

YU. P. RAPIAN, A. V. AZNAURIAN, G. A. TONoyAN

EFFECT OF THE CONSTANT MAGNETIC FIELD ON INTRACELLULAR SUBSTANCE OF THE CONNECTIVE TISSUE

The effect of the constant magnetic field of 5000 ersted intensity on the organism has been studied. By histochemical investigation the desorganization of the connective tissue is revealed, which is identical to the changes, described in case of collagenic diseases.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Азнаурян А. В. Противоядерные антитела и иммунопатологический процесс. Ереван, 1983.
2. Мкртчян Л. Н. Патология соединительной ткани при ревматических болезнях. Ереван, 1983.
3. Рапян Ю. А., Тоноян Г. А., Дадиванян Л. И., Вартамян В. А. ДАН АрмССР, 1976, 3, стр. 152.
4. Струков А. И., Бегларян А. Г. Патологическая анатомия коллагеновых болезней. М., 1963.

УДК 616—018.18:538.6

В. М. САМВЕЛЯН, С. А. КАЗАРЯН, Л. А. МАТЕВОСЯН,
А. И. ГЕВОНДЯН, О. Л. МНДЖОЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ДИПЕПТИДА N-НИКОТИНОИЛ-DL-ЛЕЙЦИНА

Изучено действие нового дипептида N-никотиноил-DL-лейцина на некоторые показатели сердечно-сосудистой и нервной систем. Указывается на возможность его применения в практической медицине в качестве нового антигипнотического и стимулирующего вещества.

Известно, что никотиноиламинокислоты и пептиды обладают противотуберкулезным действием [6]. Согласно данным литературы, подобное действие оказывают никотиноил-D-лейцин и никотиноил-L-лейцин [8]. Азидным, хлорангидридным и методом смешанных ангидридов нами синтезирован новый дипептид N-никотиноил-DL-лейцин, который был подвергнут широкому фармакологическому исследованию с целью изучения спектра его активности. Чистота полученного соединения проверена методами элементного анализа, ИК и ПМР спектроскопией. В данной работе представлены фрагменты по изучению влияния нового дипептида на сердечно-сосудистую и нервную системы.

Материал и методика

Стимулирующее и антинаркотическое действие нового дипептида определялось по изменению длительности этилалкогольного, уретано-

вого и нембуталового сна. Опыты проведены на 260 белых мышах массой 18—22 г. Наркотические дозы подбирались с таким расчетом, чтобы обеспечить длительность сна 40—45 минут. Этиловый спирт (96°) вводили внутривентриально в объеме 0,5 мл/г, уретан—в дозе 1300 мг/кг и нембутал—30 мг/кг. Изучаемые вещества вводили в различных дозах внутримышечно или подкожно за 30 мин до наркотиков. Наступление и исчезновение снотворного действия определяли по времени утративания и восстановления рефлекса переворачивания [3]. Каждую дозу изучали в группе из 10 мышей. Процент неуснувших животных оценивали как баллы активности. Данные обработаны методом биометрии. В качестве контроля применялись кордиамин и строфантин.

Действие изучаемого дипептида на сократительную активность сердца и чувствительность холинорецепторов миокарда изучали на изолированном по Штраубу сердце лягушки. После тестирования ацетилхолина и обработки органа изучаемым веществом миметик вновь тестировали и устанавливали степень изменения первоначального его эффекта [1]. По этому же принципу изучалось действие препарата на прямой мышце живота лягушки и на системное давление наркотизированной кошки. Изучение токсичности проводилось на 165 белых мышах при внутривентриальном введении изучаемых веществ.

Результаты и обсуждение

Внутривентриальное введение этилового спирта в снотворной дозе через 2—4 мин вызывало боковое положение животных с полным угасанием рефлекса переворачивания. Длительность сна составляла 43 ± 3 мин. Предварительное введение кордиамина в дозе 50 мг/кг лишало этиловый спирт снотворного действия в 20% случаев, оказывая 2-балльный антигипнотический эффект (по 10-балльной системе). Длительность сна укорачивалась до 24,5 мин (на 43%), а время наступления сна продлевалось до 6—8 мин ($P < 0,05$). При введении никотиноил-DL-лейцина в дозе 50 мг/кг отсутствие снотворного эффекта отмечалось у 60% животных. Сон наступал спустя 9 мин, и длительность его составляла 11 мин, укорачиваясь почти в 4 раза. Антигипнотическое действие равнялось 6 баллам, превышая втрое активность кордиамина.

Контрольный сон от уретана и нембутала длился 22 ± 1 и 48 ± 3 мин (соответственно). Под влиянием никотиноил-DL-лейцина длительность снотворного действия уретана укорачивалась до 7 мин, а нембутала—до 22 мин.

Таким образом, никотиноил-DL-лейцин оказывал значительный пробуждающий эффект на все виды наркотического сна, укорачивая длительность этилового, уретанового и нембуталового сна на 76,8, 68,2 и 54,1% соответственно, тогда как кордиамин укорачивал длительность уретанового сна всего на 12,8, а нембуталового—на 14,3%, уступая в 3—5 раз никотиноил-DL-лейцину. При увеличении дозы кордиамина до 100 мг/кг у большинства животных наблюдались судорожные подергивания и признаки пороговой токсичности. Соотношение антинаркотических эффектов кордиамина и никотиноил-DL-лейцина представлено на рис. 1.

На изолированном сердце лягушки никотиноил-лейцин в концентрациях от 1.10^{-12} до 1.10^{-7} г/мл оказывал разнонаправленное действие как на сократительную силу сердца, так и на чувствительность холинорецепторов. В больших разведениях (1.10^{-12} — 1.10^{-8} г/мл) препарат увеличивал амплитуду сокращений на 7—28% (в среднем на 15%), а при увеличении концентрации до 1.10^{-7} — 1.10^{-6} г/мл ока-

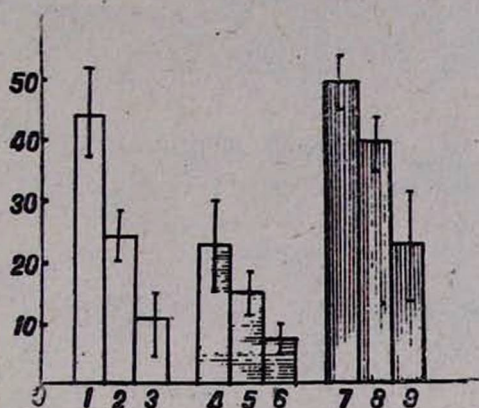


Рис. 1. Сравнительное антинаркотическое действие кордиамина и никотиноил-DL-лейцина. На оси ординат: длительность сна в минутах. На оси абсцисс: 1—контрольный сон от этилового спирта. 2—сон на фоне кордиамина. 3—сон на фоне никотиноил-DL-лейцина. 4—контрольный уретановый сон. 5—сон на фоне кордиамина. 6—сон на фоне никотиноил-DL-лейцина. 7—сон на фоне нембутала. Контроль. 8—сон на фоне кордиамина. 9—сон на фоне никотиноил-DL-лейцина.

зывал слабое кардиодепрессивное действие. Необходимо указать на его четкое холиносенсибилизирующее действие, которое проявлялось как в опытах на изолированных органах, так и в целостном организме. Холиносенсибилизирующее действие никотиноил-лейцина на изолированном сердце лягушки проявлялось в концентрации 1.10^{-7} г/мл, когда исчезало его кардиотоническое действие. На рис. 2 показано увеличение эффекта ацетилхолина при концентрациях препарата 1.10^{-7} и 1.10^{-6} г/мл. Кардиодепрессивный эффект ацетилхолина после обработки сердца препаратом в концентрации 1.10^{-8} г/мл проявился в 34%, а в концентрации 1.10^{-7} г/мл—в 63,8% случаев. После удаления препарата развивалось четкое кардиотоническое действие, превосходящее исходный фон сокращений в среднем на 25,6%. Увеличение концентрации препарата до 1.10^{-6} г/мл приводило к значительному холиномиметическому эффекту, вплоть до полной остановки сердечных сокращений (рис. 2).

Так же отчетливо проявлялось холиносенсибилизирующее действие никотиноил-лейцина в дозе 2—5 мг/кг на кровяное давление наркотизированной кошки, составляя в среднем $43 \pm 3\%$. При этом характерно довольно длительное миметическое действие препарата, когда спустя 15 мин после его введения эффект ацетилхолина, не углубляясь, растягивался во времени и полностью исчезал только через 30—40 минут.

Подобной способностью повышать чувствительность сердечной мышцы к ацетилхолину обладают некоторые кардиотонические вещества, в том числе и сердечные гликозиды [2, 4, 7]. В частности, строфантин в концентрации 1.10^{-10} — 1.10^{-8} г/мл оказывает холиносенсибили-

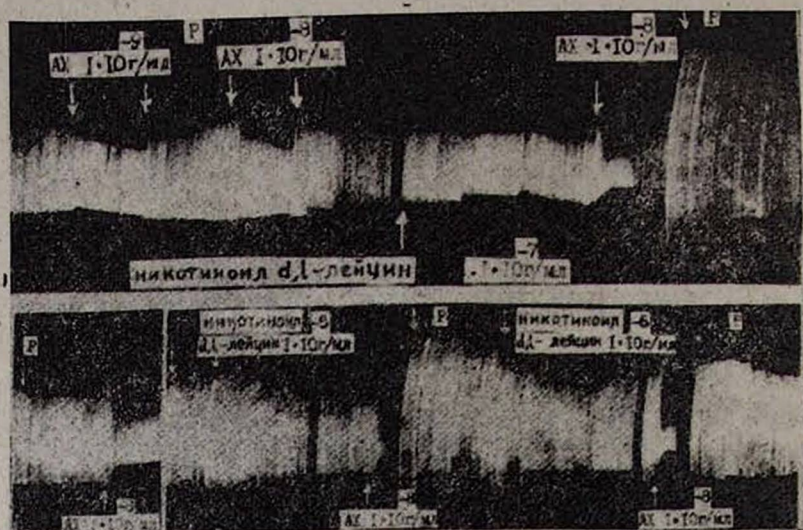


Рис. 2. Холиносенсибилизирующее действие никотиноил-DL-лейцина на изолированном сердце лягушки. Заметное увеличение кардиодепрессивного действия ацетилхолина под влиянием различных концентраций никотиноил-DL-лейцина (1.10^{-7} — 1.10^{-6} г/мл).

зирующее действие, составляющее $11,6 \pm 2,26\%$. Эти эффекты нельзя рассматривать как холиномиметические, так как проявлением миметического эффекта ацетилхолина на сердце является угнетение сократительной функции, а строфантин и другие кардиотонические вещества угнетают сердце только в токсических и субтоксических концентрациях. Таким образом, никотиноил-лейцин по своим холиносенсибилизирующим свойствам сходен со строфантином, но значительно превосходит его по активности.

Слабое никотиномиметическое действие препарат в концентрациях 1.10^{-8} — 1.10^{-7} г/мл оказывает и на изолированную прямую мышцу живота лягушки в среднем в $15 \pm 4\%$ случаев.

В изученном диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг препарат не оказывал существенного влияния на системное давление и дыхание. В большинстве опытов после введения препарата увеличивалась амплитуда пульсовых колебаний артериального давления.

Определение острой токсичности показало, что ЛД₅₀, рассчитанная по Стьюденту, для никотиноил-лейцина составляет $550 \pm 15,2$ мг/кг, что свидетельствует о невысокой токсичности препарата (ЛД₅₀ для кордиамина — $225 \pm 12,26$, а для строфантина — 2,5 мг/кг).

Таким образом, установлено, что никотиноил-лейцин обладает высокой биологической активностью. Будучи схожим по химическому строению с кордиамином в отличие от него [5] оказывает определен-

ный кардиотонический эффект и вызывает повышение чувствительности холинорецепторов сердечно-сосудистой системы подобно сердечным гликозидам. Новый дипептид оказывает выраженный антигипнотический и антинаркотический эффект на моделях этилалкогольного, уретанового и нембуталового сна, превосходя в 3—5 раз кордиамин. В то же время новое соединение в 2,5 раза менее токсично по сравнению с кордиамином и другими стимуляторами центральной нервной системы, что определяет возможность его применения в практической медицине в качестве нового антигипнотического и стимулирующего вещества.

НИИ кардиологии
им. Л. А. Оганяна

Поступила 2/XI 1984 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ս. Ա. ԿԱԶԱՐՅԱՆ, Լ. Ա. ՄԱԹԵՎՈՍՅԱՆ,
Ա. Ի. ԳԵՎՈՆԴՅԱՆ, Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ

ՆՈՐ ԴԻՊԵՊՏԻԴ N—ՆԻԿՈՏԻՆՈԻԼ DL—ԼԵՅՑԻՆԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ադիդային, քլորանհիդրիդային և խառն անհիդրիդային մեթոդներով սինթեզված է նոր դիպեպտիդ՝ նիկոթինոլ—DL—լեյցին։ Ենկելով նոր միացության քիմիական կառուցվածքի որոշ նմանությունից կորդիամինի հետ, հետազոտված են նրա խթանող և կարդիոտոնիկ հատկությունները։ Նոր միացությունը 3—5 անգամ ավելի ակտիվ է կորդիամինից էթիլալկոհոլով, ուրեթանով և նեմբութալով ստացված քնաբեր մոդելների վրա։ Ի տարբերություն կորդիամինի, նոր միացությունը օժտված է ուղղակի կարդիոտոնիկ հատկությամբ և սիրտ-անոթային սխառմի խոլինոնոցեպտորների զգայնությունը բարձրացնելու ակտիվությամբ։

Ենկելով նոր նյութի ակտիվությունից և ցածր տոքսիկականությունից մեկնաբանվում է նրա կլինիկական կիրառման նպատակահարմարությունը։

V. M. SAMVELIAN, S. A. KAZARIAN, L. A. MATEVOSSIAN, A. I. GHEVONDIAN,
O. L. MNJOYAN

PHARMACOLOGIC ACTIVITY OF THE NEW DIPEPTIDE N-NICOTINOIL—DL—LEUCINE

The newly synthesized dipeptide by its chemical structure is close to the cordiamine. It is established that it is more active than cordiamine and twice less toxic. The possibility of its application in medicine as a new stimulator is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, с. 98.
2. Назаретян Р. А., Казарян А. С. Кровообращение АН АрмССР, 1975, 3, с. 16.
3. Сафразбекян Р. Р., Арзунян Э. М. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1974, 3, с. 19.
4. Черкес А. И. В кн.: Проблемы современной физиологии, биохимии и фармакологии, т. 2. М., 1949, с. 951.

5. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств. Братислава, 1963, с. 355.
6. Abo M. H., Ghalia, Salam E. M., et al. Polish Journal of Chemistry. 1979, 53, 2239.
7. Gaffney S. Kahn J. Pharmacology, 1958, 122, 423.
8. Pradas K. U. M., Tyler B. H. et al. J. Indian Chemical Soc., 1965, 42, 1, 9.

УДК 616.155.2 : 616—018

Д. Г. ДАВТЯН, Э. А. АМРОЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИЕЙ

Исследована агрегация тромбоцитов у больных периодической болезнью в условиях лечения гипербарической оксигенацией (ГБО). Обнаружено уменьшение агрегируемости кровяных пластинок у больных, что поддерживает гипотезу о наследственном дефиците тромбоксансинтетазы при периодической болезни. Установлена терапевтическая эффективность курсового лечения ГБО. Полученные данные позволяют считать ГБО важным компонентом в терапии периодической болезни.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)—наследственное заболевание, часто встречающееся также у армян, характеризуется повторяющимися стереотипными пароксизмами, обусловленными болевым и лихорадочным синдромами, в основе которых лежит кратковременный, диффузный, поверхностный серозит.

Этиопатогенез заболевания недостаточно выяснен, а традиционное лечение малоэффективно. Согласно гипотезе Nogrobin [8], в основе патогенеза периодической болезни лежит наследственный дефект тромбоксансинтетазы, приводящий к усилению продукции дневных простагландинов (ПГ) по типу отрицательной обратной связи и соответствующему дефициту тромбоксана A_2 (TxA_2). Причем процесс может начаться с медленной вирусной инфекции, а развивающиеся в метаболическом каскаде арахидоновой кислоты нарушения вовлекаются далее в микроваскулярные и иммунологические сдвиги, характерные для коллагенозов [8].

Тромбоксан A_2 вовлечен в регуляцию взаимоотношений между окислительным и гликолитическим звеньями метаболизма. Предполагается, что нормальные нуклеиновые кислоты содержат связанный с ними Tx , который регулирует их функцию и стабилизирует их, предотвращая появление антигенных и мутагенных свойств; кроме того, допускается возможность, что TxA_2 является физиологическим регулятором коллагеназы, сдерживающим ее активность [8].

Кислород является избирательным стимулятором синтеза TxA_2 , а условия гипоксии тканей, характерные для коллагенозов, приводят к усилению синтеза коллагена и дезорганизации соединительной ткани [4]. Отсюда возникло предположение о возможном положительном влиянии гипербарической оксигенации (ГБО) на больных с периодической болезнью. Кроме того, в последние годы получены данные, сви-