

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

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ, ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ И ТРАНҚВИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НОВЫХ АМИДОВ ПЕПТИДОВ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Изучены новые изопропиламида никотиноилпептидов, проявившие высокую противосудорожную и нейролептическую активность, превосходящую в модельных опытах действие известных эталонных препаратов—пирацетама, фенобарбитала и дифенина.

Никотинамид является структурным компонентом НАДФ.Н и НАД.Н, участвующих в метаболизме многочисленных экзогенных и эндогенных веществ [1—3,5], что определяет широкий диапазон их биологической активности. Никотиноил-DL-серин, валин, аланин и ϵ -аминокапроновая кислота обладают выраженными стимулирующими, антинаркотическими и кардиотропными свойствами [4]. В настоящей работе представлены данные по изучению влияния некоторых амидов никотиновой кислоты—изопропиламид никотиноилглицина, никотиноил- β -аланина, никотиноил-DL-лейцина на длительность сна, вызванного наркотическими веществами, течение коразоловых судорог и гипоксию мозга.

Материал и методы

Влияние веществ на длительность наркотического сна, вызванного урстаном (1000 мг/кг), нембуталом (30 мг/кг) и 96° этиловым спиртом (0,4 мл/100 г), изучалось в модельных опытах на белых мышах общезвестными методами. Вещества вводились подкожно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до наркотического агента.

Нормобарическая гипоксия моделировалась в барокамере при помощи регулирования содержания кислорода и азота в пропорции 3 к 97 в процентном отношении. Циркуляторная гипоксия мозга вызывалась путем перевязки обеих сонных артерий у белых крыс. Учитывалось время гибели и процент погибших животных на фоне предварительного введения изучаемых веществ. Противосудорожное действие определялось в опытах на белых мышах по антагонизму с коразолом. Судороги вызывались подкожным введением коразола в дозе 100 мг/кг. Эффекты регистрировались визуально по альтернативной форме в течение 30 минут. Учитывались тяжесть клонических и тонических судорог и число погибших животных. Изучаемые вещества вводились внутривентриально за 30 мин до анализатора. Противосудорожное действие оценивалось по ЭД₅₀. Каждая доза изучалась в группе из 10 животных. Острая токсичность ЛД₅₀ устанавливалась при внутривентриальном введении белым мышам. Новые соединения синтезированы в Институте тонкой органической химии АН АрмССР. В качестве контрольных препаратов были использованы никотинамид, фенобарбитал,

дифенин и пирацетам. Результаты экспериментов обработаны соответствующими биометрическими методами.

Результаты и обсуждение

Противогипоксическое действие изученных веществ при нормобарической гипоксии было сопоставлено с активностью известного антигипоксического агента—пирацетама и структурного аналога производных никотиновой кислоты—никотинамида. Результаты опытов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительная антигипоксическая активность некоторых изопропиламидов никотиноламинокислот при нормобарической гипоксии

Вещество	Эффективная доза, мг/кг	Продолжительность выживания мышей (в контроле 100%)	Циркуляторная гипоксия, % выживания (в контроле 15%)
Пирацетам	250	89±5,9	25
	500	143±17,5	40
Никотинамид	500	179±1,8	20
	1000	220±8,4	25
Никотиноилглицин	25	150±7,2	30
	50	178±12,1	40
Никотиноил-β-аланин	25	138±4,6	45
	50	165±7,6	50
Никотиноил-DL-лейцин	25	155±6,0	35
	50	180±11,5	40

Как видно из табл. 1, антигипоксическая активность новых синтетических никотинамидов на обеих изученных моделях определенно превосходит таковую не только никотинамида, но и пирацетама. Так, для всех трех новых никотинамидов эффективной защитной дозой является 25—50 мг/кг, в то время как эффективная доза никотинамида и пирацетама оказалась в 10—40 раз большей. Из трех изученных веществ на модели циркуляторной гипоксии более эффективным оказался изопропиламид никотиноил-β-аланин, который при перевязке обеих сонных артерий предупреждал гибель 50% животных.

На моделях уретанового и нембуталового сна изученные три новых амида пептидов никотиновой кислоты вызывали значительное удлинение снотворного эффекта наркотических веществ. По способности удлинять снотворное действие уретана и нембутала изученные вещества оказались в 3—5 раз активнее фенобарбитала. Менее эффективно было их действие на модели этилалкогольного сна (табл. 2).

Сопоставляя активность ранее изученных нами на моделях наркотического сна пептидов никотиновой кислоты [4] и изопропиламидов никотиноилпептидов, мы установили, что введение изопропиламидной группы в структуру никотиноилпептидов радикально меняет нейротропную направленность действия этих веществ, что выражается в

изменении пробуждающих, антинаркотических свойств, переходящих в траквилизирующие, нейролептические. Подобное изменение направленности нейролептических свойств находит свое подтверждение также и в появлении противосудорожной активности, отчетливо проявляющейся на модели коразоловых судорог.

Таблица 2

Сравнительное влияние изопрониламинов никотиноиламинокислот на длительность снотворного действия наркотиков

Вещество	Длительность ал. кзольного сна, мин.	Длительность уретан сна, мин.	Длительность небуталового сна, мин.
Контроль	30±2,6	22±1,5	31±2,2
Фен обарбител	46±1,2	35±2,3	46±3,5
Никотиноилглицин	39±0,6	95±2,2	62±1,8
Никотиноил-β-аланин	43±1,4	95±3,1	125±4,3
Никотиноил-DL-лейцин	32±1,4	62±3,4	53±2,4

Сравнительная активность эталонных противосудорожных агентов—фенобарбитала и дифенина и новых синтетических веществ представлена на рисунке, откуда видно, что все три новых никотинамида по применяемым противосудорожным дозам (соответствующим ЭД₅₀) приблизительно равны (заштрихованные столбики). Существен-

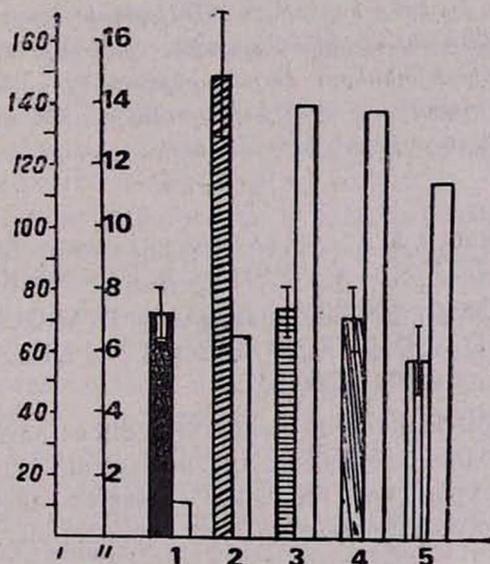


Рис. 1. Сравнительная активность новых изопрониламинов никотиновой кислоты на модели коразоловых судорог у белых мышей. По оси ординат: 1—противосудорожные дозы (ЭД₅₀)—заштрихованные столбики, II—индексы активности (LD₅₀/ЭД₅₀)—незаштрихованные столбики. По оси абсцисс: 1—фенобарбитал, 2—дифенин, 3—никотиноилглицин, 4—никотиноил-β-аланин, 5—никотиноил-DL-лейцин.

но отличается от них только дифенин, ЭД₅₀ которого значительно выше, что связано с его низкой токсичностью. Однако при сопоставлении индексов их активности (соотношение ЭД₅₀/ЛД₅₀) картина несколько меняется. Так, наименьшая активность отмечается у фенобарбитала (индекс 1,27), что связано с его относительно высокой токсичностью по сравнению с другими веществами (рис., 1—1). По индексу активности (6, 55) дифенин намного эффективнее фенобарбитала (рис., 1—2). Однако новые никотинамиды проявили более высокую степень активности по сравнению с эталонными препаратами, что выражается в высоких показателях их индексов (13,8—13,5—11,3). Из изученных никотинамидов по противосудорожной активности наиболее интересные данные получены с изопропиламидом-N-никотиноилглицина, имеющим индекс, равный 13,8.

Таким образом, среди аминокислотных производных изопропил-никотиноиламидов нами обнаружены потенциально высокоэффективные противосудорожные, антигипоксические, транквилизирующие и нейролентические вещества, которые могут иметь в перспективе большую клиническую значимость.

НИИ кардиологии МЗ АрмССР

Поступила 17/III 1987 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ս. Հ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Լ. Ս. ՄԱՏԵՎՈՍՅԱՆ,
Ն. Ռ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ և Ա. Ի. ՂԵՎՈՆԴՅԱՆ

ՈՐՈՇ ՆՈՐ ՆԻԿՈՏԻՆԱՅԻՆ ՊԵՊՏԻՆՆԵՐԻ, ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՀԻՊՕՔՍԻԿ,
ՀԱԿԱՅՆՅՈՒՄԱՅԻՆ ԵՎ ՏՐԱՆԿՎԻԼԻԶԱՏՈՐԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ուսումնասիրված են երեք նոր նիկոտինամիդների՝ գլիցինի, β-ալանինի, և DL-լիցինի համեմատական հակահիպոքսիկ, հակացնցումային և տրանկվիլիզատորային հատկությունները: Հայտնաբերված է, որ տվյալ փորձնական մոդելների վրա ուսումնասիրված նոր նյութերը ունեն զգալի առավելություն հանրահայտ դեղանյութերի՝ ֆենազեպամի, պիրացետամի և դիֆենինի համեմատությամբ:

V. M. SAMVELIAN, S. A. GHAZARIAN, L. A. MATEVOSSIAN,
N. R. GEVORKIAN, O. L. MNJOYAN, A. I. GHEVONDIAN

ANTIHYPoxic, ANTISPASTIC AND TRANQUILIZING PROPERTIES OF SOME NEW AMIDES OF NICOTINIC ACID PEPTIDES

The new isopropylamides of nicotinoyl peptides have been investigated, which have marked antispastic and neuroleptic activity.

In the model experiments they have surpassed the effect of the traditional standard preparations-pyracetam, phenobarbital and phenylhydantion sodium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М., 1975.
2. Бендикос Э. А., Шмуйлович Л. М., Копелевич В. М. Бюлл. эксперим. биологии, 1972, I, с. 65.

3. Копелевич В. М., Шмуйлович Л. М., Трубников В. И. и др. Авторское свидетельство № 325232 (СССР).
4. Самвелян В. М., Козарян С. А., Джанполадян Е. Г. и др. Фармакол. и токсикол., 1986, 3, с. 35.
5. Harinath B. C., Odell A. V. Biochem. Pharmacol., 1958, 17, 167.

УДК 615.7—006

Л. Х. ГАРКАВИ, Е. Б. КВАКИНА, Ф. М. ЗАХАРИЮТА,
О. Ф. ЕВСТРАТОВА, Г. В. БЕЛЯКОВА

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА В МАЛЫХ ДОЗАХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Применение малых доз адреналина вызывало развитие неспецифических адаптационных реакций тренировки и активации у животных при химиотерапии опухолей. Это сопровождалось повышением резистентности организма, выражающимся в снижении летальности, уменьшении лейкопении, активации тимико-лимфатической системы, а также в усилении противоопухолевого эффекта химиотерапии.

Известно, что адаптация организма к любым стрессорным воздействиям включает прежде всего изменения в метаболизме катехоламинов. Многочисленными работами показана ведущая роль адреналина при развитии в организме различных неспецифических адаптационных реакций—стресса [15, 16, 17], тренировки и активации [4]. Подтверждением этого являются также данные литературы о влиянии адренергической афферентации на регуляцию системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников [10, 12, 13], принимающей, как известно, решающее участие в формировании общих неспецифических адаптационных реакций организма.

Исследованиями нашей лаборатории установлено, что с помощью экзогенного адреналина можно повысить неспецифическую, в том числе противоопухолевую, резистентность животных [4, 14]. Механизм такого влияния связан с развитием и поддержанием с помощью адреналина неспецифических адаптационных реакций тренировки и активации, в особенности последней. Показано также, что с помощью реакций тренировки и активации можно повысить сопротивляемость организма при химиотерапии опухолей [5, 7, 8]. Исходя из вышеизложенного, нами сделана попытка использовать адреналин и в качестве защитного средства от токсического влияния противоопухолевых препаратов. Другой предпосылкой к применению этого воздействия явилось то, что адреналин, являясь эффективным радиопротектором, может оказывать также защитное действие при применении алкилирующих препаратов, обладающих радиомиметическими свойствами.

Материал и методы

Работа проведена на 165 беспородных белых крысах-самцах массой 150—200 г без опухолей и с перевивной опухолью С-45. После того как размер опухоли достигал 0,5—1 см³, животным начинали вводить алкилирующие препараты (циклофосфан, сарколизин) в терапев-