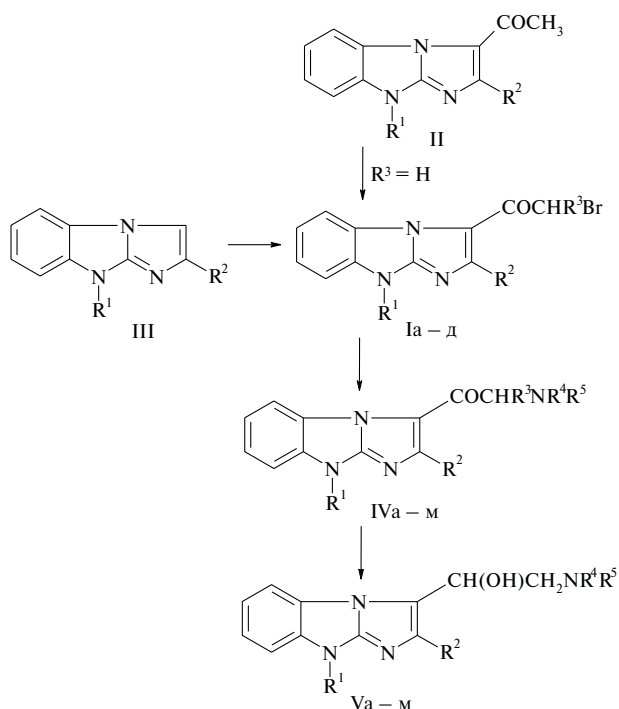


В. А. Анисимова¹, Н. И. Авдюкина¹, А. А. Спасов², И. А. Барчан¹**СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОКЕТОНОВ И АМИНОСПИРТОВ РЯДА ИМИДАЗО[1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛА**¹ НИИ физической и органической химии Ростовского университета;² Волгоградская государственная медицинская академия

Фармакологическое действие производных имидазо[1,2-а]бензимидазола [1, 2] зависит не только от самого цикла, содержащего фармакофорную гуанидиновую группировку, но и от вводимых в ядро этого трицикла заместителей. Учитывая, что среди аминокетонов и аминоспиртов найдены активные адреноблокирующие, спазмолитические, антиаритмические, антимикробные, местноанестезирующие вещества и другие фармакологически активные соединения [3 – 7], мы синтезировали подобные производные в ряду имидазо[1,2-а]бензимидазола и изучили их фармакологическую активность.



Ia, б, д: R¹ = CH₃; в, г: R¹ = CH₂C₆H₅; а, в, д: R² = CH₃; б, г: R² = C₆H₅; а – г: R³ = H; д: R³ = CH₃; IVa – з, м, Va – и: R¹ = CH₃; IVи – л, Vк – м: R¹ = CH₂C₆H₅; IVа, б, и, к, м, Va, б, к, л: R² = CH₃; IVв – з, л, Vв – и, м: R² = C₆H₅; IVа – л, Va – м R³ = H; IVм: R³ = CH₃; IVа, в, и, Va, в: NR⁴R⁵ = N(C₂H₅)₂; IVб, г, к, м, Vб: NR⁴R⁵ = N(CH₂)₅; IVд, Vг: NR⁴R⁵ = N(CH₂CH₂)₂O; IVе, Vд, к, м: NR⁴R⁵ = NHCH(CH₃)₂; IVж, л, Ve, л: NR⁴R⁵ = NHC(CH₃)₃; IVз, Vж: NR⁴R⁵ = NHCH₂CH(CH₃)₂; Vз: NR⁴R⁵ = NHCH(CH₂)₅; Ви: NR⁴R⁵ = NHCH₂C₆H₅

В качестве исходных соединений взяты бромкетоны I, которые синтезируют бромированием 3-ацетилимидазо[1,2-а]бензимидазолов (II) или ацилированием соединений III галогенангидридами α-бромуксусной или α-бромпропионовой кислот [8]. Атом брома в соединениях I обладает высокой подвижностью и легко вступает в реакции нуклеофильного замещения. При кратковременном нагревании бензольных растворов бромкетонов Ia – г с первичными и вторичными ами-

нами получены аминокетоны IV. Реакцию можно проводить и при комнатной температуре, но при этом время реакции значительно увеличивается (5 – 7 ч). В случае 3-(α-бромпропионил)-замещенного (Id) реакция замещения брома затруднена (время реакции в кипящем бензоле составляет 10 ч), что можно объяснить, во-первых, стерическими факторами, а во-вторых, +I-эффектом метильной группы, который приводит к уменьшению подвижности атома брома. Выходы аминокетонов в этом случае не всегда высоки.

Действием пятикратного избытка алюмогидрида лития (большее количество его вводить в реакцию нельзя, так как в этом случае в реакционной массе дополнительно появляется продукт полного восстановления кетогруппы — соответствующий 3-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазол) в абсолютном эфире или диметоксиэтано аминокетоны IV восстановлены до аминоспиртов V. В ИК-спектрах последних (в хлороформе) исчезает полоса карбонильного поглощения исходных аминокетонов IV в области 1625 – 1650 см⁻¹ (табл. 1). Колебания свободной группы OH аминоспиртов обнаруживаются при 3595 – 3610 см⁻¹ в виде узкой полосы слабой интенсивности, а колебания ассоциированных групп OH и группы NH вторичных аминоспиртов появляются в области 3200 – 3400 см⁻¹. Три полосы валентных колебаний групп C=C и C=N, характеризующие трициклическую систему, присутствуют в спектрах всех соединений в областях 1500 – 1510, 1590 – 1610 и 1610 – 1630 см⁻¹.

Для фармакологических испытаний получены дигидрохлориды соединений IVб – м и Va – м.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе Specord-75-IR (ГДР) в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на Al₂O₃ (элюент — хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2. Найденные величины элементных анализов (С, Н, N, Cl) соответствуют вычисленным. Синтез исходных бромкетонов Ia – д описан в статье [8].

2,9-Дизамещенные 3-(N,N-диалкиламиноацетил)-имидазо[1,2-а]бензимидазолы (IVа – м). К суспензии 10 ммоль соответствующего 3-бромацетилимидазо[1,2-а]бензимидазола (Ia – г) в 50 мл абсолютного бензола прибавляют 20 ммоль амина и смесь кипятят

20 – 30 мин, определяя конец реакции по исчезновению пятна исходного соединения на ТСХ. Охлаждают, осадок гидробромида амина отфильтровывают, бензольный фильтрат упаривают и остаток, представляющий собой

аминокетон (основание), перекристаллизовывают из петролейного эфира, гексана или изооктана. В случае бромкетона Id время реакции составляет 8 – 10 ч.

Т а б л и ц а 1

Аминокетоны ряда имидазо[1,2-а]бензимидазола (IVa – м)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С(разл.) растворитель для кристаллизации	ИК-спектр, см ⁻¹ , ν _{сo}	Брутто – формула
IVa	98,2	91 – 92,5 петролейный эфир	1640	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O
IVб	99,0	110 – 111 петролейный эфир	1630	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O
IVб · 2HCl	95,0	254 – 256 этанол	...	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O · 2HCl
IVв	90,5	101 – 102 гексан	1635	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O
IVв · 2HCl	98,3	239 – 240 этанол	...	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl
IVг	98,8	137 – 138 гексан	1635	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O
IVг · 2HCl	97,2	252 – 253 этанол-эфир	...	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl
IVд	99,3	155 – 156 изооктан	1625	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂
IVд · 2HCl	90,4	251 – 252 2-пропанол	...	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ · 2HCl
IVе	80,4	115 – 116 гексан	1650	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O
IVе · 2HCl	95,0	215 – 216 этанол-эфир	...	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O · 2HCl
IVж	98,5	129 – 130 гексан	1650	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O
IVж · 2HCl	92,7	209 – 210 этанол	...	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl
IVз · 2HCl	87,2	214 – 215 2-пропанол	1640	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl
IVи	88,7	104 – 105 петролейный эфир	1645	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O
IVи · 2HCl	95,4	226 – 227 2-пропанол	...	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
IVк	95,8	131 – 132 изооктан	1640	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O
IVк · 2HCl	92,0	246 – 247 этанол	...	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
IVл	75,6	129 – 130 октан	1640	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O
IVл · 2HCl	90,3	220 – 222 этанол-эфир	...	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl
IVм	45,4	141 – 142 петролейный эфир	1630	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O
IVм · 2HCl	87,7	235 – 236 этанол	...	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl

Т а б л и ц а 2

Аминоспирты ряда имидазо[1,2-а]бензимидазола (Va – м)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С(разл.) растворитель для кристаллизации	Брутто – формула
Va	92,3	137 – 138 2-пропанол	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O
Va · 2HCl	97,8	149 – 150 этанол-эфир	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vб	83,5	144 – 145 бензол-петролейный эфир	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O
Vб · 2HCl	95,7	147 – 148 этанол-эфир	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vв	90,4	114 – 115* ацетонитрил	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · H ₂ O
Vв · 2HCl	94,7	128 – 129 2-пропанол	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vг	87,2	159 – 160* ацетонитрил	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂
Vг · 2HCl	96,0	170 – 171 этанол-эфир	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2HCl · H ₂ O
Vд	91,2	125 – 126 бензол-петролейный эфир	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O
Vд · 2HCl	90,6	157 – 159* этанол-эфир	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vе · 2HCl	90,8	184 – 185 2-пропанол	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vж · 2HCl	89,2	185 – 186** этанол-эфир	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vз	90,5	130 – 131* ацетонитрил	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O
Vз · 2HCl	92,4	203 – 204 этанол	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vи	91,0	120 – 121* этилацетат	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O
Vи · 2HCl	97,8	192 – 193** 2-пропанол	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vк · 2HCl	89,7	119 – 120 этанол-эфир	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vл · 2HCl	85,5	145 – 147 2-пропанол	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O
Vм	94,2	140 – 141* ацетонитрил	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O
Vм · 2HCl	91,5	158 – 160 этанол-эфир	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O · 2HCl · H ₂ O

* соединения плавятся без разложения.

** соль Vж подплавляется при 140 – 141 °С, а соль Vi — при 165 – 166 °С

Дигидрохлориды аминокетонов IVa – м получают добавлением к ацетоновому раствору основания конц. HCl или непосредственно пропусканием сухого HCl в бензольный раствор аминокетона, полученный после отделения гидробромида амина.

2,9-Дизамещенные 3-(2-N,N-диалкиламино-1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-а]бензимидазолы (Va – м). К суспензии 1,0 г алюмогидрида лития в 20 мл сухого эфира или 1,2-диметоксиэтана при перемешивании прибавляют раствор 5 ммоль аминокетона IV (в виде основания) в 35 – 40 мл того же растворителя. Реакционную смесь кипятят 3,5 – 4 ч, охлаждают, осторожно добавляют 50 мл холодной воды. Эфирный слой отделяют, а водный многократно экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт и эфирный раствор объединяют, упаривают и получают аминоспирт в виде бесцветных кристаллов, хорошо растворимых в хлороформе, бензоле, спирте.

Дигидрохлориды аминоспиртов Va – м получают, подкисляя ацетоновый раствор основания насыщенным раствором HCl в эфире или 2-пропаноле, и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Соли очень гигроскопичны и образуют устойчивые

кристаллогидраты с 1 молекулой воды; воду из кристаллогидрата не удается удалить при 105 – 110 °С.

Экспериментальная фармакологическая часть

Миотропное спазмолитическое действие определяли по методу [9] на изолированном отрезке тонкого кишечника крыс, помещенного в аэрируемый раствор Тироде при 37 °С. Сокращения препарата фиксировали с помощью изометрической техники на самописце. Спазм кишечника вызывали хлористым барием в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Спазмолитическую активность выражали в величинах ЭК₅₀ — концентрация вещества (М/л), в которой хлоридбариевый спазм подавлялся на 50 %. Препаратами сравнения служили — дибазол, папаверин и ношпа.

Мембраностабилизирующее действие оценивали по способности препятствовать перекисному гемолизу эритроцитов [10]. За единицу действия принимали минимальную эффективную концентрацию вещества (МЭК), удлиняющую время 50 % гемолиза в два раза. Препаратом сравнения был выбран мексамин.

Антиоксидантное действие изучали *in vitro* на модели аскорбатзависимого перекисного окисления липидов печени согласно [11]. О скорости перекисного окисления липидов судили по накоплению малонового

Таблица 3
Фармакологические свойства солей аминокетонов IV и аминоспиртов V (состав соли см. табл. 1 и 2)

Соединение	Виды активности				
	Антиоксидантная балл	МЭК, М/л	Мембраностабилизирующая МЭК, М/л	Спазмолитическая ЭК ₅₀ , М/л	Влияние на физическую работоспособность, усл.ед.
IVб	5	...	$1,9 \cdot 10^{-3}$
IVв	4	0,56
IVг	4	0,41
IVд	4	0,41
IVе	—	0,41
IVж	5	$4,5 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$5,5 \cdot 10^{-6}$	0,12
IVи	5	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-3}$	$8,1 \cdot 10^{-6}$...
IVк	4	...	$6,3 \cdot 10^{-5}$	$3,6 \cdot 10^{-6}$...
IVл	4	...	—	$6,7 \cdot 10^{-6}$...
IVм	4	...	$1,2 \cdot 10^{-3}$...	2,38
Va	4	0,94
Vб	4	–0,08
Vв	4	2,38
Vг	0,45
Vд	6	$3,1 \cdot 10^{-6}$	1,04
Ve	0,8
Vж	0,01
Vз	–0,64
Vi	–0,29
Vк	0,96
Vл	0,43
Vм	–0,47
Ионол	6	$3,0 \cdot 10^{-6}$
Мексамин	$3,1 \cdot 10^{-3}$
Папаверин	$8,9 \cdot 10^{-6}$...
Но-шпа	$1,2 \cdot 10^{-6}$...
Дибазол	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,44

Таблица 4
Влияние солей 3-аминокетонов и 3-аминоспиртов ряда имидазо[1,2-а]бензимидазола на устойчивость миокарда к гипоксии (состав соли см. табл. 1 и 2)

Соединение	Концентрация $\times 10^{-5}$, г/мл	n	Изменение времени работы до 50 % амплитуды сокращения, Δt_{50} , с	Работа P50, усл. ед.
Контроль	—	14	$1,9 \pm 1,3$	1,68
IVв	2,5	3	$11,2 \pm 8,3$	1,23
IVг	2,5	3	$22,1 \pm 8,9^*$	1,57
IVд	2,5	3	$45,9 \pm 4,5^*$	2,86*
IVе	2,5	3	$45,3 \pm 16,7$	1,71
IVз	2,5	3	$28,2 \pm 15,6$	1,43
Va	2,5	3	$43,9 \pm 19,3$	2,79
Vб	2,5	3	$37,4 \pm 17,2$	2,75
Vв	2,5	3	$118,7 \pm 45,6^*$	3,35
Vг	2,5	3	$2,8 \pm 10,1$	1,98
Vд	2,5	4	$113,7 \pm 47,5^*$	3,19
	1,25	3	$39,3 \pm 7,5^*$	2,28
Ve	2,5	3	$3,7 \pm 25,1$	2,62
Vж	2,5	3	$-31,7 \pm 8,7$	2,14
Vз	1,25	3	$40,4 \pm 20,8$	2,67
Vi	2,5	3	$19,7 \pm 10,2$	2,93
Vк	1,25	4	$21,8 \pm 11,5$	2,09
Vл	2,5	3	$3,7 \pm 41,2$	2,31
Нонахлазин	1,25	4	$59,7 \pm 15,7^*$	2,10
Интенкордин	2,5	4	$26,3 \pm 3,7$	2,28

* — данные статистически значимы по отношению к контролю ($p < 0,05$)

диальдегида, определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты. Процесс окисления липидов характеризовали величиной индукции — t , за которую принимали время в мин, необходимое для повышения оптической плотности ТБК-положительных продуктов до 0,1. Активность веществ оценивали в баллах — десятичный логарифм обратной величины вещества (М/л), вызывающий антиоксидантный эффект. У наиболее активных веществ графически определялась минимальная эффективная концентрация — МЭК (М/л), удлиняющая время индукции в два раза. В качестве препарата сравнения использовался ионол.

Влияние веществ на устойчивость миокарда к гипоксии изучали на изолированных спонтанно сокращающихся предсердиях крыс согласно [12]. Кислород из питательного раствора Кребса – Хенселейта вытесняли газообразным азотом, перфузируемого с постоянной скоростью — $36,0 \pm 1,5$ мл/мин. О действии веществ на устойчивость миокарда к гипоксии судили по увеличению длительности сокращений препарата предсердий — до 50 % амплитуды (Δt_{50}) — и по выполненной работе ($P_{иссп}^{50}$) по отношению к контролю. Препаратами сравнения служили нонахлазин и интенкордин (табл. 4).

Действие исследуемых веществ на физическую работоспособность изучали согласно [13] на белых беспородных мышках обоего пола массой 16 – 22 г при грузе 5 % от массы тела. О работоспособности животных судили по длительности плавания в воде при 32 °С. Для исключения из экспериментов слабых и сильных животных проводили их отбор при предварительном плавании. Исследуемые соединения вводили в дозе 1 мг/кг подкожно за 30 – 45 мин до второго плавания. В качестве препарата сравнения был выбран дибазол в адаптогенной дозе [13]. Активность веществ выражали в условных единицах по формуле $a/b - 1$, где a — длительность первого плавания животных без тестируемого вещества; b — длительность повторного плавания животных с тестируемым веществом.

Данные статистически обрабатывались с применением t -критерия Стьюдента [14].

Антимикробное действие изучали методом диффузии в агар с использованием лунок в твердой питательной среде [15, 16]. Для этого в толще агаровой пластинки с тест-микробом стерильным пробочным сверлом диаметром 8 мм вырезали углубление, достигающее до дна чашки. В образовавшиеся лунки вносили по 0,1 мл испытуемого раствора. Затем чашки помещали в термостат при температуре 37 °С и через 16 – 18 ч измеряли зоны задержки роста, образовавшиеся вокруг лунок. В качестве тест-микроорганизмов использовали граммотрицательные (*S. typhi ty₂ 4446*, *Salmonella mendoze 8102*, *E. Coli 0 – 20*, *0 – 125*) и грамположительные (*Staphylococcus aureus 209-p*, *Staphylococcus albus 2260*) культуры. Микробная нагрузка составляла 3000000 бактерий в 1 мл смыва с 18-часовой агаровой культуры. В качестве препарата сравнения использовался фурадонин.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что большинство исследуемых соединений оказывает умеренное антиоксидантное действие (табл. 3), исключением является аминспирт Vд, эффективность которого сравнима с активностью ионола.

Исследуемые аминокетоны IV проявляют также мембраностабилизирующее действие, уменьшая гемолиз эритроцитов под влиянием перекисей (табл. 3).

Для аминокетонов IV характерно миотропное спазмолитическое влияние (табл. 3). При этом наиболее активные соединения IVж, и, к, л по силе действия существенно превосходят дибазол, близки к папаверину, но уступают но-шпе.

Аминокетоны IV увеличивают в разной степени работоспособность животных. При этом наиболее активное соединение IVм по силе действия превосходит дибазол. Аминспирты V оказывают разнонаправленное влияние на длительность плавания мышей: если соединения Vб, з, и, м уменьшают, то Va, в – ж, к, л увеличивают этот параметр. При этом соединения Va, в, д, к активнее дибазола.

Из группы аминокетонов только соединение IVд достоверно увеличивает время работы миокарда и объем выполненной работы в условиях снижения насыщения кислородом в питательной среде. Соединения IVв, г, е, з увеличивают только время работы предсердий. Все изученные аминспирты V оказывают положительное действие на объем выполненной работы, только соединения Vв, д увеличивают также длительность функционирования кардиомиоцитов. Следует

Таблица 5
Антимикробная активность бромкетониев (I) и 3-аминокетонов (IV) ряда имидазо[1,2-а]бензимидазола

Соединение	Действующая доза, мг/мл	Диаметр зон задержки роста тестмикробов, в мм					
		<i>St. aureus</i> 209-P	<i>St. albus</i> 2260	<i>S. typhi ty₂ 4446</i>	<i>S. mendoze 8102</i>	<i>E. coli</i>	
						0-20	0-125
Ia	100	18	...	–	–	–	–
Iб	100	16	...	16	14	–	10
Iв	100	44	...	–	7	18	–
	10	17	...	17	–	–	–
	1	15	...	–	–	–	–
	0,1	10	...	–	–	–	–
Iг	100	18	...	15	–	–	–
IVa	100	19	25	Полный лизис	20	16	–
	12,5	8	25	Полный лизис	–	–	–
IVб	100	20	21	25	–	27	20
	12,5	10	18	–	–	–	–
IVг	100	7	15	15	–	–	–
IVд	100	20	–	20	–	5	–
IVз	100	40	20	18	–	7	–
Фурадо- нон	100	20	...	25	25	–	–
	10	–	10	–	–	–	–

отметить, что последние соединения по исследуемым показателям превосходят наонахлозин и интенкордин.

Антимикробным действием обладают основания аминокетонов IVа, б, г, д, з (табл. 5). Они, как и исходные бромкетоны Ia – г, активны против кокковой инфекции (*Staphylococcus aureus*). Аминокетоны (IV), за исключением IVд, угнетают рост *St. albus* 2260. Некоторые amino- и бромкетоны вместе с тем активны и против грамотрицательных неспоровых палочек — брюшнотифозной (Iб, в, г; IVа, б – з), сальмонеллезной (Iб, в; IVа), и патогенной кишечной (Iб, в; IVа, б, д, з). Особенно выраженное действие (полный лизис микроорганизмов тифозной группы) оказывает 3-аминокетон IVа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Benzimidazoles and Its Congeneric Tricyclic Compounds*, Part 2, Eds P. N. Preston, D. M. Smith, G. Tennant, Intersci., New-York (1981).
2. А. А. Спасов, И. Н. Иежица, Л. И. Бугаева, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 6 – 7 (1999).
3. А. Н. Кудрин, В. Г. Воробьев, *Аминокетоны*, Медицина, Москва (1970).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ч. 1, 2, Медицина, Москва (1993).
5. G. A. Fothergill, R. J. Francis, T. C. Hamilton, et al., *Experientia*, **31**(11), 1322 – 1323 (1975).
6. N. P. Vuu-Hoi, G. Lambelin, J. Proba, et al., Бельгийский патент 755688 (1975); *РЖ Химия*, 3 047 П (1978).
7. G. Kaufmann, *Schweiz. med. Wschr.*, **111**, 1684 – 1687 (1981).
8. В. А. Анисимова, Т. Б. Корочина, Н. И. Авдюнина, А. М. Симонов, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 3, 339 – 345 (1986).
9. Я. И. Ходжай, Г. В. Оболенцева, А. П. Прокопенко, *Фармакол. и токсикол.*, **29**, 156 – 160 (1966).
10. J. J. Brekman, V. G. Golotin, V. A. Gonenko, *Comp. Biochem. Physiol.*, **58**, № 1A, 115 – 117 (1977).
11. В. З. Лакин, С. М. Гуревич, Е. Б. Бурлакова, в кн.: *Биокинетика*, Наука, Москва, **52**, 73 – 78 (1975).
12. А. А. Спасов, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **CV**(1), 110 – 112 (1988).
13. И. И. Брехман, в кн.: *Фармакология двигательной активности*, Москва (1969), сс. 9 – 26.
14. А. И. Венчиков, В. А. Венчиков, *Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии*, Медицина, Москва (1974), с. 50.
15. E. P. Abraham, E. Chain, C. M. Fletcher, et al., *Lancet*, **241**, 177 (1941).
16. Н. С. Егоров, *Микробы-антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности*, Москва (1965).

Поступила 24.07.01