

фоне ДГВП развивается достоверная гиперполяризация: МП увеличивается с  $55,8 \pm 1,9$  мВ до  $62,4 \pm 0,8$  мВ ( $P < 0,01$ ). В это же время импульсная активность урежается почти в 5 раз (с 42 имп/мин до 9 имп/мин). Через 15—30 мин МП возвращается к исходному уровню, в то время как при действии только вазопрессина (без ДГВП) нейрон еще деполяризован.

Таким образом, ДГВП предупреждает возникающую под действием вазопрессина деполяризацию мембраны нейрона прудовика. На фоне предварительно введенного ДГВП вазопрессин вызывает гиперполяризацию мембраны. Обращает на себя внимание то, что на фоне ДГВП не просто снимается эффект влияния гормона на нейрон, но и возникает противоположная реакция: вместо деполяризации развивается гиперполяризация. Можно полагать, что вазопрессин оказывает двойное действие на клетку. По данным В. И. Медведя (1980), при действии вазопрессина на кардиомиоциты отчетливо выделяются 2 фазы изменения величины поляризации мембраны — деполяризация и гиперполяризация. Было высказано предположение (Frolikis, 1982), что в кардиомиоците существует 2 типа рецепторов к вазопрессину: взаимодействие с одними приводит к развитию возбуждения, с другими — торможения. Вероятно, применяемый нами аналог вазопрессина ДГВП в большей степени действует на рецепторы, связанные с развитием возбуждения.

#### АНАЛОГИ НЕПРОГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ИНГИБИТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПРЕССОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ВАЗОПРЕССИНА

*М. Лева*

В последние годы большое внимание уделяется вопросу об участии вазопрессина в регуляции артериального давления, периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса. Были изучены влияние этого гормона при некоторых формах экспериментальной гипертензии, чувствительность к вазопрессину и его уровень у лиц с повышенным уровнем АД и при его норме. Дальнейшее развитие этих исследований будет связано, очевидно, с использованием специфических ингибиторов прессорной активности вазопрессина (ИПАВ), которых приведен в работе Manning et al. (1982).

Одним из соединений, обладающих свойствами ИПАВ, является [4-изоглютамин]окситоцин<sup>1</sup>, который, однако, не подвергался всестороннему фармакологическому изучению. С этой точки зрения наиболее хорошо исследованы [2-0-метилтипрозин]окситоцин<sup>12,13</sup> и алкилированные по кислороду аналоги [8-лизин] вазопрессина<sup>14,17</sup>. К образованию ИПАВ приводят и ацетилирование конечной альфа-аминогруппы [8-лизин] вазопрессина и [8-аргинин] вазопрессина. Активные ингибиторы (Jones, Sawyer, 1980) образуются при комбинации ацетилирования аминогруппы и замещения гидроксида тирозина в положении 2 ([Ac-Cys<sup>1</sup>, Tyr(Me)<sup>2</sup>, Arg<sup>6</sup>]VP<sup>20</sup> с  $pA_2 = 7,18$ ). Подобные же модификации окситоцина, удаление С-концевого глицина окситоцина или замещение глицином глицином в вазопрессине приводят к образованию слабых ИПАВ. Значение замещения в положении 2 было оценено модификацией тирозина [8-лизин] вазопрессина D-этилфенилаланином, что приводило к образованию ингибитора с  $pA_2 = 7,05$ . Другие модификации вазопрессина, которые существенно изменяли прессорную активность, связаны с дезаминированием в положении 1, изменением конфигурации аминокислоты в положении 8 и введением валлина или треонина в положение 4. Модифицированные таким путем аналоги [Mpa<sup>1</sup>, Thr<sup>4</sup>, D-Arg<sup>6</sup>]VP<sup>25</sup> и [Mpa<sup>1</sup>, Val<sup>4</sup>, D-Arg<sup>6</sup>]VP<sup>26</sup> (Manning et al., 1976) оказались слабыми ИПАВ. Сильные ИПАВ можно получить введением двух алкильных групп в бета-положение N-концевого цистеина (Dyckes et al., 1974; Nestor et al., 1975; Sawyer et al., 1981). Модифицирование группой ((β,β-Et<sub>2</sub>-Mpa<sup>1</sup>) окситоцина, [8-лизин]<sup>28</sup> и [8-аргинин] вазопрессина<sup>32</sup>, в результате чего  $pA_2$  равен соответственно 6,83; 7,15 и 8,36, показывает, что наиболее подходящим для изменения ингибиторной активности является аргинин в положении 8 (Dyckes et al., 1974; Lowbridge et al., 1979; Manning et al., 1982). При отсутствии С-концевого трипептида обнаруживается лишь очень слабый прессорный эффект (Nestor et al., 1975).

Приведенные данные были недавно использованы для создания большой группы ИПАВ, наиболее сильные из которых представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, наиболее активные соединения имеют модифицированные (чаще всего пентаметиленовой группой) аминокислотный остаток в положении 1 и алкилированный по кислороду или, по крайней мере, противоположной конфигурации

## Биологическая активность наиболее сильных ингибиторов вазопрессина, по данным различных авторов

Обозначение	РА <sub>2</sub> ангиотензинопрессорной активности	РА <sub>2</sub> вазопрессорной активности	РА <sub>2</sub> гипотензивной активности	Литературный источник
I [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (Me) <sup>2</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,62	(0,31)		Kruszynski et al., 1980
II [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,52	(0,31)	6,7	Manning et al., 1982
III [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr (Me) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,48	7,77		Manning et al., 1982
IV [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (Me) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,44	6,68		Sawyer et al., 1981
V [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (iPr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,41	6,88		Sawyer et al., 1981
VI [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,41	7,51	8,11	Manning et al., 1982
VII [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr (iPr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,40	7,66		Manning et al., 1982
VIII [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (iPr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,36	7,32		Sawyer et al., 1981; Manning et al., 1981
IX [β,β-Et <sub>2</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,36	(0,38)	7,30	Manning et al., 1982
X [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,35	(0,03)	7,32	Kruszynski et al., 1980
XI [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (Me) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,32	7,35		Sawyer et al., 1981; Manning et al., 1981
XII [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (Et) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,31	7,10		Sawyer et al., 1981; Manning et al., 1981
XIII [β,β-Et <sub>2</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,29	(1,50)	7,32	Manning et al., 1982
XIV [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (n-Pr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,22	7,29		Sawyer et al., 1981; Manning et al., 1981
XV [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr (Et) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,22	7,81		Manning et al., 1982
XVI [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr (i-Pr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,19	7,51		Manning et al., 1982
XVII [β,β-Et <sub>2</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,18	(0,71)	7,29	Manning et al., 1982
XVIII [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (Et) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,16	7,57		Sawyer et al., 1981; Manning et al., 1981
XIX [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (n-Pr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,14	7,61		Manning et al., 1982
XX [β,β-Et <sub>2</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr (Et) <sup>2</sup> , Orn <sup>6</sup> ]OT	8,11	(0,18)	8,50	Bankowski et al., 1980
XXI [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr (Me) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>6</sup> ]VP	8,10	7,19		Manning et al., 1982
XXII [β,β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , MeAla <sup>7</sup> , Arg <sup>6</sup> ]VP	8,10	(0,015)	7,54	Grzouka et al., 1983

Соединение	рА, активирующая-прессорная активность	рА, антигипертензивная активность	рА, активирующая-ретикулярная активность	литературный источник
XXIII [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Phe <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>5</sup> ]VP	8,06	8,07	7,74	Manning et al., 1982
XXIV [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>5</sup> ]VP	8,05	7,03	7,99	Manning et al., 1982
XXV [β-β-E <sup>1</sup> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr <sup>2</sup> (Me) <sup>2</sup> , Orn <sup>3</sup> ]OT	8,02	(0,01)	8,01	Bankowski et al., 1982
XXVI [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Phe <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>5</sup> ]VP	7,98	7,07	7,70	Manning et al., 1982
XXVII [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>5</sup> ]VP	7,97	(0,32)	7,34	Sawyer et al., 1981
XXVIII [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr <sup>2</sup> (Me) <sup>2</sup> , Orn <sup>3</sup> ]OT	7,96	(0,009)	8,12	Manning et al., 1981 Bankowski et al., 1980
XXIX [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Arg <sup>5</sup> ]VP	7,96	(3,5)	7,01	Bankowski et al., 1978
XXX [β-β-(Et) <sup>2</sup> -Mpa <sup>1</sup> , D-Arg <sup>5</sup> ]VP	7,96	(0,067)	6,15	Manning et al., 1982
XXXI [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Sar <sup>2</sup> , Arg <sup>5</sup> ]VP	7,93	(0,112)	6,15	Grzoscika et al., 1983
XXXII [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr <sup>2</sup> (n-Pr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>5</sup> ]VP	7,92	7,60		Manning et al., 1982
XXXIII [β-Pen <sup>1</sup> , Val <sup>4</sup> , Arg <sup>5</sup> ]VP	7,92	(312)	8,09	Manning et al., 1982
XXXIV [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , D-Tyr <sup>2</sup> (Et) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>5</sup> ]VP	7,88	7,56		Manning et al., 1982
XXXV [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr <sup>2</sup> (n-Pr) <sup>2</sup> , Val <sup>4</sup> , D-Arg <sup>5</sup> ]VP	7,86	6,67		Sawyer et al., 1981
XXXVI [β-β-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Mpa <sup>1</sup> , Tyr <sup>2</sup> (Et) <sup>2</sup> , Orn <sup>3</sup> ]OT	7,84	(0,005)	8,25	Manning et al., 1981 Bankowski et al., 1980

Примечание: VP — вазопрессин; OT — окситоцин; Mpa<sup>1</sup> — метилпропионидовый остаток; Me-Me — метилзаменил; Val<sup>4</sup> — валин; Orn<sup>3</sup> — орнитин; Sar<sup>2</sup> — серин; Et<sup>2</sup> — этилзаменил; Tyr<sup>2</sup> — тирозин; Arg<sup>5</sup> — аргинин. Приведены аминокислоты остаток L-конфигурации, за исключением метилпропионидовых остатков. рА — обозначение см. Manning et al. (1982); в скобках приведены асимметричные активности.

тирозин в положении 2, хотя в ряде случаев (IX, X) достаточна модификация в положении 1.

В табл. 3 приведено больше аналогов с активностью ниже, чем IX и X; это указывает то, что трудно предсказать, приведет ли дальнейшая модификация к увеличению или снижению ингибиторного эффекта. Например, замена глутамина валином в одном случае снижает ингибиторную активность очень незначительно (IX и XIII), тогда как в соединениях X и XXVII падение активности значимо. Более того, изменение конфигурации аргинина в одном случае повышает (II и X), а в другом — снижает (IX и XXX) ингибиторную активность; замена двух этильных групп шиклопентаметилена не изменяет активности в одних соединениях (IX и X) и значительно снижает в других (II и XXX). Приведенные в таблице аналоги окситоцина содержат основную группу в положении 8 и также модифицированы по положениям 1 и 2.

Из представленных данных об антигипертензивной и утеротонической активности видно, что требования к структуре ингибиторов для разных рецепторов различны.

Важным представляется также изучение возможности ацетилирования аминогруппы пеницилламина в положении 1 отдельно или в сочетании с одновременным введением 0-метилтирозина в положении 2. Ни одна из этих модификаций не усиливала ингибирования прессорного эффекта. Интересно введение пеницилламина одновременно в положения 1 и 6. Полученный аналог [Pen<sup>1</sup>, Pen<sup>6</sup>, Lys<sup>5</sup>]VP<sup>45</sup> имеет рА<sub>2</sub> = 7,18 (при лизине в положении 8 — см. выше; Simek et al., 1983).

Наряду с ШПАВ следует упомянуть также аналоги с депрессорной активностью, действующие по механизму биологического антагонизма, т. е. активирующие рецепторы, ответственные за противоположный биологический эффект. К настоящему времени депрессорный эффект обнаружен у [Ac-Cys<sup>1</sup>, Lys<sup>5</sup>]VP<sup>16</sup>, [Gly-Cys<sup>1</sup>, Tyr<sup>2</sup>(Me)<sup>2</sup>, Lys<sup>5</sup>]VP<sup>14</sup>, [Leu<sup>1</sup>]OT<sup>45</sup>, [Pen<sup>1</sup>, Phe<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]OT<sup>46</sup> и [Gly<sup>1</sup>-Cys<sup>1</sup>, Gly<sup>2</sup>, Orn<sup>3</sup>]VP<sup>47</sup> (Hruby, 1980; Lebl et al., 1980).

В последующих исследованиях значительное внимание, очевидно, будет уделено антагонизмам действия вазопрессина на сердечно-сосудистую систему (с целью выяснения участия вазопрессина в регуляции артериального давления), а также изучению роли вазопрессина в патогенезе гипертонии. Что касается создания новых

антагонистов, то наступило время для применения физико-химических методов в изучении уже созданных ингибиторов. Если окажется, что повышение ригидности молекулы может способствовать повышению активности ингибиторов (Hruby, 1982), то более глубокое знание конформации молекулы вазопрессина, возможно, будет способствовать отысканию более доступных путей модификации соответствующих соединений.

#### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ И АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

*В. В. Фролькис, Г. Я. Дубур, С. Ф. Головченко, В. Г. Шевчук*

Вазопрессин существенно изменяет ритмическую деятельность сердца, вызывает аритмии различного типа: брадикардию, миграцию синусного узла, экстрасистолию, приступы пароксизмальной тахикардии, атриовентрикулярный блок. Эти аритмии — результат гипоксии миокарда, изменений экстракардиальной нервной регуляции сердца. Вот почему вазопрессинные аритмии являются удачной моделью для поиска антиаритмических средств.

Возникновение аритмий связано с изменением состояния мембран кардиомиоцитов, их электрических свойств, нарушением транспорта ионов. Исходя из этого можно было ожидать, что антиаритмическим эффектом могут обладать мембраноактивные соединения с антиоксидантным действием.

В настоящем разделе работы представлены данные изучения антиаритмического и антиангинального действия препаратов из группы 1,4-дигидропиридина, синтезированных в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР и получивших кодовые названия № 1 и № 2. Препарат № 1 является водорастворимым 4-замещенным производным 1,4-дигидропиридина (натриевая соль 2,6-диметил-3,5-дизокскарбонил-1,4-дигидронзоникотиновой кислоты). Препарат малотоксичен (при внутривенном введении  $LD_{50} = 3400$  мг/кг). Препарат № 2 является водорастворимым 4-незамещенным производным 1,4-дигидропиридина (гексагидрат динатриевой соли 2,4-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-бис-карбонилсуксусиновой кислоты). Препарат малотоксичен (при внутривенном введении  $LD_{50} = 3000$  мг/кг, внутривенном — 175 мг/кг, пероральном — 12 000 мг/кг).

Оба препарата являются сильными антиоксидантами. В качестве антиоксидантов они влияют главным образом на стадии инициации и продолжения цепей перекисления липидов, в частности под воздействием ионов переменной валентности, предупреждая появление свободнорадикальных реакций с разветвленными цепями (А. Х. Велена, 1975).

Вазопрессинную аритмию воспроизводили на кроликах и крысах путем внутривенного введения гормона в дозе 100 мЕ/кг. Аритмия развивалась на фоне выраженной коронарной недостаточности (увеличение зубца Т, смещение сегмента S—T) и проявлялась нарушением функции автоматизма (синусовая брадикардия, синусовая аритмия, миграция водителя ритма), проводимости (атриовентрикулярная блокада II—III степени) и возбудимости (экстрасистолия одиночная или по типу бигемении, тригемении, групповых экстрасистол).

Предварительное введение препаратов № 1 и № 2 в дозе 20 мг/кг однократно за 60 мин до инъекции вазопрессина или в течение 3 дней в той же дозе полностью снимает или значительно ослабляет аритмию. Так, в контрольных опытах у крыс после введения в течение 3 дней физиологического раствора вазопрессин вызывал нарушение атриовентрикулярной проводимости II—III степени в 71,4% случаев и экстрасистолию — в 57% случаев. Как

Таблица 4

Влияние препаратов № 1 и № 2 на нарушение атриовентрикулярной проводимости и экстрасистолию, вызванных введением вазопрессина в дозе 100 мЕ/100 г

Условия опыта	Нарушение проводимости II—III степени		Экстрасистолия	
	частота, %	продолжительность аритмии, сек	частота, %	продолжительность аритмии, сек
Контроль (вазопрессин после введения физиологического раствора)	71,4	50,0 ± 2,2	57,0	31,0 ± 6,7
Вазопрессин после 3-дневного введения препарата № 1 (20 мг/кг)	16,1	15,0 ± 0,1	33,3	5,0 ± 0,1
Вазопрессин после 3-дневного введения препарата № 2 (20 мг/кг)	30,3	10,0 ± 0,1	33,3	6,0 ± 1,2