

Օ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ, Ա. Վ. ՍՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ՇԱԿՅԱՆ

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИЗОКТАМИЛА НА АДРЕНО- И ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ. ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ И ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА В ХРОНИЧЕСКОМ ОПЫТЕ

В опытах на наркотизированных кошках и на отрезках артерии уха кролика и семьявыносящего протока крысы было показано, что изоктамил практически не действует на периферические адрено- и холинореактивные системы. В больших дозах препарат проявляет слабое блокирующее влияние на никотиновые холинорецепторы и на центральные звенья рефлекторных реакций.

Согласно данным хронических опытов на кроликах, изоктамил малотоксичен.

Изоктамил (гидрохлорид-2-амино-6-метилгептанол-6) ресинтезирован в ИТОХ и фармакологически изучен в лабораториях адренергических механизмов и психофармакологии биологического отдела [3, 4].

В настоящей работе приводятся данные о влиянии изоктамила на периферические адрено- и холинореактивные системы, об общем действии и токсичности препарата в хроническом опыте.

*Материал и методика.* Опыты проведены на 23 наркотизированных гексеналом кошках и 8 кроликах, а также на изолированных семьявыносящих протоках крысы и отрезках артерии уха кролика по разработанным в нашей лаборатории методам [1, 2].

В опытах на кошках регистрировались давление в сонной артерии, дыхание, тонус мигательной перепонки, реакции икроножной мышцы на раздражение прямоугольными электрическими импульсами периферического конца седалищного нерва и центрального конца большеберцового нерва. Изоктамил и использованные в качестве фармакологического анализатора субехолин (20—40 мкг), адреналин (5—10 мкг), норадреналин (5 мкг), ацетилхолин (10 мкг) и гистамин (20 мкг) вводились внутривенно.

Из подопытных 8 кроликов 4 ежедневно получали в течение 80 дней изоктамил в дозе 30 мг/кг. Четверем контрольным кроликам вводили равный объем физиологического раствора. Ежедневно наблюдали за поведением животных, а через каждые 10 дней измеряли вес и температуру в прямой кишке; для анализа брали кровь (из ушной вены) и мочу (катетером). В крови определяли содержание гемоглобина, РОЭ, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. При анализе мочи изучались ее физические свойства, pH, наличие белка, сахара и крови.

*Результаты и обсуждение.* Влияние изоктамила на холинергическую систему. Изоктамил в дозе 5 мг/кг не оказывает заметного влияния на повышение артериального давления и на сокращения мигательной перепонки, вызванные субехолином. В дозе 25 мг/кг он вызывает кратковременное уменьшение этих реакций. В дозе 5 мг/кг препарат не влияет, а в дозе 25 мг/кг кратковременно уменьшает реакцию артериального давления кошки на раздражение периферического конца блуждающего нерва.

При этом депрессорный эффект ацетилхолина не изменяется. В дозах 5 и 25 мг/кг изооктамил не оказывает существенного влияния на депрессорный эффект гистамина (рис. 1).

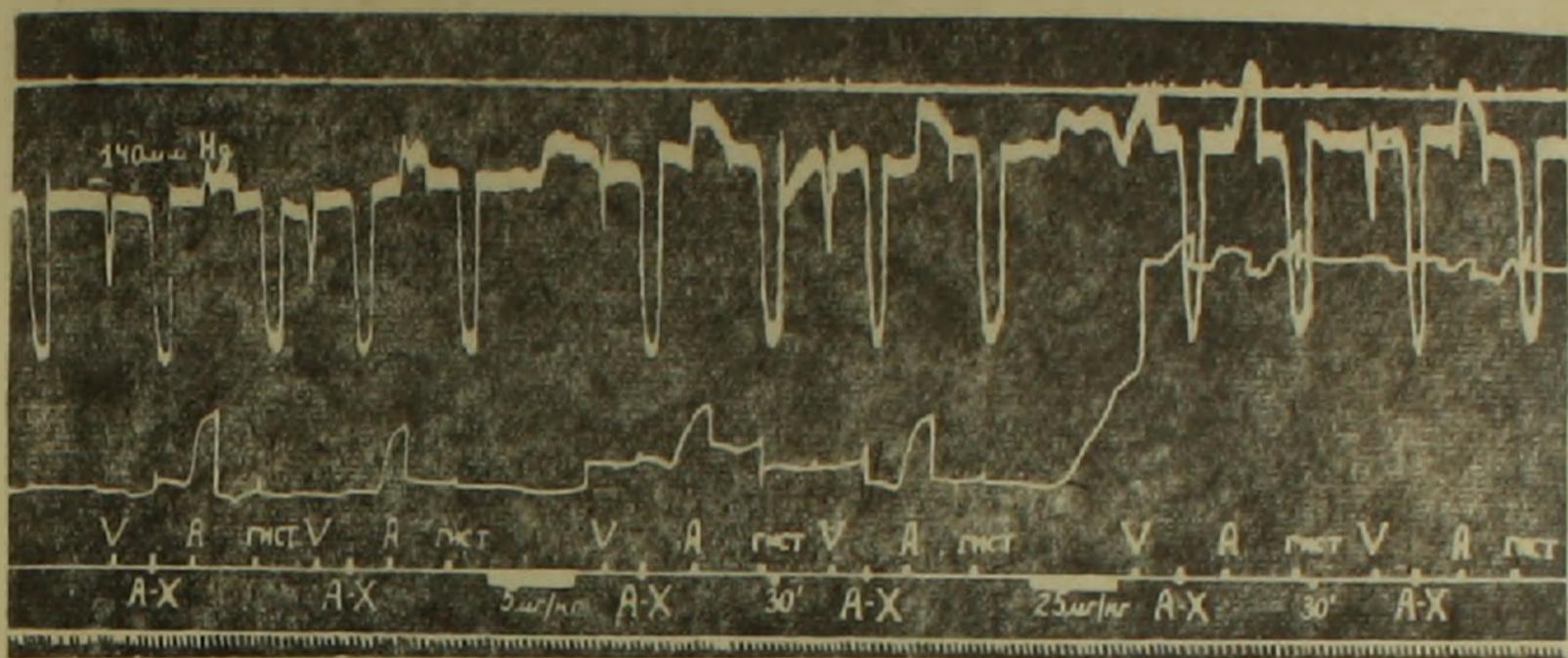


Рис. 1. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (2,5 кг). Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, тонуса мигательной перепонки, отметки введения препаратов и отметки времени (5 сек). V—электрическое раздражение периферического конца блуждающего нерва. Внутривенное введение адреналина (А) в дозе 5 мкг, ацетилхолина (А—Х) в дозе 10 мкг и гистамина (Гист.) в дозе 20 мкг. Изооктамил вводился внутривенно в дозах 5 и 25 мг/кг.

По влиянию на периферические холинергические системы и на депрессорный эффект гистамина изооктамил не отличается от гептамила—препарата идентичного химического строения, синтезированного фирмой Делаланде (Франция).

*Влияние изооктамила на адренергическую систему.* В дозах 1 и 5 мг/кг изооктамил вызывает некоторое уменьшение реакции мигательной перепонки кошки на раздражение (20 имп/сек, 20 вольт, 1 мсек) постганглионарного шейного симпатического нерва. При дозах 25 и 125 мг/кг наступает заметное уменьшение реакции как на нервное раздражение, так и на адреналин. Однако в этих дозах сам препарат вызывает сильное и длительное сокращение мигательной перепонки, так что на этом фоне трудно судить о механизме уменьшения реакций века на оба вида раздражения.

В опытах на семявыносящем протоке крысы изооктамил в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл существенно не изменяет реакции органа на раздражение постганглионарных симпатических нервов и на адреналин. При концентрациях  $1 \cdot 10^{-4}$  и  $1 \cdot 10^{-3}$  г/мл наступает значительное сокращение семявыносящего протока и угнетение его реакции как на нервное раздражение, так и, в особенности, на адреналин (рис. 2).

В опытах на отрезках артерий уха кролика перфузия изооктамила в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл не приводит к изменению прессорной реакции сосуда на электрическое раздражение периабтерниальных симпатических нервов и на внутрисосудистое введение норадреналина. В концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл изооктамил вызывает четкое и длительное усиление реакции

сосуда на оба вида раздражения. При перфузии изоктамила в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл наблюдается сильное сокращение сосуда и одновременно уменьшение прессорных реакций на нервное раздражение и на норадреналин. В последующем, после замены перфузируемой жидкости свежим раствором Кребса, тонус отрезка артерии и его реакции на оба типа раздражения восстанавливаются.

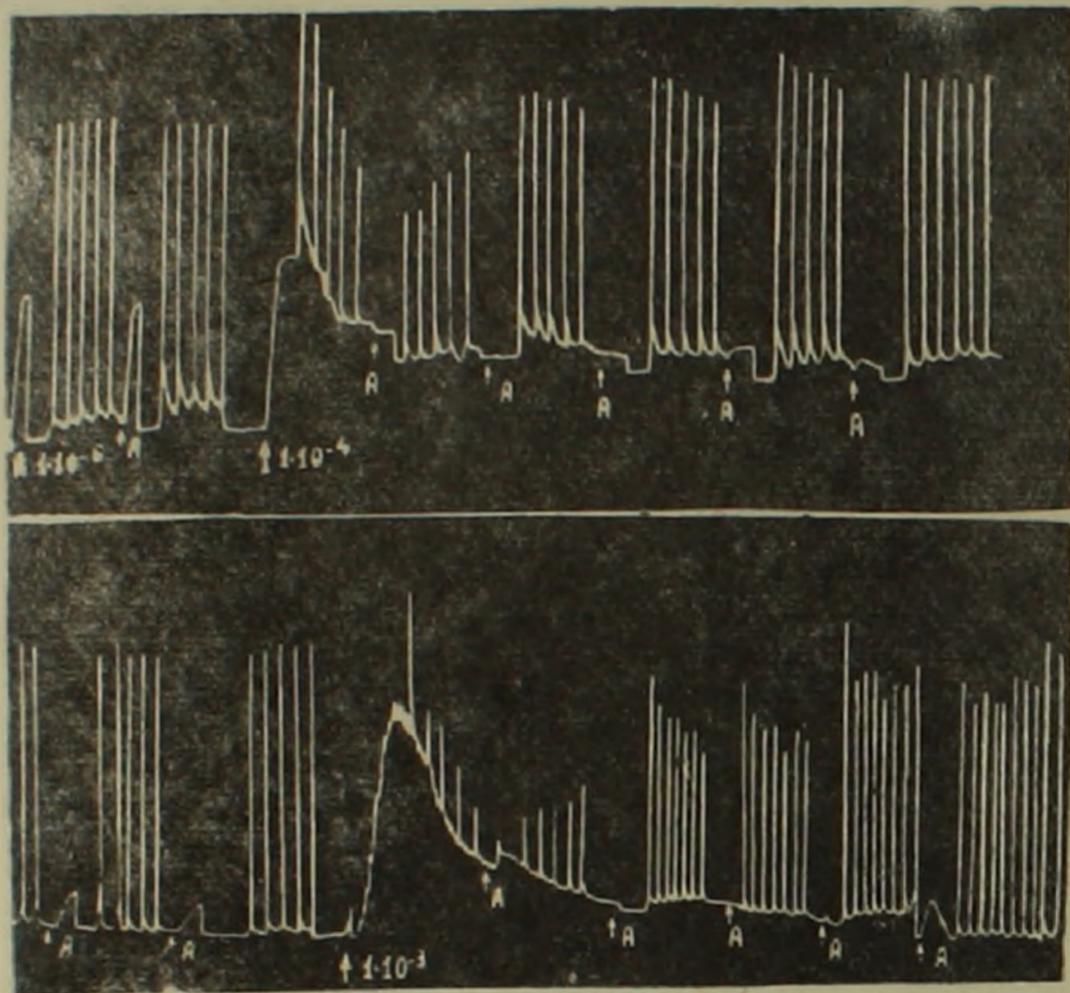


Рис. 2. Действие изоктамила в концентрациях  $1 \cdot 10^{-4}$  и  $1 \cdot 10^{-3}$  г/мл на сокращения изолированного семявыносящего протока крысы, вызванные трансмуральным раздражением (80 имп/сек, 15 вольт, 0,1 мсек в течение 30 сек через каждые 1,5 мин) и введением адреналина в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл (А).

*Влияние изоктамила на нервно-мышечную проводимость.* В дозах 5,25 и 125 мг/кг изоктамил не оказывает заметного влияния на сокращения икроножной мышцы кошки в ответ на раздражение периферического конца седалищного нерва. В условиях рефлекторного сокращения икроножной мышцы (раздражался центральный конец большеберцового нерва и регистрировались сокращения икроножной мышцы этой же стороны) изоктамил в дозах 5 и 25 мг/кг также не оказывал четкого влияния, а в дозе 125 мг/кг проявлял значительное угнетающее действие (рис. 3).

*Изучение токсичности изоктамила в хроническом опыте.* Установлено, что при 30-дневном внутримышечном введении кроликам изоктамил не вызывает заметных изменений веса и поведения животных. Под действием изоктамила наблюдалось повышение температуры в прямой кишке в пределах  $0,4-1^{\circ}$ . Существенных изменений в составе крови кроликов, получивших изоктамил, по сравнению с контрольными животными не было отмечено.

Ни в одном из исследованных мазков не было отмечено увеличения молодых форм элементов (как в зернистом, так и в незернистом рядах) и явлений анизоцитоза, пойкилоцитоза, полихромазии и олигохромазии. Следов белка, крови и сахара в моче не обнаружено.

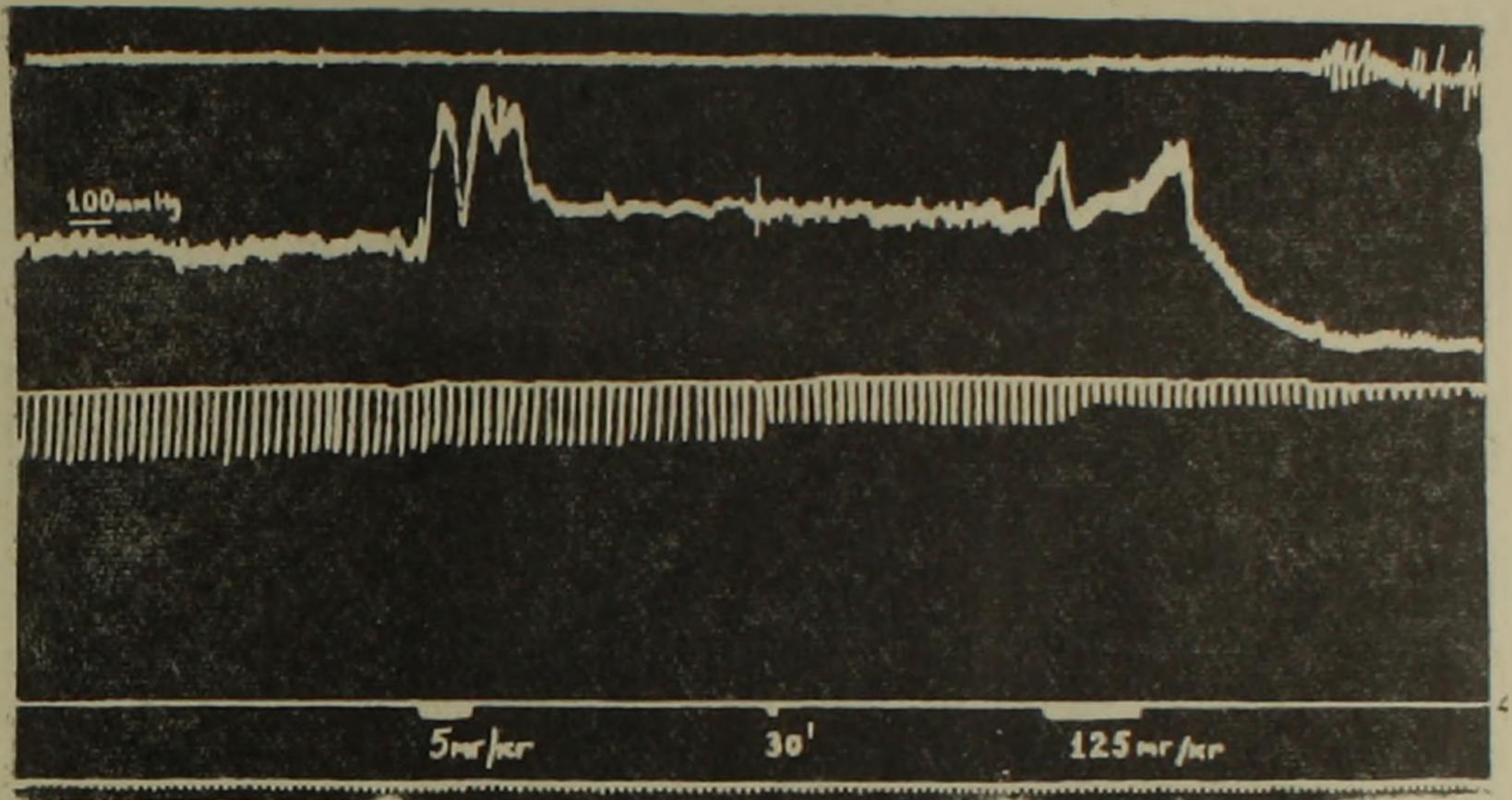


Рис. 3. Опыт на наркотизированной хлоралозой (60 мг/кг, внутривенно) кошке (2 кг). Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, сокращений икроножной мышцы в ответ на раздражение центрального конца большеберцового нерва этой же стороны (40 имп/сек, 30 вольт, 0,5 мсек в течение 3 сек), отметки введения препарата и отметка времени (5 сек).

Изокетамил вводился внутривенно в дозах 5 и 125 мг/кг.

Таким образом, изокетамил практически не обладает адренолитической, симпатолитической, мускаринолитической, антигистаминной и курареподобной активностью. Судя по некоторому уменьшению реакций артериального давления кошки на внутривенное введение субехолина и на раздражение блуждающего нерва, изокетамил оказывает слабое блокирующее влияние на никотиновые холинорецепторы.

Ранее было показано [3], что изокетамил в больших дозах приводит к уменьшению прессорных эффектов, вызванных зажатием сонной артерии и раздражением центрального конца седалищного нерва наркотизированной кошки. Согласно результатам настоящей работы, изокетамил уменьшает реакции икроножной мышцы в ответ на раздражение центрального конца большеберцового нерва. Эти данные свидетельствуют об угнетающем влиянии больших доз изоктамила на центральные звенья рефлекторных реакций.

Изокетамил малотоксичен. Ежедневное введение препарата кроликам в дозе 30 мг/кг на протяжении 30 дней не вызывало существенных отклонений в весе, картине крови и моче.

Решением Фармакологического комитета Министерства здравоохранения СССР от 10.6.1972 г. разрешено клиническое испытание изоктамила в терапевтической и хирургической клиниках в качестве тонизи-

рующего средства при острой и хронической недостаточности сердечно-сосудистой системы.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 29.III 1973 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ՇԱՏԻՆՅԱՆ

ԻԶՈԿՏԱՄԻԼԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ԱԴՐԵՆՈ - ԵՎ  
ԽՈՂԻՆՈՒԵԱԿՏԻՎ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՎՐԱ. ՊՐԵՊԱՐԱՏԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ  
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԹՈՒՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Նարկոզի ենթարկված կատվի, ճագարի ականջային զարկերակի և առ-  
նետի սերմնաձորանի վրա դրված փորձերով ցույց է տրվել, որ իզոկտամիլը  
(2-ամինո-6-մեթիլհեպտանոլ-6 հիդրոքլորիդը) չի դրսևորում ազրենոլիտիկ,  
մուսկարինոլիտիկ, հակահիստամինային և կուրարենման ակտիվություն: Մեծ  
դոզաների դեպքում (25 և 125 մգ/կգ) պրեսյարատը հանդես է բերում թույլ  
ընկճող ազդեցություն նիկոտինային խոլինոսեպտորների և ռեֆլեկտոր  
ռեակցիաների կենտրոնական օղակների վրա:

Իզոկտամիլի ամենօրյա միջմկանային ներարկումը ճագարներին 30 մգ/կգ  
դոզայով 30 օրվա ընթացքում չի առաջացնում կենդանիների քաշի, արյան  
և մեզի սպտկերի էական շեղումներ:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ավաքյան Օ. Մ. Биологический журнал Армении, 21, 6, 1968.
2. Ավաքյան Օ. Մ. Биологический журнал Армении, 23, 8, 1970.
3. Ավաքյան Օ. Մ., Նորայան Օ. Ս. Журн. эксп. и клин. медицины (в печати).
4. Տաֆրազբեկյան Ք. Ք., Ազրանյան Յ. Մ. Журн. эксп. и клин. медицины (в печати).