

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. Бельский 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

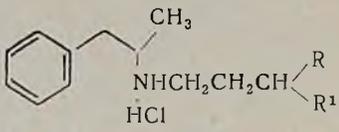
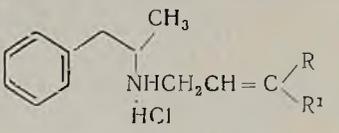
Э. А. МАРКАРЯН, Г. К. АИРАПЕТЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН,
О. М. АВАКЯН, А. С. ЦАТИНЯН

С помощью равновесного диализа изучено влияние С=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.

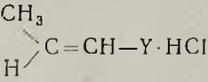
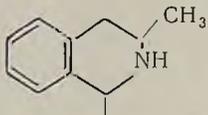
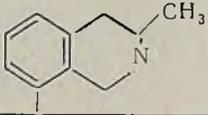
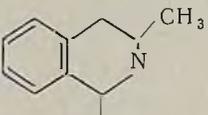
Ключевые слова: равновесный диализ, полупроницаемая мембрана, симпатолитическая активность.

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

Скорость диализа и симпатолитическая активность N-арилалкил-(или

Общая формула	№ соедине- ния	R	R ¹
	I II III IV V	H CH ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ (o-OH)	H H H C ₆ H ₅ C ₆ H ₅
	VI VII VIII IX	H CH ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	H H H C ₆ H ₅

Скорость диализа и симпатолитическая актив

Общая формула	Y	№ соедине- ния	τ, мин
		X	90
		XI	105
		XII	105

Скорость диализа и симпатолитическая активность

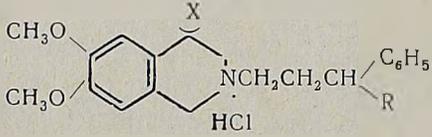
Общая формула	№ соеди- нения	X	R
	XIII	(CH ₂) ₅	C ₆ H ₅
	XIV	(CH ₂) ₅	C ₆ H ₄ (o-OH)
	XV	(CH ₂ CH ₂) ₂ O	C ₆ H ₄ (o-OH)

Таблица 1

алкенил) производных замещенных фенилэтиламинов

τ , мин	$\beta \cdot 10^{-4}$	Уменьшение сокращений протока, вызванных трансмуральным электрическим раздражением, % к контролю	
		через 5'	через 10'
180	26	40	60
165	28	50	94
195	23	60	100
160	29	71	85
70	66	95	95
45	103	50	41
30	155	90	45
30	155	95	100
50	93	95	95

Таблица 2

ность 1—(1'—пропенил) изохинолинов

$\beta \cdot 10^{-4}$	Уменьшение сокращений протока, вызванных трансмуральным электрическим раздражением, % к контролю	
	через 5'	через 10'
52	70	74
44	70	69
44	30	44

Таблица 3

N-а рилалкил-4,4-спирозамещенных изохинолинов

τ , мин	$\beta \cdot 10^{-4}$	Уменьшение сокращений протока, вызванных трансмуральным электрическим раздражением, % к контролю	
		через 5'	через 10'
100	46	70	74
90	52	70	69
45	103	30	44

достоверная корреляция между их антиаритмической активностью и константами связывания с модельными фосфолипидными мембранами [2, 4].

В настоящей работе приводятся данные о влиянии некоторых структурных факторов на проницаемость веществ через синтетическую полупроницаемую мембрану (ППМ).

Материал и методика. Опыты проводились по принципу равновесного диализа [11], с использованием ацетилцеллюлозной мембраны. Выбор мембраны синтетического происхождения объясняется тем, что она стандартна в опытах с разными соединениями в одинаковых условиях эксперимента, поэтому разницу во времени проникновения при одинаковых молярных концентрациях можно отнести к изменениям структуры соединений.

Для исследований нами были отобраны N-арилалкенильные и арилалкильные производные замещенных фенилэтиламинов I—IX, а также их циклические аналоги X—XV (табл. 1—3). Равновесному диализу подвергались водно-спиртовые (2:1) растворы соединений I—XV в концентрациях $1,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л и при температуре $20 \pm 1^\circ$. В качестве ППМ была использована ацетилцеллюлозная мембрана «Viskyn Dyalising Tubes» с диаметром пор 15—20 Å и молекулярной массой ~ 10000 . Диализ растворов проводился против водного раствора спирта, применяемого для растворения гидрохлоридов I—XV. В двух диализных кюветах объемом 2,0 мл и с диаметром отверстия 2,0 см, между которыми ставится обработанная ППМ с площадью 3,14 см², помещаются водно-спиртовой и исследуемый растворы. Через каждые 10—30 мин из кюветы, в которой был растворитель, берется проба и снимается ультрафиолетовый (УФ) спектр (на приборе «Specord»), после чего раствор вновь вливается в кювету. Эта процедура повторяется до тех пор, пока интенсивность поглощения УФ лучей по обе стороны мембраны становится одинаковой. Значения времени (τ), за которое устанавливается равновесие, приведены в табл. 1—3, а с помощью уравнения [1] можно вычислить коэффициент диализа [6].

$$\beta = \frac{V_p}{0,43 \cdot S_0 \cdot \tau} \cdot (\lg X_1 - \lg X_2), \quad (1)$$

где V_p —объем диализуемого раствора (мл), S_0 —площадь мембраны (см²), τ —время от начала диализа (мин), X_1 и X_2 —концентрации диализуемого вещества (моль/л) в начале процесса и к моменту времени τ . К моменту равновесия $X_2 = 1/2 X_1$, следовательно, значение коэффициента диализа можно вычислить уравнением [2].

$$\beta = \frac{V_p}{0,43 \cdot S_0 \cdot \tau} \lg 2 = 0,30 \frac{2,0}{0,43 \cdot 3,14 \cdot \tau}. \quad (2)$$

Результаты и обсуждение. При сравнении результатов экспериментов на группе арилалкиламинов I—IV и VI—IX (табл. 1) видно, что замена водородов в пропильном остатке на метильную, фенильную или две фенильные группы мало влияет на время установления равновесия при диализе (τ). Резкое усиление процесса диализа наблюдается при введении двойной связи в углеводородную цепь. Так, если для I—IV значения τ находятся в пределах 160—190 мин, то для VI—IX скорость диализа увеличивается в 3—6 раз, то есть $\tau = 30$ —50 мин.

При переходе к циклическим аналогам N-(2-метил-1-фенил)пропил-/4-амино-2-бутена (VII) 1-(1-пропенил)-3-метил-изохинолину (XII) и его гидрированным аналогам X, XI видно, что более жесткие структуры медленнее проникают через ППМ (табл. 2), что можно объяснить пространственными факторами. Для производных тетрагидроизохинолинов со спирозаместителем в четвертом положении XIII—XV прони-

каемость увеличивается с введением как эфиробразующего кислорода, так и фенольного гидроксила (табл. 3), что наблюдается также для нециклических аналогов—арилалкиламинов IV и V (табл. 1).

Таким образом, увеличение электроотрицательности как в алкильном, так и ароматическом фрагментах приводит к увеличению проникаемости через ППМ, что может быть связано с улучшением адсорбируемости молекул на ней [5].

Изученные вещества обладают выраженным блокирующим действием на адренорецепторы и на проведение возбуждения через симпатические нервы семявыносящего протока, а в некоторых случаях превосходят известные препараты подобного действия [7—10]. Выявление корреляции между проникаемостью соединений через ППМ и их фармакологическим действием еще не является доказательством прямой зависимости, особенно в случае адреноблокирующей активности, так как последняя в основном зависит от сродства испытуемого вещества к адре-

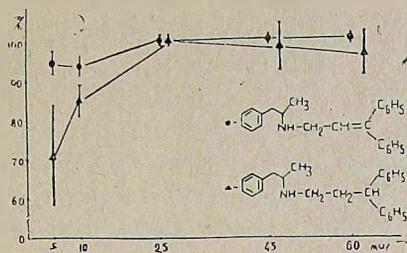


Рис. Скорость развития симпатолитического действия соединения IX (\triangle) и дифрила (\circ) в концентрации 0,05 мкмоль/мл в опытах на семявыносящем протоке крысы. По вертикальной оси—уменьшение сокращений семявыносящего протока, вызванных трансмуральным раздражением, % к контролю. Кружочком и треугольником отмечены средние результаты опытов на 8-ми протоках, с доверительными границами. По горизонтальной оси—время регистрации симпатолитического эффекта (мин) после добавления препаратов в стакан для изолированных органов.

норецептору. Однако симпатолитическое действие соединений в определенной степени зависит от их способности проникать через синаптические мембраны [1], поэтому при хорошей проникаемости можно ожидать быстрое и значительное блокирующее действие на проведение возбуждения через симпатические нервные окончания.

При сравнении проникаемости соединений I—XV (табл. 1—3) через ППМ с их симпатолитической активностью видно, что вещества с С=С связью (II и VII, III и VIII, IV и IX), оксигруппой (IV и V, XII и XIV) и атомом кислорода (XIX и XV) на пятой минуте после введения имеют наибольшее значение симпатолитического действия (статистически достоверная разница— $P < 0,01$), для соединений, способных быстрее проникать через ацетилцеллюлозную ППМ (V, VII, VIII, IX).

Специально поставленные опыты для соединений IV и IX показали, что в случае с дифрилом (IV), имеющим небольшой коэффициент проникаемости, симпатолитическое действие развивается медленнее, чем таковое соединения IX, имеющего сравнительно высокий коэффициент проникаемости. В соответствии с этим симпатолитический эффект сое-

динения IX на 5—10-й мин после введения достоверно ($P < 0,01$) превосходит действие дифрила (рис.).

Таким образом, производные арилалкиламинов и их циклические аналоги, способные быстро проникать через ацетилцеллюлозную ППМ, могут проявлять статистически значимое (с вероятностью ошибочного суждения $P < 0,05$), быстрое и значительное симпатолитическое действие, что может быть учтено при целенаправленных поисках новых биологически активных веществ.

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

Поступило 27.VIII 1981 г.

ԿԻՍԱԹԱՓԱՆՑԻԿ ԹԱՂԱՆԹՆԵՐՈՎ ԱՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ
ԹԱՓԱՆՑՆԵՐԻ ԸՆԴՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱԳԻՐԵՆԵՐԳԻԿ
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԻՋԵՎ ԿՍՊԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Գ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ,
Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Ս. ՅԱՏԻՆՅԱՆ

Հավասարակշռական դիալիզի միջոցով ուսումնասիրվել է $C=C$ կապի հետերոցիկլիկ սիստեմի չհագեցվածության, կառուցի կոշտության և ջրածնական կապի ազդեցությունը ացետիլցելյուլոզային կիսաթափանցիկ թաղանթով ֆենիլէթիլամինի ածանցյալների անցնելու ընդունակության վրա: Ստացված տվյալների հիման վրա որոշ եզրակացություններ են արվել վերոհիշյալ նյութերի սիմպատոլիտիկ ակտիվության և ացետիլցելյուլոզային թաղանթով անցնելու ընդունակության միջև եղած կապի վերաբերյալ:

STUDY OF RELATION BETWEEN THE PERMEABILITY
OF ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES THROUGH SEMI-PERMEABLE
MEMBRANE AND THEIR ANTIADRENERGIC ACTION

E. A. MARKARIAN, G. K. HAIRAPETIAN, Zh. ARUSTAMIAN,
H. M. AVAKIAN, A. S. TSATINIAN

The influence of the $C=C$ bond, the unsaturation of the heterocyclic system, the rigidity of the structure and hydrogen bond on the permeability of phenyl ethylamine derivatives through semi-permeable acetylcellulose membrane has been studied. Using equilibrium dialysis.

Certain conclusions have been drawn concerning the relation between the sympatholytic activity of the above-mentioned compounds and their permeability through acetylcellulose membrane.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата норадреналина. 88—134, Ереван, 1973.
2. Григорьева Е. А., Добрецов Г. Е. Бюлл. exper. биол., 9, 1084, 1976.
3. Добрецов Г. Е., Владимиров Ю. А. Успехи биол. химии, 16, 115, 1975.
4. Добрецов Г. Е., Лысковцев В. В., Векшин Н. Л. Бюлл. exper. биол., 10, 311, 1977.

5. Дытнерский Ю. И. Мембранные процессы разделения жидких смесей. 54, М., 1975.
6. Жуков И. И. (под ред.). Электронные свойства капиллярных систем. 352—354, М.—Л., 1956.
7. Маркарян Э. А., Айрапетян Г. К., Цатинян А. С., Авакян О. М., Восканян Е. В. Арм. хим. ж., 29, 5, 440, 1976.
8. Маркарян Э. А., Айрапетян Г. К., Авакян О. М., Цатинян А. С. Хим.-фарм. журн., 11, 59, 1978.
9. Маркарян Э. А., Балаян Р. С., Авакян О. М., Калтрикян А. А. Авт. свид. № 696009, (СССР).
10. Мнджоян А. Л., Маркарян Э. А. Авт. свид., № 203694, (СССР). [Бюлл. изобр. № 21, 1967].
11. Стрельцов С. А., Куханова М. Н., Гурский Г. В. Мол. биол., 9, 910, 1975.

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

УДК 616.15—006

РАЗВИТИЕ СПОНТАННОГО ЛЕЙКОЗА У МЫШЕЙ ЛИНИИ АКР ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. И. НОЗДРИН, М. З. БАХШИНЯН, А. В. АЗНАУРЯН, В. М. ПАДАЛКО

При введении метилового эфира ретиновой кислоты мышам высоколейкозной линии АКР усиливается пролиферация лимфоидных клеток в органах системы крови; в крови увеличивается количество лейкоцитов и падает содержание эритроцитов и гемоглобина. В связи с возникновением на месте введения препарата перитонита происходит перераспределение макрофагов различных органов.

Ключевые слова: лейкоз, ретиновая кислота.

Способность витамина А и его синтетических аналогов (ретиноидов) тормозить химический канцерогенез и вызывать обратное развитие опухолей эпителиальной природы доказана [5]. Что касается развития опухолей соединительнотканной, нервной и мышечной природы в условиях избыточного введения витамина А, то этот вопрос не разработан, хотя имеются единичные сведения о способности витамина А стимулировать развитие и рост лейкоза, фибро- и лимфосарком [1—3].

В настоящем сообщении приводятся данные о влиянии одного из наиболее активных ретиноидов—метилового эфира ретиновой кислоты (МЭРК) на развитие спонтанного лейкоза у мышей.

Материал и методика. Опыты были поставлены на 10-недельных мышах—самцах линии АКР, которые содержались на стандартной диете. 37 животных оставались интактными, 20 мышей в течение 12 недель получали внутривнутрино, по 0,15 мл, 1 раз в неделю косточковое масло. 40 животным опытной группы внутривнутрино в те же сроки и в той же дозе вводили 0,07%-ный масляной раствор МЭРК*. Указанная до-

* Препарат приготовлен Л. Н. Поляченко и Л. П. Давыдовой, сотрудниками лаборатории химии полиеновых соединений (зав.—проф. Г. И. Самохвалов) научно-производственного объединения «Витамины» ММП СССР.