

УДК 615.31+615.214.22

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ

К ФАРМАКОЛОГИИ ИЗОКТАМИЛА

Изучены некоторые стороны действия изоктамила на центральную нервную систему. Изоктамил, введенный крысам в дозе 50 мг/кг и мышам в дозах 50, 500—700 мг/кг, вызывает возбуждение центральной нервной системы: повышение спонтанной двигательной активности, экзофтальм, стереотипные движения, повышение агрессивности.

При низких дозах изоктамил предупреждает угнетающее действие этилового спирта на ц. н. с., но продлевает снотворное действие уретана. Возбуждая ц. н. с., препарат в дозах 5—10 мг/кг противодействует гипертермии, вызываемой фенамином.

Изоктамил представляет собой гидрохлорид 2-амино-6-метил-гепта-мил-6. Препарат синтезирован в ИТОХ С. А. Вартаняном и А. С. Нора-вяном. Препарат идентичного химического состава под названием геп-тамил производится фирмой Delalande (Франция), рекомендуется в качестве сердечно-сосудистого и нейро-мышечного стимулятора, а так-же для корригирования депрессивных эффектов нейролептиков, транк-вилизаторов, снотворных, алкогольного отравления и т. д.

Нами изучены некоторые стороны действия изоктамила на ц. н. с.

Методы исследования

Использованы белые крысы весом 120—200 г и мыши весом 17—22 г обоего пола. Для опытов, в которых изучалось действие на «драч-ливое» поведение, отобраны мыши-самцы весом 25—35 г.

1. Влияние изоктамила на поведение, спонтанную двигательную активность, температуру тела и тонус скелетных мышц изучено на мы-шах и крысах [1]. Изоктамил вводили подкожно в дозах 5, 10, 20, 30, 50 мг/кг и внутривенно в дозах 100, 500, 600 и 700 мг/кг. Все пока-затели регистрировались до введения препарата и после введения в раз-ные сроки в течение 24 часов. Данные, полученные как в этих опытах, так и в последующих, по возможности обработаны статистически.

2. Влияние на снотворное действие нембутала, уретана и этилового спирта изучено на крысах. Изоктамил вводился подкожно за 60 мин до введения снотворного. Контрольные животные получили физиологичес-кий раствор. Нембутал, уретан и этиловый спирт вводились внутривен-но в дозах: нембутал—35 мг/кг, уретан—800 мг/кг, этиловый спирт по 0,2 мл/100 г и 0,4 мл/100 г веса. О наступлении сна судили по исчез-новению рефлекса выпрямления. В каждую группу взято по 6—12 жи-вотных. Сравнивалась средняя продолжительность сна, вызванного сно-творным и комбинацией снотворного с препаратом.

3. Влияние на токсичность фенамина для сгруппированных крыс. Изоктамин введен подкожно в дозах 2,5, 5 и 10 мг/кг за 1 час до внутрибрюшинного введения фенамина в дозе 30 мг/кг. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Крысы сгруппированы по 3 в клетке, на каждую дозу использовано по 6 животных.

4. Влияние на фенаминовую гипертермию у мышей. В первой серии опытов изоктамин вводился подкожно в дозах 5 и 10 мг/кг за 60 мин до внутрибрюшинного введения фенамина по 20 мг/кг. Во второй серии изоктамин в дозе 50 мг/кг был введен подкожно непосредственно перед внутрибрюшинным введением фенамина (20 мг/кг). На каждую дозу использовано по 6 мышей. Контрольным животным до фенамина вводили физиологический раствор. Определялась кожная температура животных до и после введения веществ.

5. Влияние на «драчливое» поведение мышей изучено по методу, описанному ранее [2]. Изоктамин вводили подкожно в дозе 50 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор. «Пороги» и «драка» определялись до и через 0,5, 1, 3, 5 и 24 часа после введения препарата.

Результаты исследований

У крыс после введения изоктамина в дозе 20 мг/кг отмечена повышенная реакция на прикосновение, а после 50 мг/кг через 20—30 мин у части животных можно было наблюдать пучеглазие, стереотипные движения (почесывание, умывание), повышенную агрессивность. У мышей изоктамин в изученных дозах не вызывал отчетливых изменений спонтанной двигательной активности и поведения. Изменения, наблюдаемые после введения изоктамина в больших дозах (500—700 мг/кг), представлены в таблице.

Таблица

Карта неврологических и поведенческих изменений
у мышей (в каждой группе $n=10$)

Симптомы	Доза, наблюдения		
	500 мг/кг	600 мг/кг	700 мг/кг
Повышенная активность	+ через 10 мин после введения		
Пониженная активность	+ через 30 мин и позже		
Мышечный тонус	повышен	повышен	повышен
Тремор			+
Сгорбленность		+	+
Судороги			+
Кататония			
Абдукция конечностей		+	+
Экзофтальм	+	+	+
Пилоэрекция	+	+	+
Агрессивность		не наблюдалось	
Стереотипное действие		+	+

Условные обозначения: + — наличие симптома у большинства животных в группе.

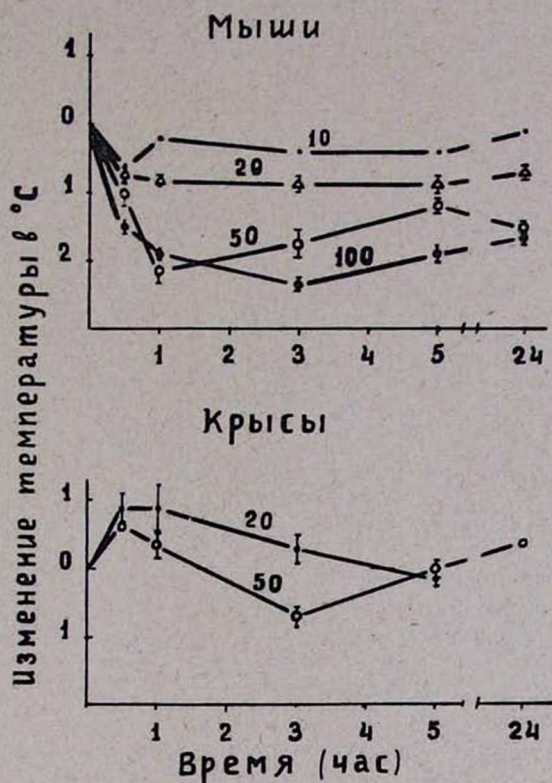


Рис. 1. Влияние изоктамила на температуру тела мышей и крыс. Цифры над линиями—дозы изоктамила (мг/кг), введенного подкожно. Вертикальные линии—стандартные ошибки.

Как видно из рис. 1, подкожное введение изоктамила мышам в дозах 10—100 мг/кг способствует понижению температуры животных. Гипотермия отчетливо выражена уже через 30 мин после введения, достигает максимума через 1 час и удерживается в течение 24 часов. Введенный крысам в дозах 5, 20 и 50 мг/кг изоктамил вызывает повышение температуры в течение первого часа. У животных, получивших препарат в дозе 50 мг/кг, через 3 часа наблюдалась небольшая (около 0,6°C) гипотермия. На тонус скелетных мышц препарат не оказывал видимого влияния.

Как видно из рис. 2, изоктамил в дозе 10 мг/кг не оказывает значительного влияния на продолжительность сна, вызванного введением нембутала. В дозе 20 мг/кг препарат несколько укорачивает снотворное действие нембутала, однако этот антагонизм статистически не достоверный. В этой группе часть животных погибла. После введения изоктамила в дозе 5 мг/кг и, особенно, 10 мг/кг наблюдается отчетливое удлинение снотворного действия уретана.

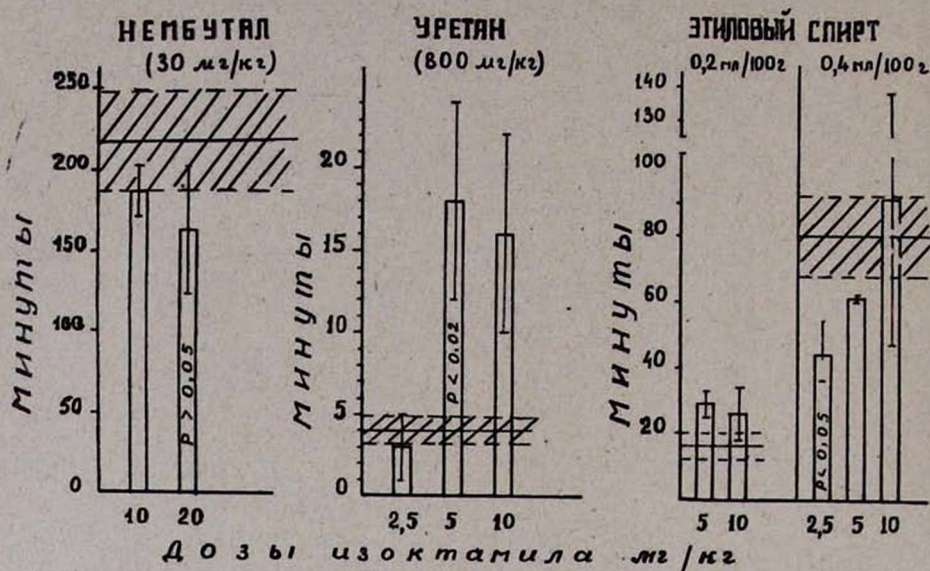


Рис. 2. Влияние изокетамил на снотворное действие нембутала, уретана и этилового спирта у крыс. Столбики—средняя продолжительность сна в группах, получивших изокетамил за 60 мин до снотворного. Вертикальные линии—стандартные ошибки. Заштрихованные полосы—средняя продолжительность сна у контрольных животных $\pm$ стандартная ошибка.

Предварительное введение изокетамил в этих же дозах не оказывает достоверного влияния на наркотическое действие этилового спирта, если он введен по 0,2 мл/100 г веса. Однако при использовании спирта по 0,4 мл/100 г изокетамил способствует укорочению продолжительности сна в дозах 2,5 и 5 мг/кг и не оказывает действия в дозе 10 мг/кг (рис. 2).

У сгруппированных крыс изокетамил, введенный в дозах 2,5, 5 и 10 мг/кг, в течение 24-часового наблюдения не влияет на смертность животных. Однако введенный предварительно в дозах 5 и 10 мг/кг, не вызывающих значительной гипотермии, изокетамил заметно противодействует гипертермии, наблюдаемой у мышей после фенамина. Это предупреждающее действие статистически достоверно через 4 часа после введения изокетамил в дозе 10 мг/кг. Введенный в дозе 50 мг/кг одновременно с фенамином препарат не оказывает видимого влияния на гипертермию, развивающуюся в течение 3 часов.

В опытах, в которых изучалось влияние на «драчливое» поведение, у мышей, получивших изокетамил в дозе 50 мг/кг, через 0,5 и 24 часа заметно некоторое повышение возбудимости: «пороги» возбудимости сдвинуты в сторону меньших напряжений тока, и реакция животных, учитываемая в баллах, более интенсивна в сравнении с исходной. На рис. 3 представлено влияние изокетамил на атрессивность животных («драка»). Как видно из рисунка, в контрольной группе в течение всего опыта реакция животных не изменена или несколько ниже, чем до вве-

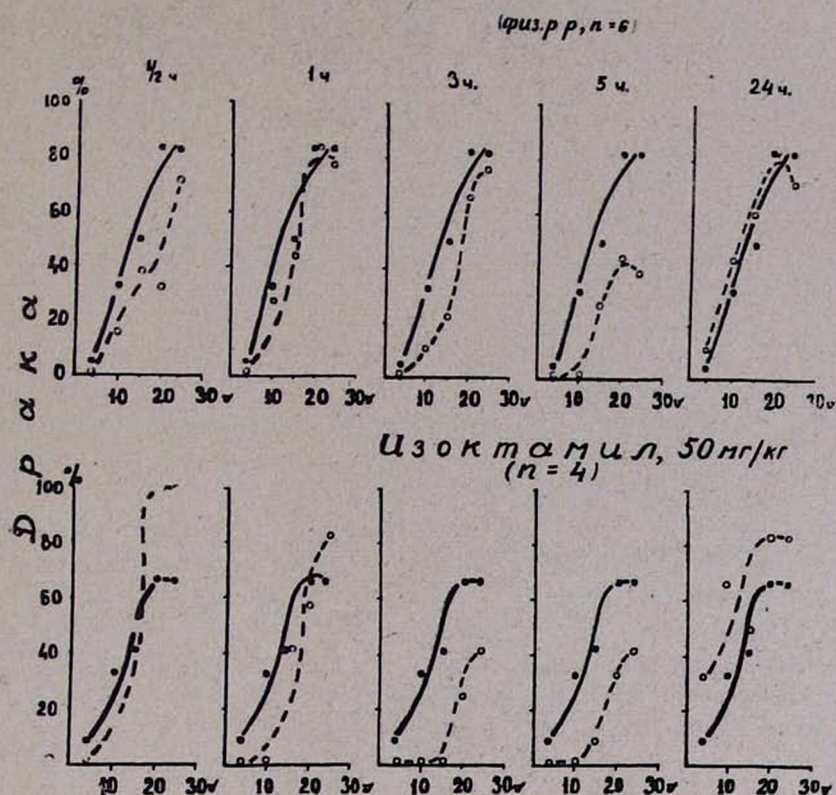


Рис. 3. Влияние изоктамила на агрессивность крыс («драка»). Вверху—животные, получившие изокетамил. Сплошные линии—кривые «драки» до введения, прерывистые линии—кривые «драки» в соответствующие сроки после введения препарата в дозе 50 мг/кг (или физиологического раствора).

дения физиологического раствора. В то же время у мышей, получивших изокетамил по 50 мг/кг, через 0,5 и 24 часа отмечается повышение агрессивности: «драка» наблюдается у большого числа животных и при меньших интенсивностях тока. Только через 3 часа после введения изоктамила отмечено понижение агрессивности, несколько большее, чем в контрольной группе.

Итак, введение изоктамила мышам и крысам приводит к появлению симптомов возбуждения ц. н. с.: повышенная спонтанная двигательная активность, пучеглазие, стереотипные движения, повышение агрессивности и т. д. Изокетамил предупреждает угнетающее действие нембутала и этилового спирта на ц. н. с., но удлиняет эффект уретана. Антагонизм в отношении этилового спирта особенно заметен при низких дозах препарата. Возбуждая ц. н. с., изокетамил в то же время противодействует гипертермии, вызываемой фенамином.

Ռ. Ռ. ՍԱՅՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Է. Փ. ԱՐԶԱՆՈՒՆՑ

ԻԶՕԿՏԱՄԻԼԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱՅԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Իզոկտամիլը (2-ամինո-6-մեթիլ-հեպտամիլ-6-քլորհիդրատ) հայտնի է որպես սիրտանոթային, ներվ-մկանային և կենտրոնական ներվային սիստեմի ստիմուլյատոր։ Ուսումնասիրվել են իզոկտամիլի որոշ ազդեցությունները մկների և առնետների կենտրոնական ներվային համակարգի վրա։

1. Իզոկտամիլի ենթամաշկային 5—50 մգ/կգ և ներվորովայնային 100—700 մգ/կգ դոզաներով ներմուծումից հետո մկների և առնետների մոտ նրկատվում են կենտրոնական ներվային համակարգի գրգռման նշաններ՝ սպոնտան ակտիվության ուժեղացում, էկզոֆալալ, ստերեոտիպ շարժումներ և այլն։ Միաժամանակ նշվում է մարմնի ջերմաստիճանի անկում մկների մոտ և բարձրացում առնետների մոտ։

2. Իզոկտամիլի ներմուծումը 5 և 10 մգ/կգ դոզայով երկարացնում է ուրետանի քնաբեր ազդեցությունը, իսկ 2,5, 5 մգ/կգ դոզայի դեպքում հակազդում է էթիլ ալկոհոլին։

3. Պրեպարատը 5 և 10 մգ/կգ դոզայով հակազդում է նաև ֆենամինի հիպերտերմիկ ազդեցությանը։

4. Իզոկտամիլի ներմուծումը մկներին (50 մգ/կգ) նպաստում է կենդանիների «ազդեցել» վարքագծի ուժեղացմանը։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армения, 1972, 25, 2, стр. 102.
2. Сафразбекян Р. Р., Лусарарян К. С., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армения, 1971, 24, 2, стр. 61.