	$0 \pm 1,0$	$0 \pm 1,4$	$4 \pm 1,5$
30 мин	$0 \pm 2,0$	$0 \pm 1,5$	$0 \pm 1,5$	$3 \pm 1,1$	$0 \pm 1,3$	$5 \pm 1,7$	$0 \pm 1,6$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,7$	$0 \pm 1,4$
45 мин	$43 \pm 0,7$	$28 \pm 0,5$	$28 \pm 1,2$	$24 \pm 0,9$	$36 \pm 0,7$	$38 \pm 0,7$	$25 \pm 1,1$	$28 \pm 1,1$	$24 \pm 0,6$	$54 \pm 1,9$
60 мин	$38 \pm 0,5$	$30 \pm 0,9$	$28 \pm 0,8$	$19 \pm 0,6$	$32 \pm 0,6$	$33 \pm 0,7$	$28 \pm 1,0$	$26 \pm 0,9$	$21 \pm 0,6$	$57 \pm 1,9$
90 мин	$33 \pm 0,9$	$25 \pm 1,0$	$23 \pm 0,9$	$21 \pm 0,5$	$29 \pm 1,0$	$29 \pm 1,0$	$23 \pm 0,7$	$18 \pm 0,5$	$18 \pm 0,7$	$36 \pm 0,7$
2 часа	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,7$	$0 \pm 0,9$	$4 \pm 1,2$	$0 \pm 1,5$	$5 \pm 2,1$	$0 \pm 1,6$	$3 \pm 1,7$	$0 \pm 1,4$

М—средние величины торможения активности ХЭ в ‰ к контролю

$P < 0,01$ (во всех случаях торможения)

тичным аналогом. В обоих случаях активность ХЭ в миокарде угнетается в большей степени, чем в мозгу. Таким образом, йодметилат этпенала, несмотря на наличие в его молекуле четвертичного атома азота, как и в случае с прозеринном [10], угнетает активность ХЭ в исследуемых отделах мозга.

Эти данные находятся в соответствии с литературными данными [14], согласно которым среди «четвертичных» ганглиолитиков установлено центральное действие (изменение биоэлектрической активности коры и подкорковых центров у кроликов и кошек).

В отношении латентного периода действия этпенала трудно сказать что-либо определенное. Возможно, антихолинэстеразный эффект оказывает не сам этпенал, а продукты его распада, появляющиеся в организме через определенный отрезок времени.

Хлоргидрат пентафена в дозе 10 мг/кг тормозит активность ХЭ мозга и сердца крыс через 15 мин после введения. Тормозящий эффект достигает своего максимума через 45 мин, ослабляется через 60 и 90 мин и исчезает в течение двух часов (табл. 2). Избирательность действия на активность ХЭ мозга почти такая же, как и в случае с хлоргидратом и йодметилатом этпенала. Под влиянием указанных препаратов активность ХЭ угнетается в большей степени в коре больших полушарий и вышележащих отделах мозга (в зрительных буграх и гипоталамусе), чем в продолговатом мозгу. Сходные результаты относительно избирательности действия антихолинэстеразных и холинолитических средств получены нами в предыдущих сообщениях [3, 4].

Йодметилат пентафена в дозе 13 мг/кг, в отличие от хлоргидрата пентафена, не влияет на активность ХЭ мозга, в то время как ХЭ миокарда при этом угнетается в большей степени и более продолжительно (больше трех часов) по сравнению с его третичным аналогом (табл. 2). Эти данные согласуются с литературными данными, по которым перевод третичного азота в четвертичный при йодметилировании пентафена резко ослабляет центральное действие [6].

Хлоргидрат ципенама (табл. 3) в дозе 30 мг/кг, несмотря на то, что содержит в своей молекуле третичный азот, в течение 24 час. не влияет на активность ХЭ мозга, в то время как ХЭ миокарда при этом угнетается в большей степени, чем в случае с хлоргидратом пентафена и этпенала.

Этот факт согласуется с литературными данными, согласно которым различия в проникновении через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) существуют не только между третичными и четвертичными холинолитиками, но и между отдельными третичными холинолитиками. Так, амизил проникает через ГЭБ приблизительно вдвое лучше, чем атропин [5].

Йодметилат ципенама при применении в дозе 39 мг/кг (табл. 3, рис. 1) так же, как и его третичный аналог, не влияет на активность ХЭ мозга. Что же касается сердечной мышцы, то под влиянием йодметилата этпенала активность фермента угнетается в большей степени по срав-

Таблица 2

Влияние хлоргидрата и йодметилата пентафена на активность ХЭ в различных отделах мозга и сердца крыс в разные сроки после внутрибрюшинного введения ($M \pm m$)

Время умерщвления животного после введения препарата, мин и час.	Хлоргидрат пентафена, 10 мг/кг					Йодметилат пентафена, 13 мг/кг				
	кора больших полушарий	зрительный бугор	гипоталамус	продолговатый мозг	миокард желудочков	кора больших полушарий	зрительный бугор	гипоталамус	продолговатый мозг	миокард желудочков
15 мин	$26 \pm 0,7$	$26 \pm 0,9$	$15 \pm 0,9$	$15 \pm 0,6$	$31 \pm 1,4$	$4 \pm 1,4$	$0 \pm 1,2$	$2 \pm 1,6$	$0 \pm 1,1$	$41 \pm 1,3$
30 мин	$26 \pm 0,6$	$26 \pm 1,2$	$19 \pm 0,9$	$13 \pm 0,5$	$36 \pm 1,0$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,2$	$2 \pm 1,1$	$2 \pm 0,7$	$50 \pm 1,7$
45 мин	$31 \pm 0,6$	$29 \pm 1,2$	$21 \pm 0,7$	$13 \pm 0,5$	$36 \pm 0,9$	$0 \pm 1,5$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 0,6$	$2 \pm 1,4$	$43 \pm 0,9$
60 мин	$26 \pm 0,7$	$19 \pm 0,8$	$19 \pm 0,6$	$11 \pm 0,4$	$31 \pm 1,4$	$4 \pm 1,6$	$2 \pm 1,7$	$0 \pm 1,6$	$0 \pm 1,1$	$38 \pm 1,5$
90 мин	$22 \pm 0,6$	$14 \pm 0,5$	$17 \pm 0,8$	$10 \pm 0,6$	$26 \pm 1,1$	$9 \pm 1,3$	$0 \pm 1,4$	$2 \pm 1,8$	$0 \pm 1,6$	$36 \pm 0,7$
2 часа	$4 \pm 1,1$	$0 \pm 1,0$	$0 \pm 1,7$	$2 \pm 1,1$	$0 \pm 1,7$	$0 \pm 1,5$	$0 \pm 1,7$	$0 \pm 1,4$	$4 \pm 1,4$	$33 \pm 1,2$
3 часа						$4 \pm 1,2$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 0,8$	$29 \pm 1,1$
24 часа						$9 \pm 1,9$	$0 \pm 1,1$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,4$	$2 \pm 1,0$

М—средние величины торможения активности ХЭ в % к контролю
 $P < 0,01$ (во всех случаях торможения)

Таблица 3

Влияние хлоргидрата и йодметилата ципенама на активность ХЭ в различных отделах мозга и сердца крыс в разные сроки после внутрибрюшинного введения ($M \pm m$)

Время умерщвления животного после введения препарата, мин и час.	Хлоргидрат ципенама, 30 мг/кг					Йодметилат ципенама, 39 мг/кг				
	кора больших полушарий	зрительный бугор	гипоталамус	продолговатый мозг	миокард желудочков	кора больших полушарий	зрительный бугор	гипоталамус	продолговатый мозг	миокард желудочков
15 мин	$0 \pm 1,7$	$3 \pm 1,0$	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 1,4$	$55 \pm 1,8$	$0 \pm 1,3$	$3 \pm 1,7$	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 1,6$	$68 \pm 1,7$
30 мин	$0 \pm 1,5$	$0 \pm 1,0$	$0 \pm 1,8$	$5 \pm 1,5$	$50 \pm 0,9$	$8 \pm 1,0$	$0 \pm 1,6$	$0 \pm 1,8$	$0 \pm 1,3$	$64 \pm 1,4$
45 мин	$0 \pm 1,4$	$3 \pm 1,4$	$0 \pm 1,2$	$7 \pm 1,4$	$50 \pm 1,2$	$0 \pm 1,8$	$3 \pm 1,5$	$0 \pm 1,6$	$0 \pm 1,7$	$57 \pm 1,5$
60 мин	$0 \pm 0,9$	$5 \pm 1,1$	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 1,8$	$46 \pm 1,3$	$4 \pm 1,6$	$0 \pm 1,6$	$0 \pm 1,5$	$0 \pm 1,4$	$59 \pm 1,6$
90 мин	$4 \pm 0,9$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 2,5$	$2 \pm 1,7$	$43 \pm 1,1^*$	$4 \pm 1,8$	$3 \pm 1,1$	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 1,7$	$50 \pm 1,3$
2 часа	$9 \pm 1,7$	$0 \pm 1,9$	$0 \pm 1,9$	$0 \pm 1,6$	$34 \pm 1,3$	$4 \pm 2,1$	$0 \pm 1,1$	$0 \pm 1,5$	$5 \pm 1,4$	$41 \pm 2,2$
3 часа	$0 \pm 1,7$	$3 \pm 1,8$	$0 \pm 1,3$	$2 \pm 1,5$	$27 \pm 0,7^*$	$0 \pm 1,2$	$3 \pm 2,1$	$0 \pm 0,9$	$2 \pm 1,5$	$39 \pm 1,5$
24 часа	$0 \pm 1,5$	$3 \pm 1,7$	$0 \pm 1,3$	$0 \pm 1,7$	$0 \pm 1,6$	$4 \pm 1,4$	$0 \pm 1,2$	$0 \pm 1,9$	$0 \pm 1,9$	$2 \pm 1,9$

M—средние величины торможения активности ХЭ в % к контролю

$P < 0,01$ (во всех случаях торможения)

* $P < 0,02$

нению с его третичным аналогом. В обоих случаях активность ХЭ миокарда в течение 24 час. восстанавливается до нормы.

В табл. 4 и на рис. 2 приведены данные, характеризующие влияние указанных препаратов в опытах *in vitro* на активность ХЭ зрительного бугра и миокарда желудочков.

Таблица 4
Влияние хлоргидрата и йодметилата этпенала, пентафена и ципенама в опытах *in vitro* на активность ХЭ мозга и сердца крыс ($M \pm m$)

Препарат	Концентрация	Зрительный бугор	Миокард желудочков
Хлоргидрат этпенала	$1 \cdot 10^{-4}$	$44 \pm 1,5$	$86 \pm 1,7$
	$1 \cdot 10^{-5}$	$2 \pm 1,7$	$7 \pm 2,7$
Йодметилат этпенала	$1 \cdot 10^{-4}$	$29 \pm 2,1$	$101 \pm 0,7$
	$1 \cdot 10^{-5}$	$20 \pm 1,1$	$46 \pm 1,8$
Хлоргидрат пентафена	$1 \cdot 10^{-5}$	$2 \pm 1,2$	$98 \pm 2,0$
	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \pm 0,9$	$41 \pm 1,7$
	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \pm 1,6$	$1 \pm 1,0$
Йодметилат пентафена	$1 \cdot 10^{-6}$	$2 \pm 1,7$	$79 \pm 1,4$
	$1 \cdot 10^{-7}$	$0 \pm 0,9$	$40 \pm 1,3$
Хлоргидрат ципенама	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \pm 1,4$	$77 \pm 1,4$
	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \pm 1,0$	$24 \pm 1,2$
Йодметилат ципенама	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \pm 1,6$	$98 \pm 1,4$
	$5 \cdot 10^{-7}$	$2 \pm 1,2$	$79 \pm 1,4$
	$1 \cdot 10^{-7}$	$2 \pm 1,3$	$22 \pm 0,7$

M—средние величины торможения активности ХЭ в % к контролю

$P < 0,01$ (во всех случаях торможения)

Хлоргидрат и йодметилат этпенала действуют только в больших концентрациях, $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-5}$. При этом наблюдается более выраженное угнетение активности ХЭ в миокарде по сравнению со зрительными буграми.

Хлоргидрат и йодметилат пентафена в опытах *in vitro* угнетают только активность ХЭ миокарда и в более слабых концентрациях, чем этпенал. Хлоргидрат и йодметилат ципенама в опытах *in vivo* и *in vitro* действуют также только на активность ХЭ миокарда желудочков. При этом активность фермента тормозится в более слабых концентрациях, ($1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-7}$), по сравнению с пентафеном и этпеналом.

Все исследованные нами препараты, содержащие в своей молекуле четвертичный атом азота, в опытах *in vivo* и *in vitro* угнетают активность ХЭ миокарда в большей степени, чем препараты, содержащие третичный азот.

Таким образом, из исследованных соединений с четвертичным атомом азота только прозерин и йодметилат этпенала угнетают активность

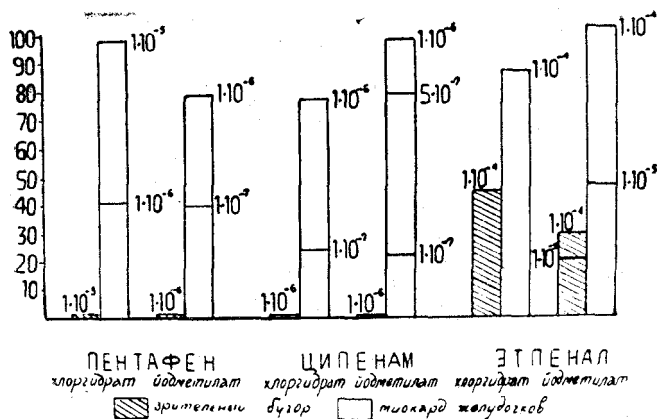


Рис. 2. Влияние пентафена, ципенама, этпенала и их четвертичных аналогов в опытах *in vitro* на активность холинэстераз мозга и сердца крыс. По оси абсцисс—влияние различных препаратов на активность ХЭ зрительного бугра и миокарда желудочков. По оси ординат—процент торможения активности ХЭ

ХЭ мозговой ткани, что свидетельствует об их способности проникать через ГЭБ. Это обстоятельство необходимо учитывать при их применении в клинике нервных болезней.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 9.X 1969 г.

У. Л. МНДЖОЯН, У. Г. АМАДЯН

ԷՏՊԵՆԱԼԻ, ՅԻՊԵՆԱՄԻ, ՊԵՆՏԱՖԵՆԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ԶՈՐՐՈՐԴԱԿԱՆ
ԱՆԱԼՈՐԳԵՆՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌԵՏՆԵՐԻ ՈՒՂԵՂԻ ՏԱՐԲԵՐ
ՀԱՏՎԱԾՆԵՐԻ ԵՎ ՍՐՏԱՄԱՆԻ ԽՈՒՐԵՆՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մեր հետազոտության նպատակն է եղել *in vivo* և *in vitro* փորձերում պարզել երրորդական և չորրորդական ազոտ պարունակող խոլինոլիտիկ պրեպարատների ազդեցությունը առնետների ուղեղի տարբեր հատվածների և փորքների սրտամկանի խոլինէսթերազային (և՛) ակտիվության վրա: Պարզվել է, որ յոդմետիլատ էտպենալը չնայած պարունակում է չորրորդական ազոտ ներորովանմազային սրակելիա արգելակում է ուղեղի ուսումնասիրված հատվածների ի՛նչ ակտիվությունը նույն ընտրողականությամբ ի՛նչ նրա երրորդական անալոգը և քլորհիդրատ պենտաֆենը:

Ցույց է տրված, որ ուսումնասիրված պրեպարատները միմյանցից տարբերվում են ի՛նչ ակտիվության արգելակման տևողությամբ և լատենտ շրջանով:

Քլորհիդրատ և յոդմետիլատ էտպենալը ի տարբերություն քլորհիդրատ և յոդմետիլատ պենտաֆենի և ցիպենամի, ֆերմենտի ակտիվությունը արգելակում են 30 րոպե լատենտ շրջանից հետո:

Քլորհիդրատ և յոդմետիլատ ցիպենամը *in vivo* և *in vitro* փորձերում արգելակում են միայն սրտամկանի ինչ ակտիվությունը և չեն ազդում ուսումնասիրված ուղեղի հատվածների ինչ ակտիվության վրա:

Չորրորդական ազոտ պարունակող պրեպարատները *in vivo* և *in vitro* փորձերում ի տարբերություն իրենց երրորդական անալոգների ավելի ուժեղ են արգելակում սրտամկանի ինչ ակտիվությունը:

Ցիպենամը *in vitro* փորձերում արգելակում է ինչ ակտիվությունը ավելի քան կոնցենտրացիայի դեպքում, քան էտպենալը և պենտաֆենը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян В. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 14, 9, 73, 1961.
2. Авакян В. М. Фармакол. и токсикол., т. 20, 5, 543, 1963.
3. Амадян М. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 16, 10, 14, 1963.
4. Амадян М. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 17, 5, 69, 1964.
5. Голиков С. Н., Печенкин В. А. Бюлл. экс. биол. и мед., т. 56, 11, 82, 1963.
6. Зеймаль Э. В. Бюлл. экс. биол. и мед., т. 39, 1, 42, 1955.
7. Мнджоян А. Л., Татевосян Г. Т., Агбальян С. Г. ДАН АрмССР (биол. и с/х науки), т. 27, 2, 93, 1958.
8. Мнджоян А. Л., Авакян В. М. Изв. АН АрмССР (биол. и с/х науки), т. 12, 9, 3, 1959.
9. Мнджоян А. Л., Самвелян В. М. Сб. Арпенал и опыт его клинического применения, Ереван, с. 143, 1964.
10. Мнджоян А. Л., Амадян М. Г., Ширинян Э. А., Цовьянова С. Т. Биологический журнал Армении АН АрмССР, т. 23, 1, 3, 1970.
11. Пономоренко Л. Н. Сб.: Вопросы энзимопатологии, М., 85, 1964.
12. Самвелян В. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 16, 2, 41, 1963.
13. Самвелян В. М., Герасимян Д. А. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 16, 12, 11, 1963.
14. Тараховский М. Л. Фармакол. и токсикол., т. 24, 1, 3, 1961.
14. Ashford A., Penn G. B., Ross J. W., Nature, (London), v. 193, 4820, p. 1082, 1962.
16. Bonting S. L., Featherstone R. M. Arch. biochem. biophys., v. 61, 1, p. 89, 1956.
17. Hestrin Sh. J. Biol. Chem., v. 180, 1, p. 249, 1949.
18. Holland W. C., Dunn C. E., Greig M. E. Amer. J. physiol., v. 168, 2, p. 546, 1952.