ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բժշկ. հանդես

III, № 5, 1963

Журн. экспер. и клинич. медицины

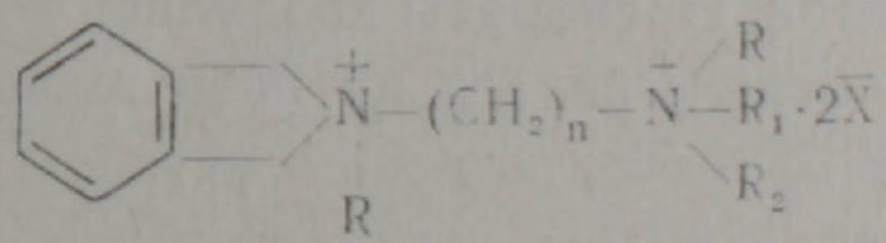
А. Л. МНДЖОЯН, В. М. АВАКЯН

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХИЗИНДАМОНА А И ХИЗИНДАМОНА Б*

За последние годы благодаря успешному применению ганглиоблокирующих средств при лечении ряда заболеваний синтез новых высокоактивных соединений такого действия представляет определенный практический интерес.

Многолетний опыт, накопленный в Институте тонкой органической химии, и отдельные литературные указания послужили основой для формирования представления о том, что при построении структур ганглиоблокирующих соединений является важным создание молекул с асимметричным азотом, т. е. молекул, в которых при азоте стоят неоднозначные радикалы.

Руководствуясь этим представлением, за последние годы ИТОХ осуществляет систематический синтез и фармакологическое исследование многочисленных соединений с асимметричными структурами. Одной из групп препаратов такого типа являются производные изоиндолина с общей структурой:



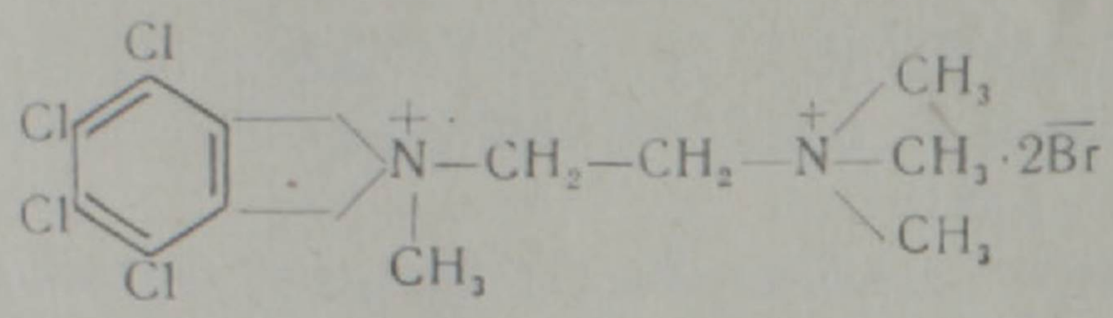
Нами ранее были подробно изучены фармакологические свойства одного из представителей активных препаратов этого ряда—дихлорметилата N-(β-диметиламиноэтил)-4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина, названного для удобства хизиндамоном (Мнджоян, Авакян [3], Авакян [1]). Синтез хизиндамона осуществлен в Институте тонкой органической химии АН АрмССР А. Л. Мнджояном, Г. Т. Татевосяном и Н. М. Диванян. Препарат аналогичного строения за рубежом известен под названием эколид, хлоризиндамин (Plummer и др. [6]).

Наши исследования подтвердили литературные данные о выраженной ганглиоблокирующей активности хизиндамона (эколида). По решению Фармакологического комитета АМН СССР хизиндамон проходит испытание при лечении тяжелой и злокачественной форм гипертонической болезни.

---

* Доложено на Третьем закавказском съезде физиологов, биохимиков и фармакологов в Баку, 13 февраля 1962 г.

Учитывая успокаивающее влияние бромидов на центральную нервную систему, А. Л. Минджояном высказано предположение, что введение брома в виде аниона в молекулу хизиндамона вместо хлора усилит терапевтическую ценность препарата. При этом устранялись также затруднения, возникающие при осуществлении хлорметилирования основания хизиндамона. На основании этого предположения в секторе химии природных соединений был синтезирован дибромметилат N-(β диметиламиноэтил)-4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина, получившего условное название хизиндамон Б (бром-аналог, в отличие от первого—хизиндамона А):



Препарат хизиндамон Б представляет собой мелкокристаллический порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде. На вкус горький. Общая формула—$C_{14}H_{20}N_2Cl_4Br_4 \cdot H_2O$. Точка плавления—246°С. Молекулярный вес—536.

В настоящей работе приводятся данные, характеризующие сравнительное фармакологическое действие хизиндамона А и хизиндамона Б.

Методика опытов

В опытах на белых мышах весом 18—22 г изучалось общее действие и токсичность препаратов. Препараты вводились во внутрь и внутрибрюшинно. Каждая доза испытывалась на пяти животных. Средние смертельные дозы препаратов вычислялись по методу Г. Н. Першина. Общее действие препаратов проверялось также в опытах на интактных кошках обоего пола весом от 1,7 до 2,2 кг. Препараты вводились через зонд в желудок в виде 1% водных растворов из расчета 50; 75; 100 и 125 мг/кг.

В опытах на кроликах проверялось местнораздражающее действие 2% и 5% водных растворов препаратов на слизистую глаза и на подкожную клетчатку.

В опытах на наркотизированных кошках (гексенал 100 мг/кг в/б) изучалось гипотензивное и никотинолитическое действие препаратов. Кровяное давление регистрировалось в сонной артерии посредством ртутного манометра. Для предотвращения свертывания крови внутривенно вводился гепарин из расчета 500 ед. на кг веса животного.

В первой серии опытов хизиндамон Б и хизиндамон А вводились внутривенно в дозе 0,5 мг/кг. Действие каждого препарата проверялось на 10 животных. В параллельных опытах на 8 животных изучалось также действие известного ганглиолитика гексония в дозе 1 мг/кг. В течение 3—4 ч. велось наблюдение за уровнем артериального давления и за его реакцией на внутривенное введение субехолина. Как известно, прессорный эффект субехолина обусловлен его возбуждающим влиянием на

н-холинореактивные системы надпочечников и, в меньшей степени, на аналогичные системы симпатических ганглиев (2, 5). Субехолин вводился внутривенно в дозах 25—60 μz на животное. О силе и длительности гипотензивного и ганглиоблокирующего действия судили по средним данным, полученным через 5—10 мин. и через 3 ч. после введения испытуемых препаратов.

Во второй серии опытов препараты вводились через зонд в желудок в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг. В качестве контроля был использован гексоний, который вводился в дозах 10; 25 и 50 мг/кг. Каждая доза хизиндамона А, хизиндамона Б и гексония испытывалась на трех животных. Изучалось влияние препаратов на артериальное давление, на прессорный эффект субехолина и на депрессорный эффект, вызванный электрическим раздражением (35 герц, 7—10 вольт, 0,5 мс) периферического конца блуждающего нерва.

Использованные препараты. Хизиндамон А, хизиндамон Б и субехолин (корконий) синтезированы в Институте тонкой органической химии АН АрмССР. Гепарин производства фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия). Гексоний и гексенал коммерческие.

Результаты

1. Общее действие и токсичность хизиндамона А и хизиндамона Б. Опыты на белых мышах.

а) Введение препаратов во внутрь.

Установлено, что хизиндамон А в дозе 200 мг/кг вызывает сонное, заторможенное состояние, затруднение дыхания. При дозе 300 мг/кг наблюдаются судорожные подергивания, расслабление задних конечностей, нарушение дыхания. При дозах 400 и 500 мг/кг через 15—20 мин. после введения часть мышей пала, у оставшихся—угнетенное состояние, боковое положение, сильное нарушение дыхания. При этом угнетающее действие препаратов имеет большую продолжительность. Так, через 24—48 ч. после введения препарата у оставшихся в живых мышей наблюдается заторможенность, мышечные подергивания, нарушение дыхания. Доза 600 мг/кг оказалась абсолютно смертельной.

Общее действие хизиндамона Б отличалось от действия хизиндамона А в основном тем, что при введении первого картина отравления (угнетение дыхания, мышечные подергивания и др.) развивалась с заметным опозданием.

Выяснено, что $ЛД_{50}$ хизиндамона А равняется 390 мг/кг, а хизиндамона Б—410 мг/кг.

б) Внутрибрюшинное введение.

Выяснено, что хизиндамон А при дозе 20 мг/кг вызывает заторможенность, сонливость. При дозе 40 мг/кг у всех пяти животных наблюдается угнетенность, урежение дыхания, боковое положение. Одна мышь пала. При дозах 60 и 80 мг/кг регистрируется беспокойство, судороги, затем расслабление конечностей и затруднение дыхания. Часть живот-

ных пала. Доза 100 мг/кг для хизиндамона А является абсолютно смертельной.

Параллельно этим опытам изучалось также общее действие и токсичность хизиндамона Б. Картина общего действия у обоих препаратов почти одинакова. Средняя смертельная доза хизиндамона А составляет 66 мг/кг, а хизиндамона Б—62 мг/кг.

Опыты на кошках.

Выяснено, что действие хизиндамона А, введенного через зонд в желудок, развивается через 10—15 мин. после его введения. Оно выражается в первую очередь в расслаблении третьего века и в расширении зрачка.

Через 0,5—2 ч. после введения, в зависимости от дозы, помимо сдвигов со стороны глаза наблюдается нарушение координации движений, угнетение дыхания, расслабление задних конечностей и т. д. Зрачки максимально расширены, третье веко закрывает больше половины глазной щели. Через 24 ч. подопытные животные, включая тех, которые получили препарат в наименьшей дозе (50 мг/кг), находились в сильно угнетенном состоянии: наблюдались затруднение дыхания, нарушение координации движений, расширение зрачка, расслабление века. Обычно на 3—4 сутки после перорального введения хизиндамона А в дозах 100 и 125 мг/кг животные пали.

Параллельно этим опытам проверялось также общее действие хизиндамона Б. Было выяснено, что картина общего действия хизиндамона Б отличается от вышеописанной тремя особенностями:

а. Расширение зрачка и расслабление века кошки наступают медленнее и держатся недолго, в то время как аналогичные сдвиги, вызванные хизиндамоном А, развиваются очень быстро и остаются в течение 3—4 дней (рис. 1).

б. Общее действие хизиндамона Б развивается только через 40—90 мин. после перорального введения т. е. значительно медленнее действия хизиндамона А.

в. При пероральном введении кошкам хизиндамон А токсичнее хизиндамона Б. Через 2—3 дня после введения хизиндамона Б пали лишь те кошки, которые получили препарат в дозе 125 мг/кг.

2. Местнораздражающее действие препаратов.

В опытах на кроликах изучалось действие препаратов на слизистую глаза. Выяснено, что хизиндамон А и хизиндамон Б в виде 2% и 5% водных растворов не оказывают заметного раздражающего действия.

В другой серии опытов препараты вводились подкожно в виде 2% и 5% свежеприготовленных водных растворов по 1 мл. Каждая доза вводилась минимум двум кроликам. Наблюдение за состоянием животных и кожи на месте инъекции велось в течение первых двух-трех недель после введения препаратов.

Было выяснено, что после подкожного введения указанных растворов, в особенности 5% раствора препаратов, наблюдается сильное угнетение животного, нарушение дыхания, расслабление задних конечностей

Хизиндамон А 50 мг/кг
per os

Хизиндамон Б 50 мг/кг
per os

До введения Через 1 ч. Через 6 ч. Через 24 ч. Через 48 ч.

Действие хизиндамона А и хизиндамона Б на тонус мигательной перепонки интактной кошки

и т. д. Однако за весь период наблюдения никаких признаков воспаления в области введения препаратов не было обнаружено.

3. Гипотензивное действие

Установлено, что сила, длительность и скорость развития гипотензивного действия зависит как от дозы, так и, в особенности, от способа введения испытуемых препаратов.

При внутривенном введении все испытуемые препараты вызывают выраженное понижение кровяного давления. Так, через 5—10 мин. после введения хизиндамона А и хизиндамона Б в дозе 0,5 мг/кг уровень кровяного давления кошки понижается, по сравнению с исходным, на 45,9±3,4% и на 46,7±5% соответственно. Гексоний оказывает аналогичное действие (43,4±8,3%) в дозе 1 мг/кг. Гипотензивное действие хизиндамона А и хизиндамона Б очень длительное. Так, через 3 ч. после введения препаратов в дозе 0,5 мг/кг ни в одном из 20 опытов не наблюдается восстановления давления до исходного уровня. При этом по длительности гипотензивного действия оба препарата существенно не отличались друг от друга. Понижение кровяного давления, вызванное гексонием, непродолжительное: через 2 ч. после его введения почти у всех 8 подопытных кошек наступало полное восстановление давления до исходного уровня.

При введении во внутрь наблюдается заметное расхождение в гипотензивных эффектах хизиндамона А и хизиндамона Б. Гипотензивное действие хизиндамона А развивается значительно быстрее и больше выражено, чем действие хизиндамона Б. (Рис. 2). Гексоний в дозах 10 и 25 мг/кг в большинстве опытов не оказывал влияния на кровяное давление и лишь в дозе 50 мг/кг вызывал четкий гипотензивный эффект.

4. Никотинолитическое действие

Выяснено, что хизиндамон А и хизиндамон Б обладают выраженной никотинолитической активностью. При внутривенном введении наркотизированным кошкам сила и длительность никотинолитического действия обоих препаратов почти одинаковы. Так, через 3 ч. после введения хизиндамона А и хизиндамона Б прессорный эффект субехолина остается уменьшенным, по сравнению с контрольным, на 82,7±4,9% и на 80,1±2,6% соответственно. В аналогичных опытах гексоний в дозе 1 мг/кг (т. е. в два раза большей дозе, чем хизиндамон А и Б) вызывает относительно слабое никотинолитическое действие: через 2 ч. после введения гексония реакция кровяного давления на введение субехолина уступает контрольной лишь на 31±5,7%.

Пероральное введение показало, что хизиндамон А по блокирующему действию на никотиновые рецепторы мозгового слоя надпочечников и парасимпатических ганглиев сердца кошки превосходит хизиндамон Б и, в особенности, гексоний. Например, в дозе 2 мг/кг хизиндамон А приводит к 50% уменьшению, а в дозе 10 мг/кг—к полному снятию прессорного эффекта субехолина. По силе никотинолитического действия в условиях перорального введения хизиндамон Б примерно в 1,5 раза уступает хизиндамону А. Гексоний в дозе 50 мг/кг оказывал более слабое ни-

котинолитическое действие, чем хизиндамон А, введенный в дозе 2 мг/кг (рис. 2).

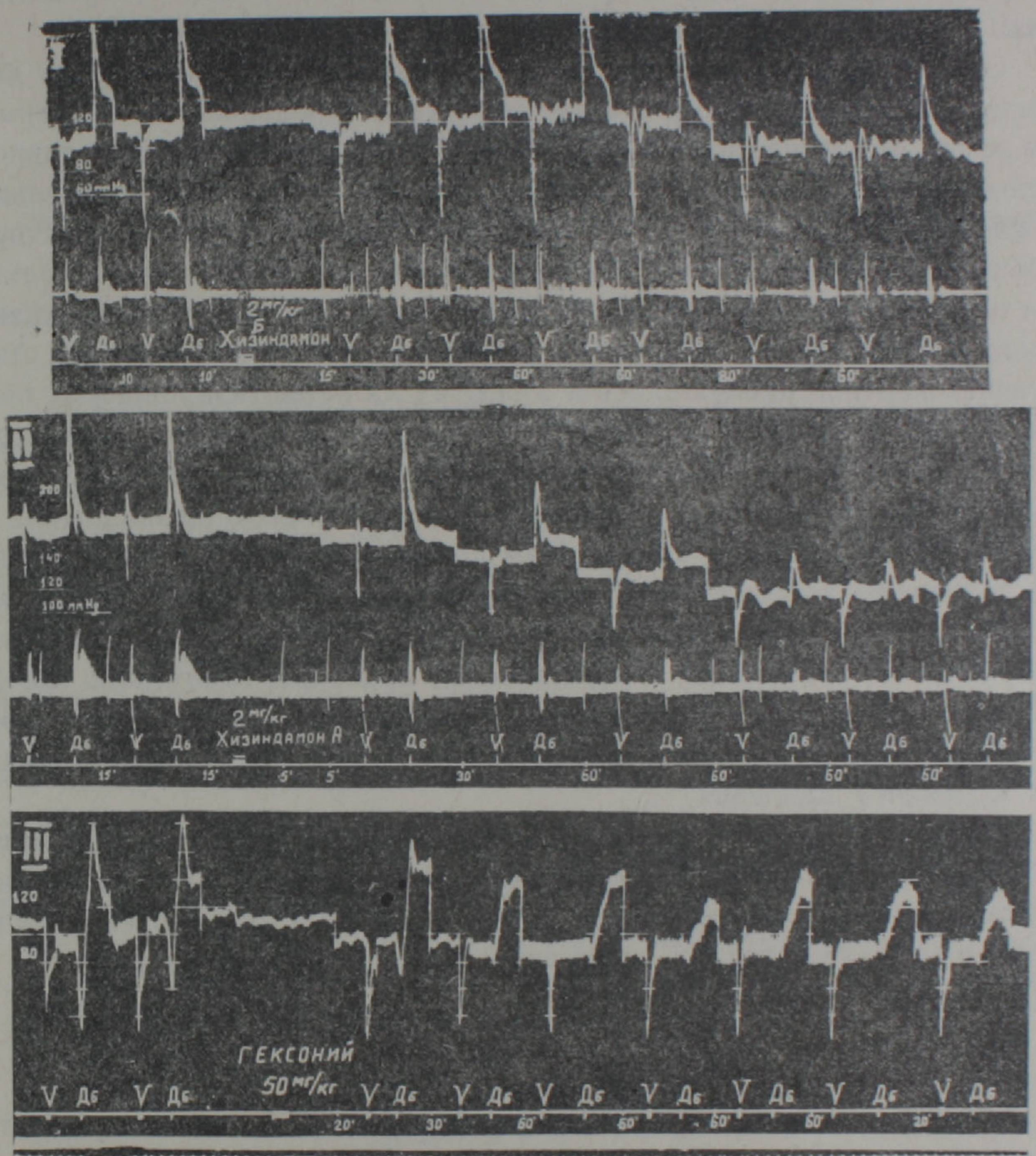


Рис. 2. Гипотензивное и никотинолитическое действие хизиндамона А, хизиндамона Б и гексония при введении через зонд в желудок. Опыты на наркотизированных гексеналом кошках. Сверху вниз: запись кровяного давления, дыхания, отметки внутривенных введений хизиндамона Б в дозе 2 мг/кг (I), хизиндамона А в дозе 2мг/кг (II) и гексония в дозе 50 мг/кг (III), отметки введений субехолина ($Д_6$), раздражения импульсным током периферического конца шейного блуждающего нерва (V) и отметки времени (15 сек.).

Заключение

Настоящее исследование позволяет провести сравнение действия хизиндамона А и хизиндамона Б, наступающее при разных путях введения.

Выяснено, что при парэнтеральном введении хизиндамон А и хизиндамон Б существенно не отличаются друг от друга. Так, внутривенное

введение препаратов наркотизированным кошкам вызывает почти одинаковое понижение артериального давления и угнетение никотинолитических биохимических систем организма. Близки и средние смертельные дозы соединений, установленные в опытах на мышах.

Однако при пероральном введении эффекты, обусловленные действием хизиндамона Б, были менее выражены и развивались медленнее, чем эффекты хизиндамона А. Так, через 10—15 мин. после перорального введения хизиндамона А интактным кошкам наступает значительное расслабление третьего века и расширение зрачка, что свидетельствует о быстрой всасываемости препарата из желудочно-кишечного тракта. Эти первые симптомы общего действия у животных, получивших хизиндамон Б, проявлялись лишь через 40—90 мин. после его введения. Аналогичная картина наблюдалась и в опытах на наркотизированных кошках: по силе и скорости развития гипотензивного и никотинолитического действия хизиндамон Б заметно уступал хизиндамону А. Возможно, это обусловлено относительно медленной всасываемостью хизиндамона Б из желудочно-кишечного тракта. Нам кажется, что постепенное и плавное понижение артериального давления, наблюдаемое после перорального введения хизиндамона Б, представляет несомненный интерес с точки зрения его применения в медицинской практике. Благодаря такому действию можно избежать развития ряда нежелательных побочных эффектов, которые наступают у больных гипертонией при быстром понижении кровяного давления.

Любопытно отметить, что широко применяемый в медицинской практике гексоний по ганглиоблокирующей и гипотензивной активности значительно уступает хизиндамону А и хизиндамону Б. Это особенно выделяется в опытах на кошках, когда препараты вводятся во внутрь.

Выводы

Сравнительное изучение фармакологических свойств дихлорметилата (хизиндамон А) и дибромметилата (хизиндамон Б) диметиламиноэтил-4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина показало:

1. При внутривенном введении наркотизированным кошкам оба препарата проявляют почти одинаковую гипотензивную и никотинолитическую активность.

2. В опытах на интактных и наркотизированных кошках при пероральном введении хизиндамон Б по гипотензивной и никотинолитической активности значительно уступает хизиндамону А.

Однако хизиндамон Б является менее токсичным препаратом.

3. Независимо от путей введения (внутривенно или во внутрь) по гипотензивному и никотинолитическому действию хизиндамон А и хизиндамон Б значительно превосходят гексоний.

4. На основании проведенных фармакологических исследований представляется перспективным в клинических условиях проведение

сравнительного исследования терапевтической ценности хизиндамона А и хизиндамона Б.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 25.XII 1962 г.

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ԽԻԶԻՆԴԱՄՈՆ Ա ԵՎ ԽԻԶԻՆԴԱՄՈՆ Բ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Դիմեթիլամինոէթիլ-4, 5, 6, 7-տետրաքլորիզոինդոլինի դիքլորմեթիլատի (խիզինդամոն Ա) և դիբրոմեթիլատի (խիզինդամոն Բ) ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ՝

1. Կատուների վրա դրված փորձերում ներերակային ներարկման դեպքում երկու պրեպարատներն էլ դրսևորում են գրեթե միանման հիպոթենզիվ և նիկոտինոլիտիկ ակտիվություն։

2. Այն փորձերում, երբ ուսումնասիրվող պրեպարատները ներմուծվում են ստամոքսի զոնդի միջոցով, ըստ հիպոթենզիվ և նիկոտինոլիտիկ հատկությունների դրսևորման, խիզինդամոն Ա պրեպարատը զգալիորեն գերազանցում է խիզինդամոն Բ պրեպարատին։ Սակայն վերջինս ավելի քիչ թունավոր է, քան խիզինդամոն Ա-ն։

3. Ուսումնասիրվող միացությունները անկախ ներմուծման ուղիներից զգալիորեն գերազանցում են գեկսոնիին։

4. Ստացված արդյունքների հիման վրա նպատակահարմար ենք գտնում կլինիկական պայմաններում համեմատել խիզինդամոն Ա և խիզինդամոն Բ պրեպարատների բուժիչ հատկությունները։

ЛИТЕРАТУРА

1. **Авакян В. М.** Фармакологическая характеристика хизиндамона-дихлорметилата N—(β-диметиламиноэтил)-4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина. Сообщение II. Известия АН АрмССР (биол. науки), 1959, т. XII, 12, стр. 9—16.
2. **Дардымов И. В., Рыболовлев Р. С.** Рефлекторная стимуляция дыхания дихолиновым эстером пробковой кислоты. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1955, 11, стр. 41—44.
3. **Минджоян А. Л., Авакян В. М.** Фармакологическая характеристика хизиндамона-дихлорметилата N (β-диметиламиноэтил)-4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина. Известия АН АрмССР (биол. науки), 1959, т. XII, 7, стр. 13—22.
4. **Першин Г. Н.** Определение средней смертельной дозы. Фармокол. и токсикол., 1950, т. 13, 3, стр. 53—55.
5. **Рыболовлев Р. С.** Действие диацетилхолинов на поперечно-полосатые мышцы и кровяное давление. Фармакол. и токсикол., 1952, т. 15, 3, стр. 9—14.
6. **Plummer** и др. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1955, 115, 2, 172—184.