

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Т. М. XIII съезд Всесоюзн. физиол. об-ва, 1, 71—72, 1979, Алма-Ата.
2. Гамбарян Л. С., Коваль И. Н. Гиппокамп, Ереван, 1973.
3. Гамбарян Л. С., Гехт К., Саркисов Г. Т., Коваль И. Н., Казарян Г. Т., Гарибян А. А. Журн. высш. нервн. деят., 29, 1, 684—691, 1979.
4. Коваль И. Н., Саркисов Г. Т., Казарян Л. Г. Биолог. ж. Армении, 34, 5, 1980.
5. Саркисов Г. Т. Канд. дис., Ереван, 1979.
6. Cavalherio E. Behav. a. Neur. Biol., 26, 2, 209—220, 1979.
7. Dunlop C. The EEG Journ., 10, 2, 298—304, 1958.
8. Eclancher F., Karli P. Agress. Behav., 5, 4, 339—415, 1979.
9. Green J. Handb. of Physiol., 2, 1373—1389, Washington, 1960.
10. Grossman S. Adv. in Behav. Biol., 20, 1970.
11. de'Groot Rat Brain, Amsterdam, 1959.
12. Isaacson R. The limbic system, London, Nov York, 1976.
13. Numan R. Physiol. Psychol., 6, 4, 445—470, 1978.
14. Oliviero A. Brain Res., 175, 1, 131—134, 1979.
15. Sagvolden T. Behav. a. Neurol., 26, 4, 431—441, 1979.
16. Vinogradova O., Brazhnic E., Karanov A., Zhadina S. Brain Res., 187, 2, 353—368, 1980.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXV, № 2, 1982

УДК 615.779.9

КИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ ЦИКЛОАЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН, Ш. Г. ОГАНЯН, Д. А. АВАКИМЯН

Изучались кинетические свойства и особенности оригинальных полусинтетических пенициллинов в зависимости от модификаций в боковой цепи. Выявлено, что с утяжелением бокового радикала фенилциклопропилпенициллина уменьшается степень всасывания его в кровяное русло. Введение алкокси радикала в его бензольное кольцо способствует лучшему проникновению пенициллина в печеночную ткань.

Ключевые слова: пенициллины циклоалифатического ряда, кинетика распределения.

Применяемые в клинике бензилпенициллин и полусинтетические пенициллины не лишены кинетических недостатков, таких как быстрое выведение из организма, непрохождение через неповрежденный гематоэнцефалический гематофтальмический барьеры [6].

В настоящее время известны закономерности, установленные при изучении связи структуры полусинтетических пенициллинов с некоторыми свойствами, такими как устойчивость к β -лактамазе или к кислоте, что позволяет вести целенаправленный синтез их в отношении этих свойств [7—9].

В литературе мало исследований, посвященных изучению связи структуры пенициллина с их кинетическими особенностями в организме животных [2]. В связи с этим представляло интерес изучить осо-

бенности кинетики распределения вновь синтезированных полусинтетических пенициллинов в организме крыс в зависимости от модификаций в боковой цепи.

Задачей нашего исследования явилось выявление изменения кинетических свойств фенилциклопропилпенициллина (I) при переходе его в параэтоксифенилциклопропилпенициллин (II) и фенилциклобутилпенициллин (III). Изученные пенициллины обладают антибактериальной активностью в отношении чувствительных к бензилпенициллину стафилококков [5]. Пенициллины синтезированы в лаборатории антибиотиков ИТОХ АН Арм. ССР.

Материал и методика. Пенициллины вводили беспородным белым крысам обоего пола массой 100—120 г однократно в мышцу бедра из расчета 64 мг/кг [2]. Через различное время после введения—15, 30, 60, 120, 240 мин—животных декапитировали. Объектом исследования служили сыворотка крови, легкие, сердце, печень, почки, селезенка, мозг. Органы размельчали, гомогенизировали в присутствии равного по массе фосфатного буфера (рН 6,8—7,0), центрифугировали при 3000 об/мин, в течение 30 мин. Надосадочную жидкость исследовали на содержание пенициллина методом диффузии в агар с тест-микробом *Staph. aureus* 209 p. Концентрацию пенициллина определяли общепринятым методом [3]. Опыты за каждый промежуток времени повторяли не менее 5 раз. Данные подвергались статистической обработке методом исключений выпадающих значений и нахождения стандартной ошибки средней арифметической [1, 4].

Результаты и обсуждения. Пенициллин I быстро всасывается и в высоких концентрациях—18,9 мкг/мл—определяется в сыворотке крови через 15 мин после введения (табл.). Через 30 мин концентрация его в сыворотке крови достигает максимума и составляет 114% от первоначального уровня. Но быстрому всасыванию его соответствует и ускоренное выведение. Так, через час после введения концентрация его в сыворотке резко снижается и составляет 23% от максимального уровня, через 2 ч—11%, а спустя 4 ч уже не определяется.

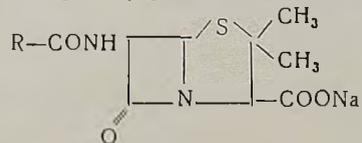
Введение в пара- положение бензольного кольца этокси радикала отражается на скорости и степени всасывания пенициллина в кровь. В этом случае максимальное количество пенициллина (II) определяется через 15 мин, но степень всасывания в кровь пенициллина с утяжеленным боковым радикалом (II) гораздо ниже, чем у незамещенного производного (I).

Утяжеление бокового радикала за счет увеличения числа метиленовых групп в цикле—переход фенилциклопропилпенициллина (I) в фенилциклобутилпенициллин (III)—также сопровождается уменьшением количества всасывающегося пенициллина в кровяное русло.

Далее изучалась кинетика распределения пенициллинов в органах, так как известно, что наиболее важным при антибиотикотерапии являются количественные показатели содержания пенициллинов не в крови, а в органах.

Пенициллин I проходит через гистогематические барьеры и определяется во всех изученных органах (табл.). Наибольшее количество его во все часы наблюдений выявляется в ткани почек, причем в более высокой концентрации, чем в сыворотке крови. Так, через 15 мин концентрация его в почках составляет 240% от концентрации в сыворотке крови, а спустя 2 ч после введения—280%. Этот факт указывает на

Таблица

Содержание пенициллинов в организме крыс при внутримышечном введении в дозе 64 мкг/кг ($M \pm m$), мкг/мл, мкг/г

R	Время взятия пробы, мин	Сыворотка крови	Сердце	Легкие	Печень	Почки	Селезенка	Мозг
I 	15	18,9 \pm 1,67	36,94 \pm 18,7	12,2 \pm 2,2	10,86 \pm 6,42	45,7 \pm 21,82	4,39 \pm 3,38	5,09 \pm 1,61
	30	21,66 \pm 2,14	18,86 \pm 6,45	17,28 \pm 4,92	1,93 \pm 0,2	23,98 \pm 3,15	16,12 \pm 9,06	11,86 \pm 7,88
	60	4,95 \pm 0,68	следы	следы	0	10,74 \pm 1,41	следы	5,43 \pm 2,2
	120	2,5 \pm 0,7	следы	следы	0	7,0 \pm 2,73	0	3,0 \pm 0,54
	240	0	0	0	0	4,7 \pm 2,76	0	0
II 	15	8,55 \pm 1,08	4,12 \pm 1,683	7,74 \pm 2,13	14,93 \pm 1,937	19,09 \pm 2,04	3,88 \pm 1,53	следы
	30	6,24 \pm 1,4	14,45 \pm 4,8	3,676 \pm 1,164	15,24 \pm 3,39	18,14 \pm 5,684	1,48 \pm 1,2	1,3 \pm 0,75
	60	2,25 \pm 0,8	1,88 \pm 1,3	2,455 \pm 1,21	12,36 \pm 1,48	7,12 \pm 3,16	1,38 \pm 0,67	2,5 \pm 0,2
	120	1,18 \pm 0,67	0,976 \pm 0,42	0,33 \pm 0,16	2,4 \pm 0,8	4,64 \pm 1,18	следы	0,48 \pm 0,03
	240	0	0	0	0	следы	0	0
III 	15	5,39 \pm 2,36	3,07 \pm 0,278	4,36 \pm 1,38	0,9 \pm 0,17	13,89 \pm 26	1,42 \pm 0,107	0,192 \pm 0,06
	30	2,84 \pm 0,77	0,7 \pm 0,245	1,9 \pm 0,3	0,41 \pm 0,08	5,83 \pm 6,67	0,23 \pm 0,19	0
	60	1,17 \pm 0,16	0,41 \pm 0,34	1,132 \pm 0,399	0,268 \pm 0,2	4,06 \pm 0,91	0,264 \pm 0,2	0
	120	0,615 \pm 0,15	0,43 \pm 0,348	0,618 \pm 0,23	0,292 \pm 0,16	2,06 \pm 0,498	0,226 \pm 0,18	0
	240	0	0	0	0	0	0	0

то, что почки являются основным органом экскреции для незамещенного фенилциклопропилпенициллина. В высоких концентрациях в первые моменты наблюдений пенициллин I обнаруживается в ткани сердца. Он легко проникает в ткани легких, селезенки, но определяемые в них концентрации меньше, чем в сыворотке крови, и он быстро выводится. Следует подчеркнуть, что относительно меньшее количество незамещенного фенилциклопропилпенициллина проникает в печеночную ткань. Важным моментом является обнаружение пенициллина I в ткани мозга: т. е. он проходит не только через гистогематические барьеры, но и через неповрежденный гематоэнцефалический.

Пенициллин с этокси радикалом (II), как и пенициллин I, проходит через гистогематический и гематоэнцефалические барьеры и обнаруживается в определяемых концентрациях во всех исследуемых органах. Как видно из табл., абсолютные показатели количества его в основном гораздо ниже, чем у незамещенного производного, но в отличие от последнего он выявляется в органах более продолжительное время. Наибольшее количество, превышающее содержание его в сыворотке крови, и в этом случае обнаруживается в ткани почек, что говорит об участии их в экскреции. Но наряду с этим, в отличие от незамещенного производного (I), параэтоксифенилциклопропилпенициллин (II) легко проникает в печеночную ткань и обнаруживается там в высоких концентрациях в течение всех часов наблюдений. Через час после введения пенициллина II концентрация его в печени даже превышает концентрацию в почках, т. е. наряду с почками в экскреции II участвует и печень.

Фенилциклобутилпенициллин (III), также как и предыдущие пенициллины, проходит гистогематические барьеры и определяется в исследуемых органах, но в более низкой концентрации, чем в сыворотке крови, за исключением ткани почек. Относительно большее количество его обнаруживается через 15 мин в тканях легких, составляя 81% от уровня в сыворотке крови. Хуже всего он проникает в печеночную ткань. Замена 3-членного циклического кольца на 4-членный приводит к тому, что пенициллин III почти не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Как показано выше, абсолютные показатели содержания пенициллинов I, II, III в органах различаются. Для получения сравнительных данных о проникновении пенициллинов из кровяного русла ткани мы воспользовались понятием «концентрационный градиент» (КГ)—отношение концентрации пенициллина в органе к концентрации его в сыворотке крови.

Из приведенного рисунка видно, что КГ выше единицы отмечается у всех пенициллинов для ткани почек, а в случае пенициллина II, содержащего алкокси радикал в бензольном кольце, и для печени. Повидимому, для изучаемых структур их необходимым моментом для проникновения в печеночную ткань является введение алкокси радикала в бензольное кольцо. Величина КГ для изучаемых пенициллинов не постоянная и меняется во времени. Хотя по абсолютному показателю количества в легких, сердце, селезенке эти соединения отличались друг

от друга, по относительному показателю существенной разницы между ними мы не выявили.

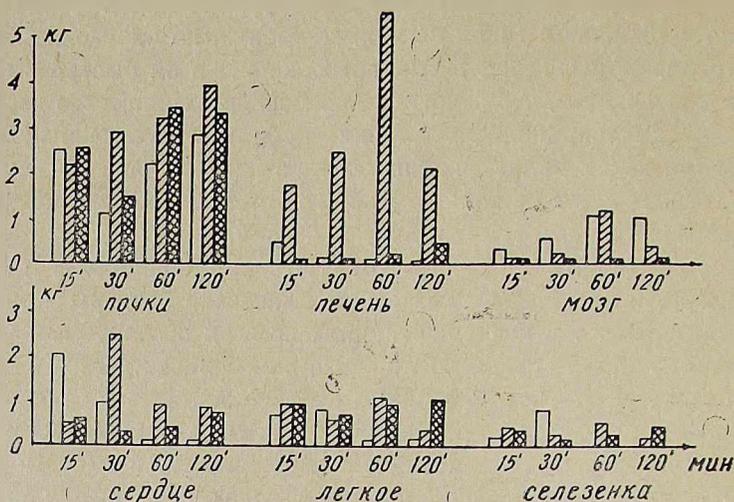


Рис. Показатели концентрационного градиента пенициллинов: □ — I, ▨ — II, ⊠ — III. На оси абсцисс — КГ, на оси ординат — время в мин.

Таким образом, нами показано, что приведенные модификации боковой цепи полусинтетических пенициллинов влияют на их кинетические свойства.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР

Поступило 12.X 1981 г.

ՅԻԿԼՈՍԻԿԱՏԻԿ ՇԱՐՔԻ ՈՐՈՇ ՊԵՆԻՑԻԼԻՆՆԵՐԻ ԿԻՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ԶԱԽԱՐԻԱՆ, Շ. Հ. ՕՀԱՆԻԱՆ, Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են ինքնատիպ կիսասինթետիկ պենիցիլինների կինետիկական հատկությունները ու առանձնահատկությունները՝ կախված կողմնային շղթայի մոդիֆիկացիաներից: Պարզվել է, որ ֆենիլցիկլոպրոպիլպենիցիլինի ռադիկալի ծանրացման հետ փոքրանում է արյան մեջ նրա ներծծման աստիճանը, բենզոլային օղակում ակոքսի ռադիկալի ներկայությունը նպաստում է նրա լավագույն ներթափանցմանը լյարդային հյուսվածք:

THE KINETIC PROPERTIES OF SOME PENICILLINS OF THE CYCLOALIPHATIC SERIES

Yu. Z. TER-ZAKHARIAN, Sh. H. OHANIAN, D. A. AVAKIAN

The dependence of the kinetic properties and the peculiarities of novel semi-synthetic penicillins on the modifications of the side-chain has been studied.

It has been found, that the increase in the weight of the phenylcyclopropylpenicillin radical calls forth a diminution of its absorption in the blood stream. The introduction of a phenoxy radical in its benzene ring is accompanied by a better penetration into the liver tissue.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Беленький М. А. Кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Рига, 1959.
2. Васильев В. К., Навашин С. М. Сб.: Полусинтетические пенициллины, 132, М., 1969.
3. Государственная фармакопея, 10, 943, М., 1969.
4. Государственная фармакопея, 10, 964, М., 1969.
5. Мнджоян Ш. Л., Цинкер М. Г., Овакмян А. Р., Тер-Захарян Ю. З., Казарян Э. В., Пароникян Р. В. Хим.-фарм. ж., 2, 40, 1980.
6. Навашин С. М., Фомина И. П. Справочник по антибиотикам, 3-е изд., М., 1974.
7. Панарин Е. Ф., Соловский М. В., Кропачев В. Н. Сб.: Полусинтетические пенициллины. 58, М., 1969.
8. Струков И. Т. Хим.-фарм. ж., 3, 30, 1971.
9. Doyle F. P., Nayler I. N. C., Smith H., Stove E. R. Nature, 191, 4793, 1091, 1961.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXV, № 2, 1982

УДК 547.553:547.833.3:615.31

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПРОНИКАЕМОСТЬЮ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ ЧЕРЕЗ ПОЛУПРОНИЦАЕМУЮ МЕМБРАНУ И ИХ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Э. А. МАРКАРЯН, Г. К. АИРАПЕТЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН,
О. М. АВАКЯН, А. С. ЦАТИНЯН

С помощью равновесного диализа изучено влияние $C=C$ связи, степени ненасыщенности гетероциклических систем, жесткости структуры и водородной связи на проницаемость производных замещенных фенилэтиламинов через ацетилцеллюлозную полупроницаемую мембрану. Сделаны выводы о взаимосвязи между проницаемостью указанных соединений через ацетилцеллюлозную мембрану и их симпатолитической активностью.

Ключевые слова: равновесный диализ, полупроницаемая мембрана, симпатолитическая активность.

Действие химических соединений, введенных в организм, так или иначе опосредуется их сродством к биологическим мембранам. Поэтому за последние годы проведены многочисленные исследования, целью которых являлось изучение связи между структурой соединений, их биологическим действием и сродством к мембранам различного происхождения. В частности, изучением с помощью метода флюоресцентных зондов [2, 3] взаимодействия препаратов из ряда фенотиазина показана