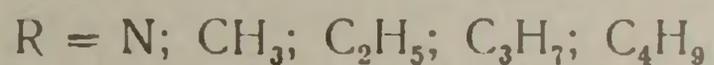
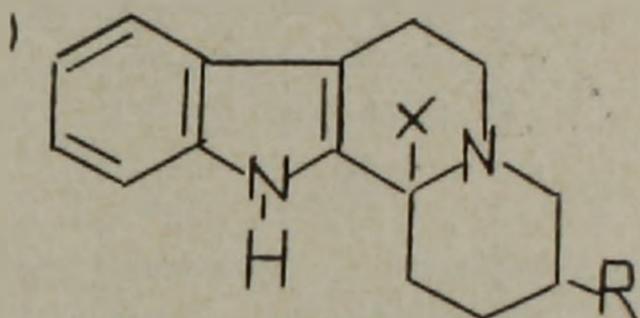


Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ

ФАРМАКОЛОГИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛО- ХИНОЛИЗИДИНОВ

II. ВЛИЯНИЕ НА СНОТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕМБУТАЛЛА И УРЕТАНА, И ЭФФЕКТЫ АМИНАЗИНА И РЕЗЕРПИНА У КРЫС

Ранее [3] было отмечено, что 3-замещенные индолохинолизидины [1] способны понижать температуру животных и угнетать их спонтанную двигательную активность.



С целью дальнейшего исследования транквилизирующих свойств препаратов в настоящей работе изучено их действие при угнетении центральной нервной системы, вызванном снотворными веществами или нейролептиками. В качестве снотворных использованы нембутал и уретан, а из нейролептиков — аминазин и резерпин (рауседил 0,25%, фирмы Гедеон Рихтер, Венгрия).

Методика. Опыты поставлены на белых крысах, весом 120—170 г. В каждую группу взято по 4—6 крыс.

Для изучения влияния на эффекты снотворных препараты вводились подкожно по 20 мг/кг за 60 мин до внутрибрюшинного введения нембутала в дозе 30 мг/кг или уретана — 700 мг/кг. О наступлении сна судили по исчезновению рефлекса выпрямления.

Влияние препаратов на эффекты аминазина изучалось в двух вариантах. Аминазин вводился внутрибрюшинно в дозах 1 мг/кг в первой серии опытов и 10 мг/кг — во второй через 60 мин после инъекции препаратов в дозе 10 мг/кг. С целью изучения влияния на эффекты резерпина, вводимого внутрибрюшинно по 5 мг/кг, препараты вводились подкожно в дозе 20 мг/кг за 60 мин. Отмечено действие индолохинолизидинов на изменения температуры, тонуса скелетных мышц и величину глазной щели. Температура и тонус мышц определялись как описано ранее [3]. Сужение глазной щели (птоз) оценивали по Рубину и др. [7].

Контрольные животные во всех опытах вместо препаратов получали физиологический раствор. Полученные данные обработаны статистически по Студенту-Фишеру.

Результаты исследований. Как видно из рис. 1А, соединения 3, 4, 5 ($R = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$ и C_4H_9) в дозе 20 мг/кг вызывают заметное укорочение нембуталового сна. При этом статистически достоверным дей-

ствием обладает препарат 3 ($p < 0,05$). Соединения 1 и 2 ($R=H$ и CH_3) не изменяют снотворное действие нембутала.

Отчетливое потенцирование уретанового наркоза (рис. 1Б) наблюдается после введения препарата 2 в дозе 20 мг/кг ($p < 0,02$). Остальные соединения не оказывают существенного влияния на уретановый сон.

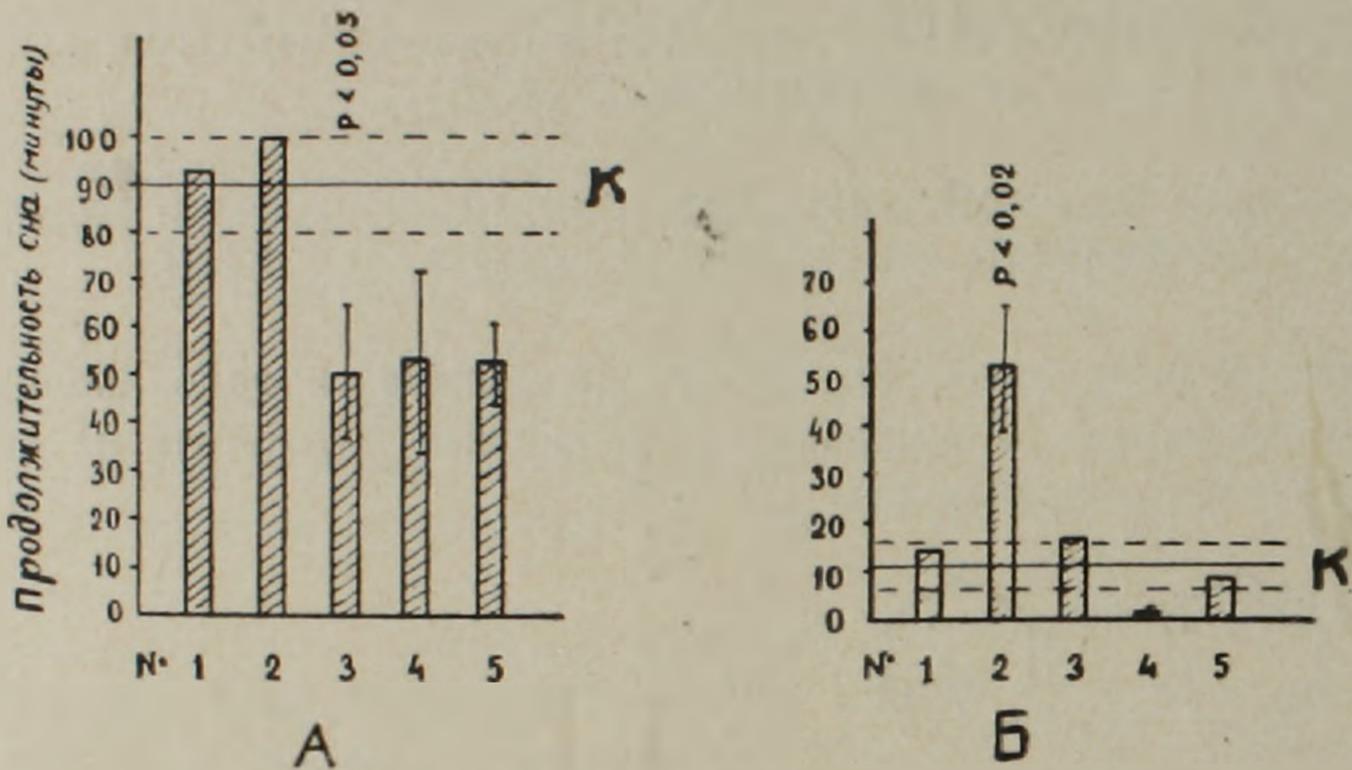


Рис. 1. Влияние 3-замещенных индолохинолизидинов на снотворное действие нембутала (А) и уретана (Б). Цифры под столбиками — номера препаратов; К—продолжительность сна контрольных животных \pm стандартная ошибка.

У крыс аминазин (рис. 2А) в дозе 1 мг/кг не оказывал заметного влияния на температуру в течение 24 час. Препараты 1 и 2 в дозе 10 мг/кг вызывали значительную гипотермию, которая была несколько больше выражена у животных, получивших аминазин через

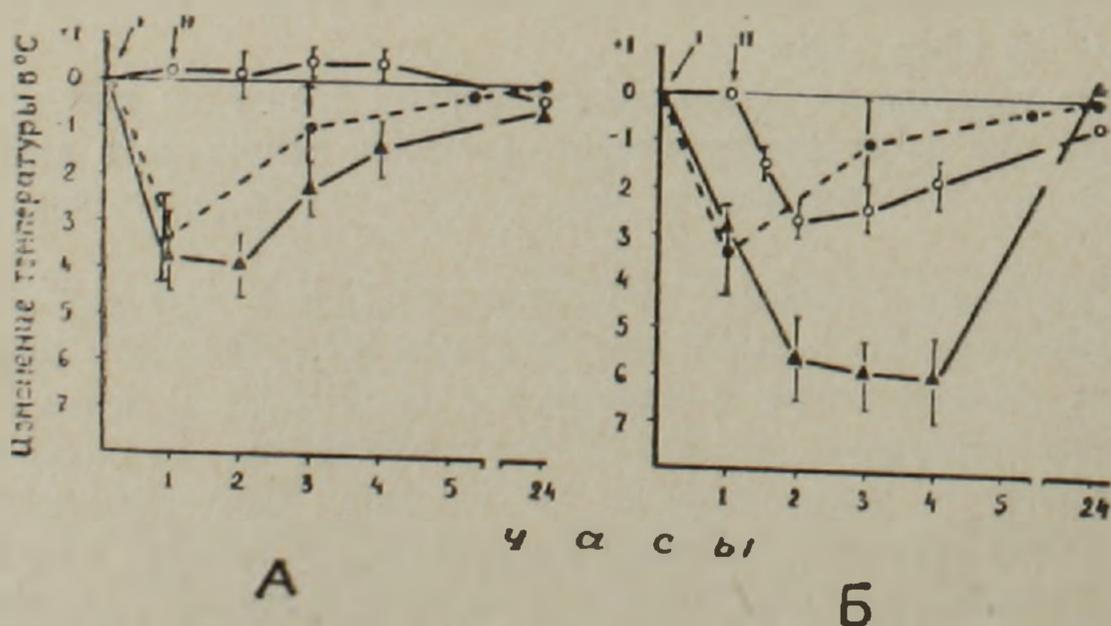


Рис. 2. Влияние препарата 2 на аминазиновую гипотермию у крыс. —○— Аминазин внутривенно, 1 мг/кг (А) и 10 мг/кг (Б); ●—●— препарат 2, подкожно, 10 мг/кг; ▲—▲— препарат 2+аминазин; ↓ I — введение препарата, ↓ II — введение аминазина. Вертикальные линии — стандартные ошибки.

час после инъекции препаратов. Введенный в дозе 10 мг/кг (рис. 2Б), аминазин уже через 1 час понижал температуру крыс в среднем на 2,5°C, гипотермическое действие его наблюдалось в течение 4 и более часов. Спустя 24 час. температура животных была близка к исходной. Из исследованных индолохинолизидинов только препараты 1 и 2 в дозе 10 мг/кг, введенные за 60 мин до аминазина, способствовали усилению гипотермии, наблюдаемой через 1, 2 и, особенно, 3 часа после введения аминазина. Как видно из рис. 2Б, гипотермические эффекты аминазина и препаратов, введенных в отдельности, выражены значительно слабее.

Аминазин в дозе 10 мг/кг вызывал резкое расслабление скелетной мускулатуры крыс: время удерживания на наклонном стержне не превышало 1 сек. Исследуемые индолохинолизидины не предупреждали аминазиновую гипотонию.

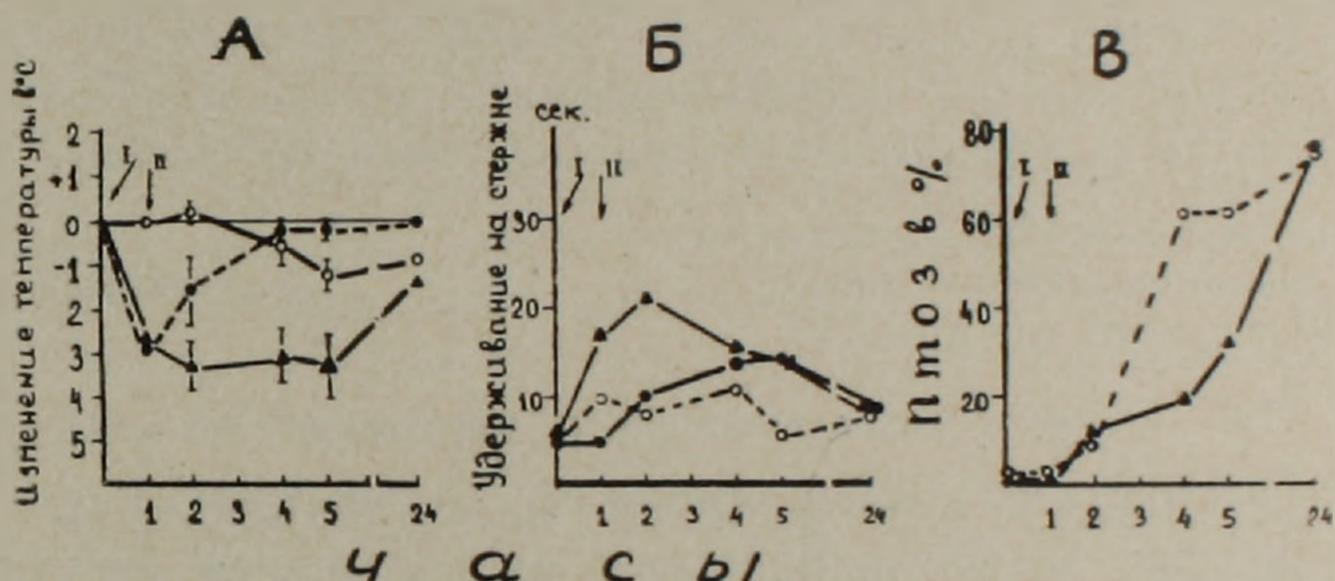


Рис. 3. Влияние препарата I на эффекты резерпина в опытах на крысах. о—о—Резерпин, 5 мг/кг, внутривенно, ●—●— препарат I, 20 мг/кг, подкожно; —▲—▲ препарат I+резерпин; ↓ I—введение препарата, ↓ II—введение резерпина. Вертикальные линии—стандартные ошибки.

Как видно из рис. 3А, резерпин в первые часы после введения в дозе 5 мг/кг не оказывал заметного влияния на температуру крыс. Небольшая гипотермия обычно наблюдалась через 5 и 24 часа. Препараты 1 и 2 в дозе 20 мг/кг значительно понижали температуру животных, а последующее введение резерпина способствовало усилению гипотермии.

Птоз, наблюдаемый после введения резерпина, обычно развивался через 1 час, достигая максимума через 5 час., и удерживался в течение 24 час. Предварительное введение соединений 1 и 2 препятствовало развитию резерпинового птоза в течение 5 час. (рис. 3В), в то время как соединения 3, 4 и 5 заметным действием не обладали.

У крыс, получавших препараты 1, 2 и 4 за 60 мин до введения резерпина (5 мг/кг), отмечено более выраженное повышение тонуса скелетных мышц, чем у животных, получавших только резерпин (рис. 3Б).

Обсуждение результатов. Известно, что многие транквилизаторы, в частности, аминазин, резерпин, бензохинолизидины, обладают способностью потенцировать действие снотворных [1, 2, 4, 5].

Проведенные нами исследования позволили установить, что из 5 индолохинолизидинов только препарат 2 в дозе 20 мг/кг значительно

($p < 0,02$) потенцирует снотворное действие уретана, не влияя на нембуталовый сон, а соединения 3, 4, 5 заметно противодействуют нембуталовому наркозу.

Обладающие наибольшим гипотермическим действием [3] препараты 1 и 2 в дозе 10 мг/кг способствовали усилению аминазинсовой гипотермии, в то время как остальные соединения заметного действия не оказывали.

Существует определенный биохимический и фармакологический антагонизм между нейролептиками бензохинолизидинового ряда и резерпином [6, 8], что обусловлено близостью механизмов их действия. Из исследованных индолохинолизидинов соединения 1 и 2, вводимые до резерпина, противодействовали только развитию резерпинового птоза и значительно усиливали как гипотермию, так и мышечную гипертензию крыс, вызываемые резерпином.

Таким образом, из исследованных индолохинолизидинов соединения 1 и 2 значительно потенцировали эффекты уретана, аминазина и резерпина — веществ, угнетающих центральную нервную систему.

Ордена Трудового Красного Знамени
Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 3.V 1972 г.

Ռ. Ռ. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆՑ

3-ՏԵՂԱԿԱԿԱԿԱԾ ԻՆԴՈԼՈՒՆԵՆՈԼԻԶԻԴԻՆՆԵՐԻ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ II: ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՐԵՏԱՆԻ ՈՒ
ՆԵՄԲՈՒՏԱԿԻ ՔՆԱԲԵՐ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄԻՆԱԶԻՆԻ ՈՒ ՌԵԶԵՐՊԻՆԻ
ԷՖԵԿՏԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սպիտակ առնետների վրա ուսումնասիրվել է մի շարք 3-տեղակալված ինդոլոխինոլիզիդինների ազդեցությունը ուրետանի, նեմբուտալի, ամինազինի և ռեզերպինի էֆեկտների վրա: Դեղանյութերը ներմուծվել են ենթամաշկային 10 և 20 մգ/կգ դոզայով նեմբուտալից, ուրետանից, ամինազինից և ռեզերպինից 1 ժամ առաջ: Ուսումնասիրված ինդոլոխինոլիզիդիններից նեմբուտալի և ուրետանի քնաբեր ազդեցությունը երկարացնում են, իսկ ամինազինի ու ռեզերպինի էֆեկտները ուժեղացնում են միայն № 1 և № 2 պրեպարատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964.
2. Вихляев Ю. И., Авакумов В. М. Фармакология и токсикология, 5, 283, 1967.
3. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, XXV, 2, 1972.
4. Cahn J. et Herold M. M. Psychiat. Neurol. 140, 210, 1960.
5. Gordon M. Psychopharmacological agents, 2, 60, 1967.
6. Pletcher A., Brossi A., Gey K. F. Intern. Rev. Neurobiol., 4, 275, 1962.
7. Rubin B., Malone M. H., Waugh M. H., Burke J. C. J. Pharmacol. Exp. Therap. 120, 2, 1957.
8. Quinn G. P., Shore P. A., Brodie B. B. J. Pharmacol. Exp. Therap., 127, 2, 103, 1959.