

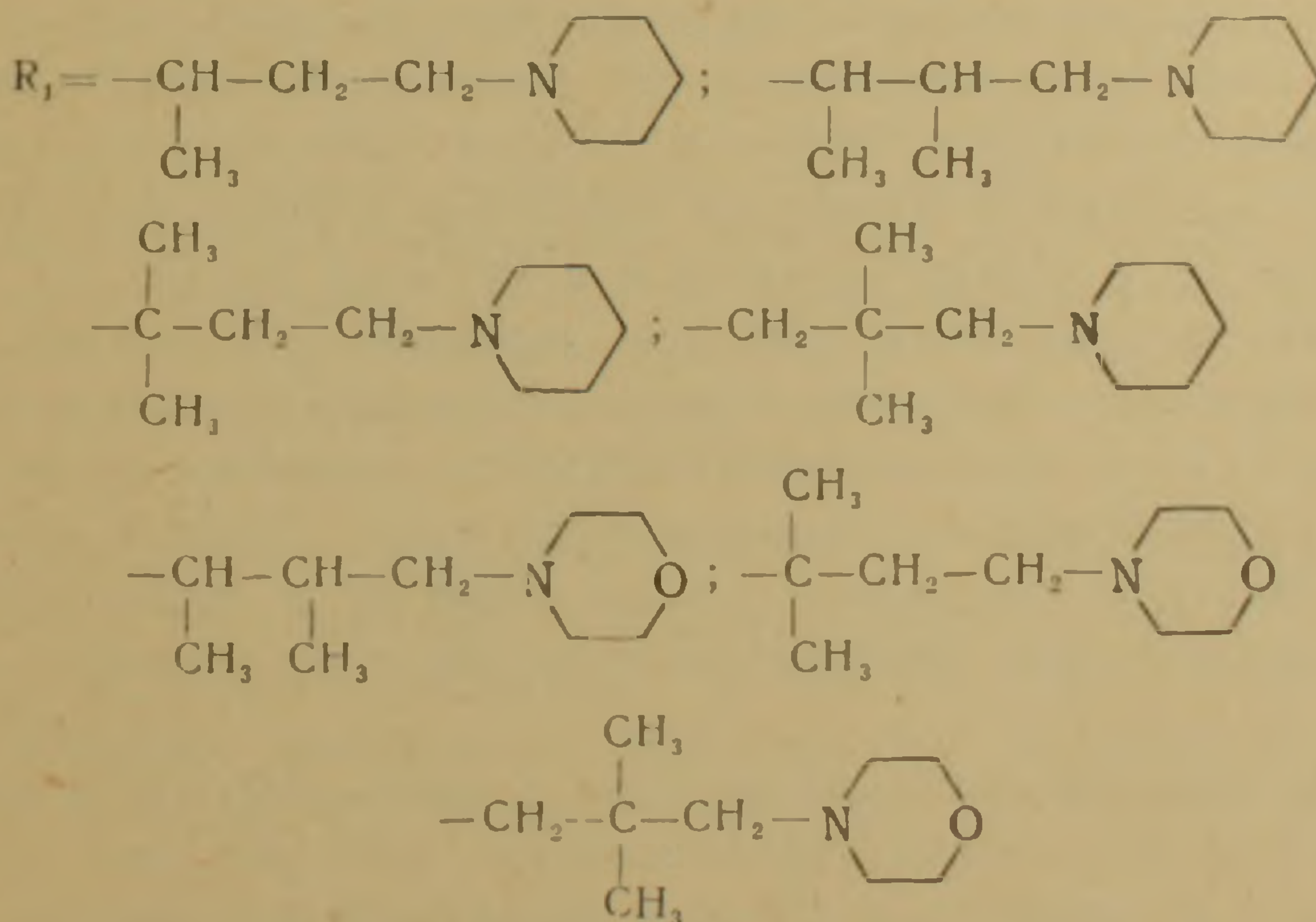
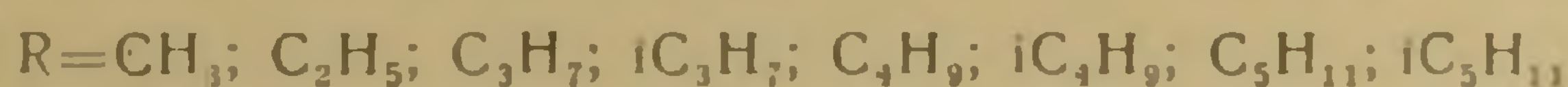
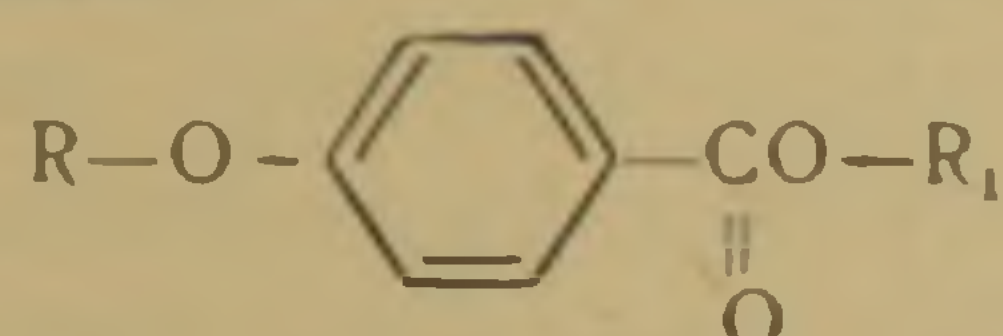
Н. Е. АКОПЯН, Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Р. Г. ПАРСАДАНЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПИПЕРИДИНО- И МОРФОЛИНОАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ ПАРА-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Представляемая работа является частью обширных исследований, посвященных синтезу и фармакологическому изучению аминоэфиров пара-алкоксибензойных кислот, проводимых в Институте тонкой органической химии АН АрмССР [1—6].

Ранее было показано, что аминоэфиры пара-алкоксибензойных кислот обладают высокой биологической активностью [7—12]. Одно из соединений этого ряда, а именно хлоргидрат α,β -диметил- γ -диэтил-аминопропилового эфира пара-изобутоксibenзойной кислоты под названием ганглерон, и нашло широкое применение в клинике внутренних болезней.

В настоящей работе приведены фармакологические исследования пиперидино и морфолиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот, синтезированных в нашем институте [13]. Соединения имели следующее общее строение:



Изучено влияние хлоргидратов, йодметилатов и йодэтилатов исследуемых соединений на кровяное давление и дыхание наркотизированных кошек и их действие на холинореактивные системы как в

опытах на изолированных органах (прямая мышца живота лягушки и отрезок изолированной кишки кошки), так и в опытах на целом животном (кошка).

М е т о д и к а

На отрезке изолированной тонкой кишки кошки определялась способность аминоэфиров влиять на спонтанные сокращения и изменять сокращения кишки, вызываемые ацетилхолином. Использованы концентрации препаратов $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$. Ацетилхолин применялся в концентрациях $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-7}$. Мышца погружалась в раствор препарата на 4 мин. Эти опыты были поставлены как отборочные.

В опытах на прямой мышце живота лягушки определялась способность препаратов изменять тонус мышцы и высоту ацетилхолиновых сокращений после 10 минутного воздействия. Высота ацетилхолиновых сокращений до воздействия препаратов принималась за 100%. Препараты изучались в разведениях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$.

В опытах на кошках обездвиженных дорико (гексенал) было изучено влияние пиперидино и морфолиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот на дыхание и уровень кровяного давления. Кровяное давление регистрировалось в общей сонной артерии, дыхание — посредством капсулы Маррея, соединенной с трахеей.

Для изучения влияния аминоэфиров на холинореактивные системы в условиях опыта на целом животном, определялась способность веществ изменять гипотензивный эффект, вызываемый раздражением блуждающего нерва и введением ацетилхолина, а также их влияние на гипертензивное действие коркония — дихолинового эфира корковой кислоты. Последний, как известно [14], обладает способностью возбуждать холинорецепторы симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и хеморецепторы каротидных клубочков. Блуждающий нерв раздражался на шее. Источником тока служил генератор прямоугольных импульсов. Препараты вводились в бедренную вену в дозах 0,1—3 мг/кг, а в части случаев и в меньших дозах.

Влияние на дыхание и кровяное давление. Хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты всех изученных пиперидино и морфолиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот вызывают более или менее выраженное понижение кровяного давления. Гипотензивное действие хлоргидратов отчетливое при введении их в дозах 1—3 мг/кг. Действие йодалкилатов проявляется в значительно меньших дозах — 0,1—1 мг/кг.

В ряду йодалкилатов при наличии в кислотной части эфира метокси и амилокси радикалов гипотензивное действие было несколько слабее, чем у соединений с прочими алкокси-радикалами.

Гипотензивное действие зависело также от строения аминоспиртового радикала. Соединения, содержащие α -метил- γ -N-пиперидинопропиловый и α , β -диметил- γ -N-пиперидинопропиловый радикалы, ока-

зались наиболее активными по гипотензивному действию (рис. 1, 3). Влияние на кровяное давление в ряду соединений, содержащих β , β -диметил- γ -N-пиперидинопропиловый радикал, гипотензивное действие было слабо выражено. Соединения с α , α -диметил- γ -N-пиперидинопропиловым радикалом занимали промежуточное положение.

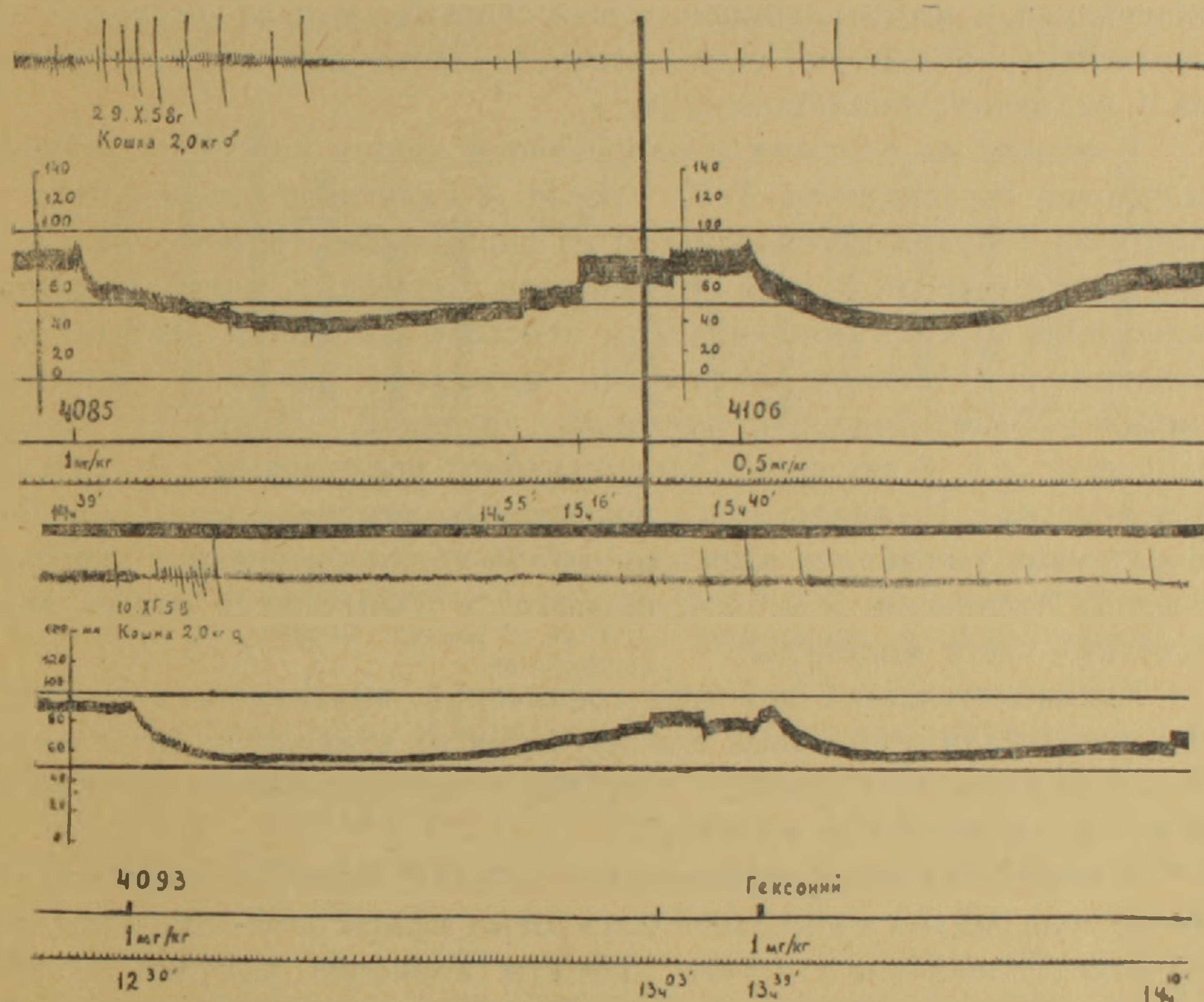


Рис. 1. Гипотензивное действие пиперидиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот в опытах на наркотизированной кошке. Регистрируется: дыхание, кровяное давление: а) гипотензивное действие препарата 4085 (йодэтилат α , β -диметил- γ -N-(пиперидино) пропилового эфира пара-этоксibenзойной кислоты); б) гипотензивное действие препарата 4106 (йодэтилат α -метил- γ -N-(пиперидино) пропилового эфира пара-изопропокси-бензойной кислоты); в) сравнение гипотензивного действия препарата 4093 (йодэтилат α -метил- γ -N-(пиперидино) пропилового эфира пара-пропоксибензойной кислоты) и гексония.

На дыхание наркотизированных кишек хлоргидраты пиперидино и морфолиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот в дозах 1—3 мг/кг существенного влияния не оказали. Йодметилаты и йодэтилаты в дозах, вызывающих значительное понижение кровяного давления (0,5—1 мг/кг), нередко оказывали угнетающее действие на дыхание.

Влияние на холинореактивные системы. Пиперидино и морфолиноалкиловые эфиры пара-алкоксибензойных кислот в опытах на прямой мышце живота лягушки в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ пони-

жали или полностью предупреждали сокращения мышцы, вызванные ацетилхолином.

Была отмечена зависимость никотинолитического действия от строения как кислотной, так и аминоспиртовой части молекулы. Наиболее активными оказались соединения с α -метил и α , β -диметил- γ -N-пиперидино и морфолинопропиловым спиртом. В ряде случаев никотинолитическое действие усиливалось с удлинением алкокси радикалов в кислотной части молекулы.

В опытах на отрезках изолированной кишки кошки исследуемые соединения в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ после 4-минутного воздействия не оказывали существенного влияния на спонтанные сокращения. Большинство соединений в этом разведении подавляло ацетилхолиновые сокращения отрезка кишки. Это действие особенно отчетливо у йодалкилатов. Наиболее активными оказались эфиры, содержащие α -метил- γ -N-(пиперидино) пропиловый радикал. Наименее активны соединения с β , β -диметил- γ -N(пиперидино) пропиловым радикалом. В ряду α -метил- γ -N-(пиперидино) пропиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот наиболее выраженным M-холинолитическим действием обладают соединения с этокси, пропокси и изопропокси радикалами в кислотной части молекулы.

Холинолитическое действие соединений, выявленное в опытах *in vitro*, послужили основанием для изучения их влияния на холинореактивные системы вегетативных ганглиев и центральной нервной системы в опытах на целом животном.

В опытах на наркотизированных кошках было показано, что изученные пиперидино и морфолиноалкиловые эфиры пара-алкоксибензойных кислот способны угнетать эффекты коркония как на дыхание, так и на кровяное давление. У хлоргидратов это действие проявляется при введении их в больших дозах, 1—3 мг/кг, и выражено слабо. Блокирующее действие йодалкилатов выражено значительно сильнее и наступает при введении их в дозах 0,5—0,05 и менее мг/кг веса (рис. 3). Для удобства сравнения были высчитаны (интерполированием) и выражены в отрицательных lg дозы, угнетающие гипертензивное действие коркония на 50%. В ряду пиперидино алкиловых эфиров наиболее выраженным ганглиоблокирующим действием обладают соединения, содержащие α -метил- γ -N-(пиперидино) пропиловый радикал (рис. 2). В этом ряду соединений видна зависимость силы ганглиоблокирующего действия от длины алкокси радикала у бензоевого кольца. Йодалкилаты эфиров параэтокси, парапропокси и пара-изопропоксибензойных кислот обладают наибольшим блокирующим действием на симпатические ганглии, возбуждаемые корконием. В соединениях с прочими аминоспиртами зависимость силы действия от строения кислотной части менее отчетлива.

В ряду морфолинопроизводных наибольшим ганглиоблокирующим действием обладают соединения с α , β -диметил- γ -N-(морфолино) пропиловым спиртом (соединения с α -метил пропиловым спиртом не

были синтезированы). В группе морфолиновых производных судить о влиянии изменения радикала R — в кислотной части на силу ганглио-блокирующего действия не представлялось возможным, так как были синтезированы только бутокси и изобутокси производные.

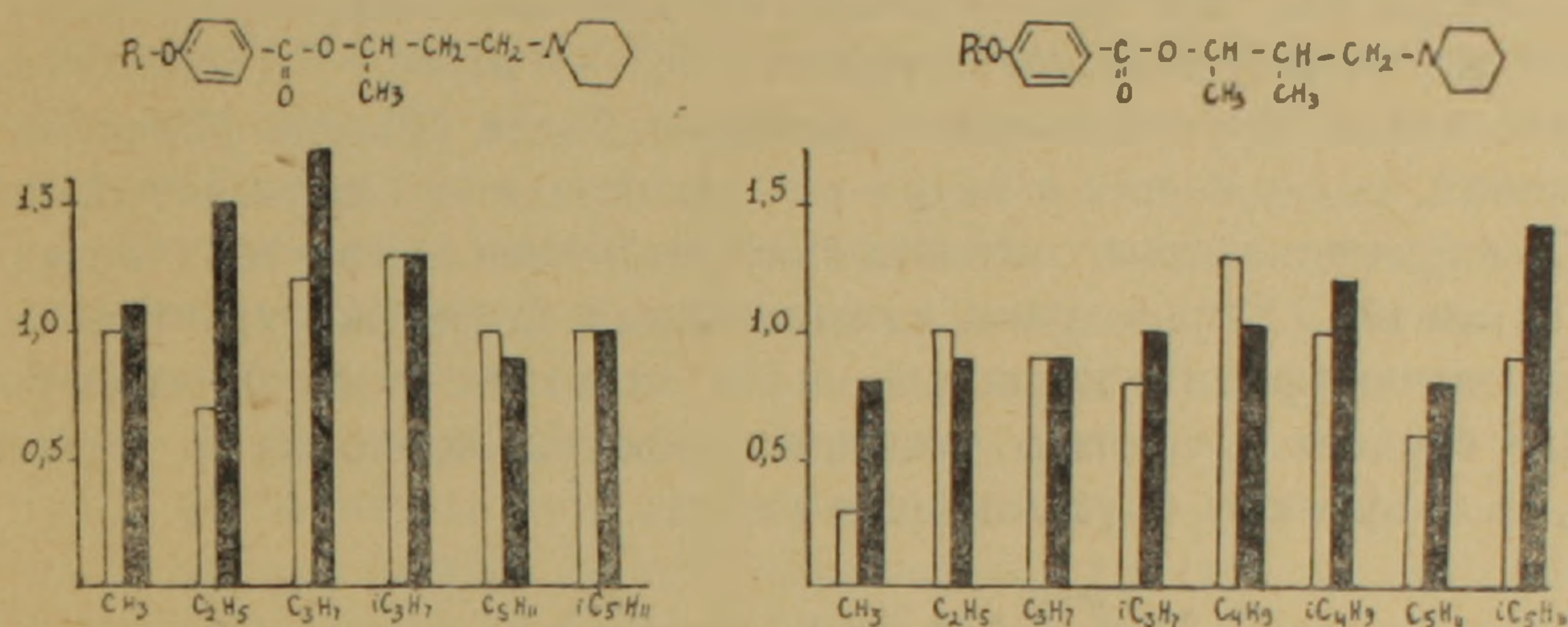


Рис. 2. Влияние α -метил и α , β -диметил- γ -N-пиперидиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойной кислоты на гипертензивное действие коркония. По оси абсцисс значение радикала R в кислотной части молекулы. Не зачерненные столбики йодметилаты, черные—йодэтиллаты. По оси ординат: дозы препаратов, уменьшающие эффект коркония на 50%, выраженные в отрицательных логарифмах.

С целью выяснить, действительно ли угнетение эффектов коркония вызвано нарушением проведения в симпатических ганглиях, или же этот эффект обусловлен адренолитическим действием исследуемых аминоэфиров, было изучено влияние одного из наиболее активных соединений на эффекты коркония и адреналина в одном и том же опыте. Оказалось, что в дозах, подавляющих эффекты коркония на дыхание и кровяное давление, препарат не оказывает видимого влияния на эффекты адреналина (рис. 3).

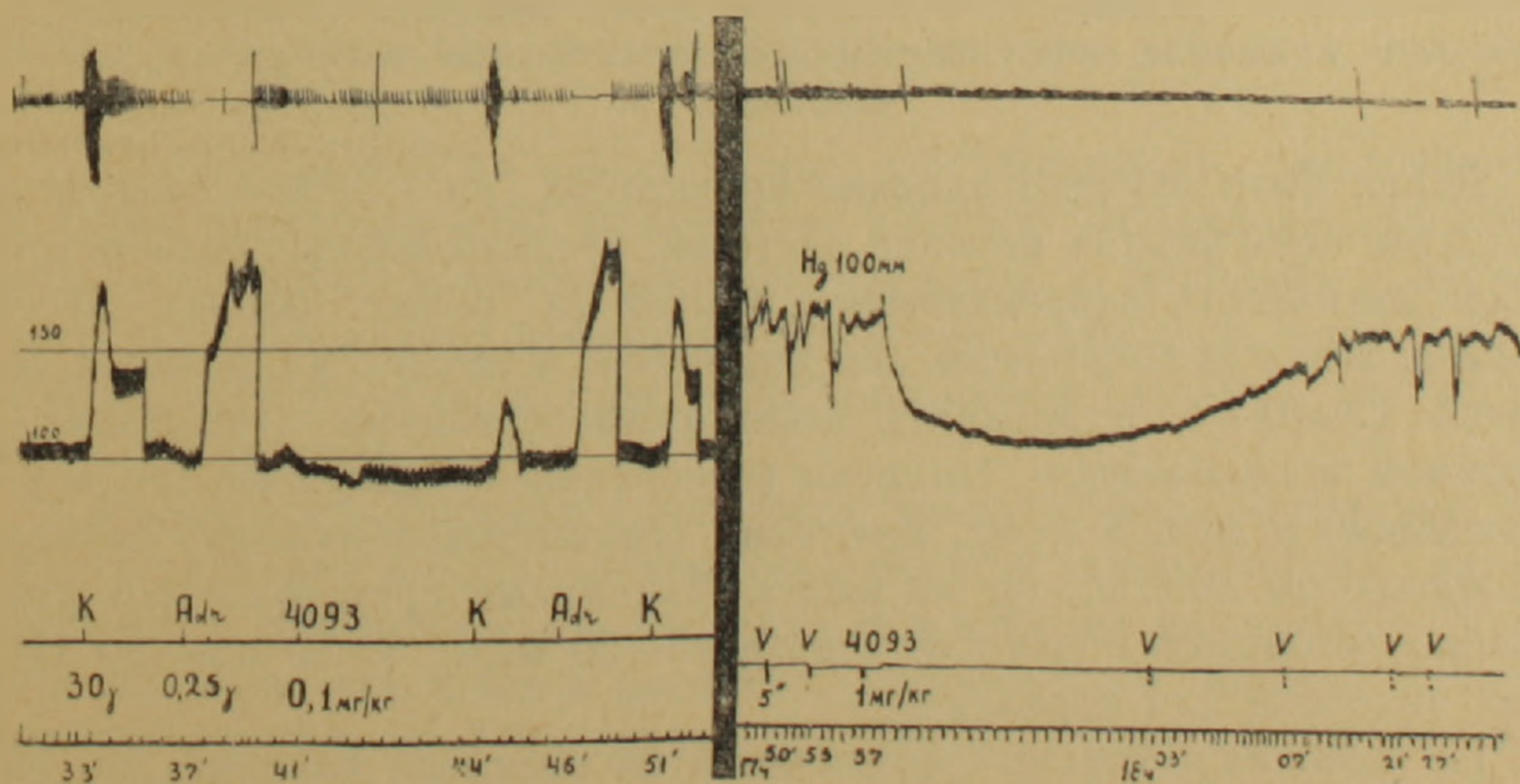


Рис. 3. Влияние препарата 4093 (йодметилат α -метил- γ -N(пиперидино)пропилового эфира пара-пропоксибензойной кислоты: а) на эффекты коркония и адреналина; б) на эффекты раздражения периферического конца блуждающего нерва.

Пиперидиноалкиловые и морфолиноалкиловые эфиры пара-алкоксибензойных кислот в изученных нами дозах не изменяют гипотензивное действие ацетилхолина. В дозах 0,1—3 мг/кг большинство соединений уменьшает гипотензивное действие блуждающего нерва. У хлоргидратов это действие наблюдается при введении их в дозах 1—3 и более мг/кг, а йодалкилатов в дозах 0,1—1 мг/кг. По способности угнетать эффекты блуждающего нерва наиболее активны йодалкилаты соединений, содержащих α -метил- γ -N-(пиперидино) пропиловый радикал. При сравнении доз, вызывающих угнетение эффектов блуждающего нерва на 50% с дозами, вызывающими такое же угнетение гипертензивного эффекта коркония, легко заметить (рис. 4), что в большинстве случаев препараты угнетают эффекты коркония в меньших дозах, чем эффекты блуждающего нерва.

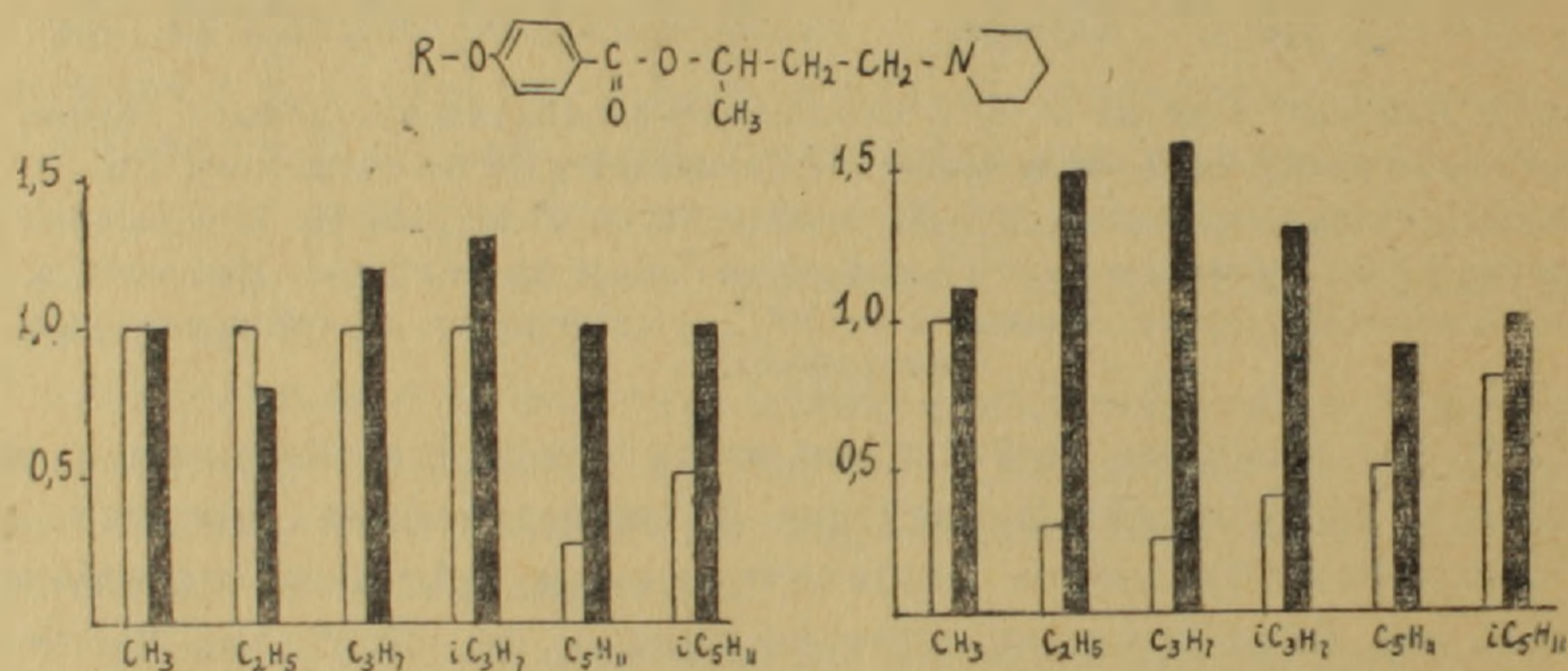


Рис. 4. Влияние α -метил- γ -N-(пиперидино)пропиловых эфиров пара-алкоксибензойной кислоты на гипертензивный эффект коркония и гипотензивный эффект блуждающего нерва. По оси ординат—дозы препаратов, уменьшающие эффекты коркония, и на 50% выраженные в отрицательных логарифмах. По оси абсцисс—значение радикала R в кислотной части молекулы. Незачерненные столбики влияние на эффект блуждающего нерва, черные—влияние на эффект коркония.

Далее было изучено влияние препаратов на холинореактивные структуры центральной нервной системы. Испытывалась противосудорожная активность хлоргидратов в опытах на белых мышах весом 18—22 г. Были использованы две различные модели судорожных состояний. Судороги вызывались холиномиметическими веществами—никотином и ареколином. Никотин (основание) вводился мышам внутривентриально в дозе 6 мг/кг. Ареколин (бромистоводородный) вводился подкожно в дозе 0,3 мг на мыш. Изучаемые препараты (6 соединений) вводились подкожно в дозе 10—30 мг/кг за 10 мин. до введения никотина или ареколина.

Ни одно из изученных соединений не оказывало влияния на никотиновые и ареколиновые судороги.

Итак, пиперидино и морфолиноалкиловые эфиры пара-алкоксибензойных кислот обладают способностью понижать кровяное давление наркотизированных кошек и оказывать Н-холинолитическое действие

как в опытах на изолированных органах, так и в опытах на наркотизированных кошках. Особенно отчетливо блокирующее действие препаратов на Н-холинорецепторы поперечно-полосатой мышцы (прямая мышца живота лягушки) и вегетативных ганглиев, причем, препараты в первую очередь блокируют симпатические ганглии.

В опытах на мышах было показано, что изученные препараты не действуют на „Н“ и „М“-холинореактивные структуры центральной нервной системы.

Для расширения наших представлений о характере действия препаратов был поставлен ряд дополнительных опытов. Была изучена токсичность ряда соединений из числа наиболее активных. Опыты ставились на белых мышах. Изучаемые вещества вводились подкожно. DL_{50} , высчитанные методом суммации Беренса, приведены в табл. 1.

С целью выяснить, не обусловлено ли гипотензивное действие изучаемых препаратов их влиянием на М-холинорецепторы сердца и сосудов, один из наиболее активных соединений йодметилат- α -метил- γ -N-(пиперидинопропиловый эфир пара-пропоксибензойной кислоты (препарат 4063) был изучен в опыте на атропинизированной кошке. Атропин в дозах, полностью блокирующих эффекты ацетилхолина, не оказывал видимого влияния на гипотензивное действие препарата 4093. Влияние препарата на уровень кровяного давления, очевидно, не связано также с ослаблением сердечной деятельности; в опытах на изолированном сердце лягушки небольшое уменьшение амплитуды сердечных сокращений наблюдалось только после воздействия препарата в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$.

В опытах на сосудах изолированного уха кролика было показано, что препарат 4093 при перфузии через сосуды в разведениях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-8}$ значительно суживает их.

Таким образом, можно думать, что гипотензивное действие препарата в основном обусловлено его угнетающим влиянием на симпатические ганглии.

При сравнении на одном и том же животном гипотензивного действия препарата 4093 (йодметилат α -метил- γ -N-(пиперидино пропиловый эфир пара-пропоксибензойной кислоты), с действием известного ганглиоблокирующего вещества — гексония, оказалось, что препарат 4093 по глубине и по длительности понижения давления не уступал гексонию (рис. 1).

Способность препарата вызывать значительное понижение кровяного давления и блокировать проведение в симпатических ганглиях послужили основанием для изучения его влияния на уровень кровяного давления кроликов в условиях хронического опыта. Наблюдение проводилось на 2 кроликах. Кровяное давление измерялось методом Короткова в общей сонной артерии, выведенной в кожный лоскут. За 3 месяца до начала опыта, введением питуитрина методом А. А. Белоус [15], у кроликов была вызвана экспериментальная гипертония: кровяное давление равнялось 160—170 мм (исходное дав-

Таблица 1

Токсичность некоторых пиперидиноалкиловых эфиров
пара-алкоксибензойных кислот

№	Ф о р м у л а	ЛД ₅₀ подкожно мг/кг
4082	$\text{C}_2\text{H}_5\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	31
4085	$\text{C}_2\text{H}_5\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	42
4093	$\text{C}_3\text{H}_7\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{CH}_3\text{J}$	52
4105	$\text{iC}_3\text{H}_7\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{CH}_3\text{J}$	74
4106	$\text{iC}_3\text{H}_7\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	49
4107	$\text{iC}_3\text{H}_7\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{HCl}$	131
4120	$\text{C}_4\text{H}_9\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{CH}_3\text{J}$	82
4121	$\text{C}_4\text{H}_9\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	75
3441	$\text{iC}_4\text{H}_9\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10} \rangle \cdot \text{CH}_3\text{J}$	75
4133	$\text{C}_4\text{H}_9\text{—O—} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{—C(=O)—O—CH(CH}_3\text{)—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—N} \langle \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O} \rangle \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	55

ление 95—100 мм) ртутного столба. Контрольными измерениями в течение 4 дней был установлен исходный фон. Препарат вводился внутримышечно в течение 5 дней по 5—10 мг/кг. В этих дозах он понижал давление на 20—30 мм, но это действие кратковременное, давление достигало исходной высоты на следующий день введения.

В ы в о д ы

1. Изучение ряда пиперидино—и морфолиноалкиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот показало, что характерными особенностями препаратов являются способность понижать кровяное давление и блокировать Н-холинорецепторы прямой мышцы живота лягушки и вегетативных ганглиев. В подавляющем большинстве случаев препараты в первую очередь блокируют симпатические ганглии, а с увеличением дозы и парасимпатические.

2. Хлоргидраты исследуемых эфиров значительно уступают йодалкилатам и по гипотензивному, и по холинолитическому действию.

3. Отмечается зависимость силы действия препаратов от строения как спиртовой, так и кислотной части молекулы. Соединения, содержащие α -метил- γ -N-(пиперидино) пропиловый радикал в спиртовой части оказались наиболее активными и по ганглиоблокирующему и по гипотензивному действию. В этом ряду соединений гипотензивное и ганглиолитическое действие достигают максимума у соединений с этокси, пропокси и изопропокси радикалами в кислотной части молекулы.

На примере одного из активных соединений — 4093 (йодметилат- α -метил- γ -N-(пиперидино) пропиловый эфир пара-пропоксибензойной кислоты) было показано, что гипотензивное действие препаратов, очевидно, обусловлено блокадой симпатических ганглиев.

В условиях хронического опыта на кроликах с экспериментальной гипертензией препарат 4093 понижал кровяное давление, но действие его было кратковременным.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 25.I 1961 г.

Ե. Ե. ՀԱՎՈՐՅԱՆ, Ռ. Ռ. ՍԱՖՐԱՋԵՆԿՅԱՆ, Ռ. Գ. ՓԱՐՍԱԴԱՆՅԱՆ

ՊԱՐԱ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆՉՈՒԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՊԻՊԵՐԻԴԻՆՈ-ԵՎ
ՄՈՐՖՈԼԻՆՈՒԿԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

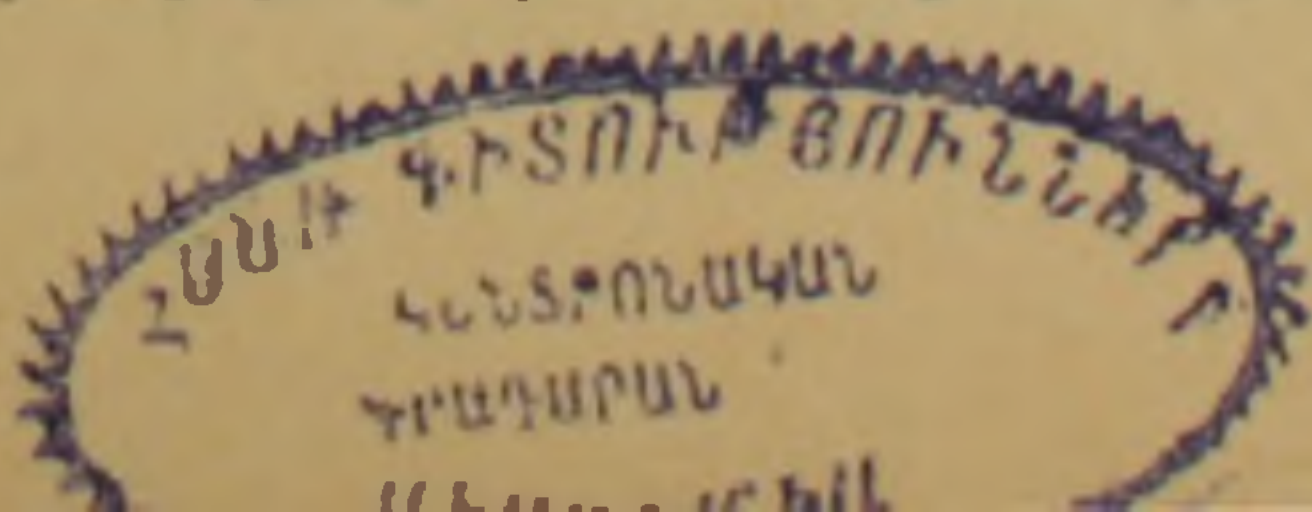
Ա. մ. փ. ո. փ. ո. լ. մ.

Պարա-ալկոքսիբենզոական թթվի պիպերիդինո- և մորֆոլինոալկիլ էսթերների ռառամասիրությունը ցույց տվեց, որ ալիլ նյութերը օժտված են հիպոթենզիկ և Ն-խոլինոլիտիկ հատկություններով:

Նյութերի ճնշող մեծամասնությունը առաջին հերթին բլոկադայի է ենթարկում սիմպատիկ և ապա, դոզան ավելացնելու դեպքում, պարասիմպատիկ հանգույցները:

Ռառամասիրված նյութերի յոդալիլաանների թե՛ հիպոթենզիկ և թե՛ խոլինոլիտիկ ազդեցությունը ավելի ցայտուն է քան քլորհիդրատներինը:

Известия XV, № 10—2



Ֆարմակոլոգիական ազդեցությունը փոփոխվում է ինչպես սպիրտային, այնպես և թթվային մասի փոփոխման դուզանու:

Առավել ակտիվ նյութերից մեկի պարա-ալկոքսիբենզոական թթվի α -մեթիլ- γ -N (պիպերիդին) պրոպիլ էսթերի յոդմեթիլատի (N 4093) տոտոմնասիրությունը ցույց տվեց, որ հիպոթենդիվ ազդեցությունը, ըստ երևույթին պայմանավորված է սիմպատիկ հանգույցների բլոկադայով:

Թրոնիկ փորձի պայմաններում N 4093 պրեպարատը կարճատև իջեցնում էր ճազարների արյան ճնշումը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Дохикян А. А. и Оганесян А. Н. ДАН АрмССР, 18, 1, 1954.
2. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Дохикян А. А. ДАН АрмССР, 18, 2, 39—43, 1954.
3. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. и Григорян Г. Т. ДАН АрмССР, 18, 3, 75—78, 1954.
4. Мнджоян А. Л., Мнджоян О. Л. и Бабиян Н. А. ДАН АрмССР, 18, 4, 105—110, 1954.
5. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. и Оганесян А. Н. ДАН, 24, 3, 105—117, 1957.
6. Мнджоян А. Л. и Африкян В. Г. Синтез ганглера и некоторых его аналогов, Ереван, АН АрмССР, 1959.
7. Акопян Н. Е. Диссертация, Ереван, АН АрмССР, 1954.
8. Акопян Н. Е. Известия АН АрмССР (биол. и сельхоз. науки) 11, 1, 67—75, 1958.
9. Акопян Н. Е., Самвелян В. М. Фармакология и токсикология, 21, 5, 38—43, 1958.
10. Самвелян В. М. Диссертация, Ереван, АН АрмССР, 1954.
11. Самвелян В. М. Известия АН АрмССР (биол. и сельхоз. науки), 19, 1, 59—65, 1958.
12. Самвелян В. М. Известия АН АрмССР (биол. и сельхоз. науки), 11, 10, 87—94, 1958.
13. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Бадалян В. Е., Мартиросян Ю. О. ДАН АН АрмССР, 27, 4, 243—248, 1958.
14. Дардымов И. В. и Рыболовлев Р. С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 40, 11, 41, 1955.
15. А. А. Белоус. Фармакология и токсикология, 17, 3, 10—13, 1954.