

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Р. Х. Хафизьянова

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского университета

Отек мозга является одним из наиболее серьезных осложнений нейрохирургических операций, черепно-мозговых травм, опухолей мозга и отравлений различными химическими веществами. Отек головного мозга трудно обратим и часто бывает фатальным.

В настоящей работе приводятся результаты сравнительной оценки противоотечного действия четырех оригинальных фосфорорганических веществ, не проявляющих антихолинэстеразной активности, — димефосфона, препаратов № 305, № 155 и фосфабензида с известными нейротропными лекарственными средствами — пирацетамом, натрия оксibuтиратом и фенибутом.

Отек мозга у крыс вызывали внутривенным введением никотина и моноиодацетата, интенсивность его оценивали по плотности мозгового вещества в растворах сульфата меди разного удельного веса [7]. На модели никотинового отека мозга на 240 крысах определяли действие препаратов в дозах $1/20$ от ДЛ₅₀ (первая серия), $1/10$ от ДЛ₅₀ (вторая и третья серии), $1/5$ от ДЛ₅₀ (четвертая и пятая серии) при профилактическом введении 40 мкг/кг за 30 минут до никотина. В четвертой серии экспериментов на этой модели также оценивали эффективность пирацетама в дозе 1000 мг/кг, соответствовавшей $1/10$ ДЛ₅₀, фенибута в дозе 180 мг/кг — $1/5$ ДЛ₅₀ и натрия оксibuтирата в дозе 700 мг/кг — $1/5$ ДЛ₅₀. Животных декапитировали через один час после введения никотина.

На модели отека мозга, вызванного введением моноиодацетата, в экспериментах на 100 крысах препараты вводили в дозах, соответствовавших $1/5$ от ДЛ₅₀ за 1 час (первая серия) и $1/10$ от ДЛ₅₀ за 3 часа (вторая серия) до моноиодацетата. Контрольным группам крыс вводили воду или моноиодацетат в дозе 150 мг/кг. Животных

декапитировали через 10 минут после введения моноиодацетата.

Результаты экспериментов проанализированы методом непрямых разностей [3].

Никотин в дозе 40 мкг/кг через один час после введения вызывает достоверное снижение плотности мозга крыс (табл. 1), что указывает на развитие отека. Исследуемые малотоксичные фосфоорганические соединения и препараты сравнения оказали неоднозначное противоотечное действие. Димефосфон при профилактическом введении в дозе 125 мг/кг не влиял на плотность мозга, сниженную никотином. При увеличении его дозы (250 и 500 мг/кг) наблюдалось полное предотвращение токсического никотинового отека с достоверной нормализацией плотности мозга. Препарат № 305 в дозах 370 и 750 мг/кг также предупреждал токсический никотиновый отек. Плотность мозга крыс, получивших этот препарат в дозе 180 мг/кг, была достоверно выше, чем у контрольных особей, однако она не достигала показателей интактных животных. Препарат № 155 в дозах 100 и 400 мг/кг уменьшал интенсивность отека мозга. Введение его в дозе 200 мг/кг приводило к предотвращению токсического никотинового отека, к достоверной нормализации плотности мозга крыс.

Сравнительная оценка эффективности препаратов на модели никотинового отека мозга в зависимости от использованной дозы показала, что для димефосфона, препаратов № 305 и № 155 оптимальна доза, равная $1/10$ ДЛ₅₀. Два первых препарата эффективны и в более высоких дозах, равных $1/5$ ДЛ₅₀, в то время как действие препарата № 155 в этой дозе снижается. Противоотечные свойства препаратов № 305 и № 155 проявляются также при использовании в меньших дозах ($1/20$ ДЛ₅₀).

Влияние димефосфона, препаратов № 305, 155, фосфабензида, пирацетама, натрия оксibuтирата, фенибута на развитие токсического отека мозга у крыс, вызванного введением никотина

Серия	Группа	Введено	Доза, мг/кг	Плотность мозга, г/см ³		
				M±m	P к никотину	P к контролю
1-я	1-я	Вода (контроль)	—	1,0400±0,0003		
	2-я	Никотин+60 мин	0,04	1,0351±0,0002		<0,001
	3-я	Димефосфон+30 мин+ +никотин+60 мин	125+0,04	1,0356±0,0002	>0,05	<0,001
	4-я	Препарат № 305+30 мин+ +никотин+60 мин	180+0,04	1,0370±0,0004	<0,001	<0,001
	5-я	Препарат № 155+30 мин+ +никотин+60 мин	100+0,04	1,0367±0,0004	0,005	<0,001
2-я	6-я	Вода (контроль)	—	1,0407±0,0004		
	7-я	Никотин+60 мин	0,04	1,03680± 0,00027		<0,001
	8-я	Димефосфон+30 мин+ +никотин+60 мин	250+0,04	1,0407±0,0004	<0,004	0,62
	9-я	Препарат № 305+30 мин+ +никотин+60 мин	370+0,04	1,0396±0,0003	<0,001	0,06
	10-я	Препарат № 155+30 мин+ +никотин+60 мин	200+0,04	1,0411±0,0004	<0,001	0,56
3-я	11-я	Вода (контроль)	—	1,04300± 0,00017		
	12-я	Никотин	0,04	1,03500± 0,00058		<0,001
	13-я	Фосфабензид+30 мин+ +никотин+60 мин	30+0,04	1,04000±0,0010	<0,001	0,009
4-я	14-я	Вода (контроль)	—	1,0400±0,0002		
	15-я	Никотин	0,04	1,0355±0,0004		<0,001
	16-я	Димефосфон+30 мин+ +никотин+60 мин	500+0,04	1,0398±0,0004	<0,001	0,62
	17-я	Препарат № 305+30 мин+ +никотин+60 мин	750+0,04	1,0397±0,0004	<0,001	0,55
	18-я	Препарат № 155+30 мин+ +никотин+60 мин	400+0,04	1,0381±0,0007	0,008	0,014
	19-я	Фенибут+30 мин+ +никотин+60 мин	180+0,04	1,0387±0,0003	<0,001	<0,001
	20-я	Пирацетам+30 мин+ +никотин+60 мин	1000+0,04	1,0398±0,0004	<0,001	0,62
	21-я	Натрия оксibuтират+30 мин+ +никотин+60 мин	700+0,04	1,0393±0,0005	<0,001	0,20
5-я	22-я	Вода (контроль)	—	1,04300± 0,00017		
	23-я	Никотин	0,04	1,03500± 0,00058		<0,001
	24-я	Фосфабензид+30 мин+ +никотин+60 мин	60+0,04	1,03800± 0,00029	<0,001	<0,001

Фосфабензид в дозах 30 и 60 мг/кг уменьшал интенсивность отека мозга у крыс, однако не приводил к нормализации плотности мозга. Пирацетам (1000 мг/кг) и натрия оксibuтират (700 мг/кг) были эффективны и препятствовали развитию отека мозга у крыс. Фенибут в дозе 180 мг/кг снижал интенсивность отека мозга, но плотность мозга крыс этой группы бы-

ла ниже, чем у интактных, что согласуется с данными других авторов [4].

Противоотечное действие на модели никотинового отека мозга изучаемых фосфорорганических веществ с нейротропными препаратами (пирацетамом, натрия оксibuтиратом и фенибутом) показало, что димефосфон, препараты № 305 и № 155 вполне с ними сравнимы. Транквилизатор из группы орга-

Влияние димефосфона, препаратов № 305 и № 155 на отек мозга у крыс, вызванный введением моноиодацетата

Серия	Группа	Введено	Доза, мг/кг	Плотность мозга, г/см ³		
				M±m	P к моноиодацетату	P к контролю
1-я	1-я	Вода (контроль)	—	1,0422±0,0002		
	2-я	Моноиодацетат	150	1,0375±0,0005		<0,001
	3-я	Димефосфон+60 мин+ +моноиодацетат	500+ 150	1,0386±0,0004	0,12	<0,001
	4-я	Препарат № 305+60 мин+ +моноиодацетат	750+ 150	1,0407±0,0006	0,002	0,06
	5-я	Препарат № 155+60 мин+ +моноиодацетат	400+ 150	1,0377±0,0005	0,77	<0,001
2-я	6-я	Вода (контроль)	—	1,0404±0,0004		
	7-я	Моноиодацетат	150	1,0350±0,0001		<0,001
	8-я	Димефосфон+180 мин+ +моноиодацетат	250+ 150	1,0388±0,0008	<0,001	0,12
	9-я	Препарат № 305+180 мин+ +моноиодацетат	370+ 150	1,0374±0,0006	<0,001	<0,001
	10-я	Препарат № 155+180 мин+ +моноиодацетат	200+ 150	1,0376±0,0008	0,005	0,008

нических производных кислот фосфора — фосфабензид менее активен, но также сопоставим по действию с фенибутом.

В отличие от пиретама и натрия оксibuтирата [6], димефосфон, мепопран и в меньшей степени препарат № 155 были эффективны и при отеке мозга, вызванном моноиодацетатом, являющимся ингибитором гликолиза [2]. Моноиодацетат в дозе 150 мг/кг вызывал снижение плотности мозга (табл. 2).

Димефосфон в дозе 500 мг/кг при профилактическом его введении за один час до моноиодацетата не оказывал противоотечного действия, в дозе же 250 мг/кг, введенной за 3 часа до моноиодацетата, предупреждал развитие отека мозга. Плотность мозга подопытных животных была достоверно выше, чем у крыс, получивших один моноиодацетат, и не отличалась от таковой у интактных.

Препарат № 305, введенный в дозе 750 мг/кг за один час и в дозе 370 мг/кг за 3 часа до моноиодацетата, снижал интенсивность отека мозга. Препарат № 155 в дозе 400 мг/кг при его введении за один час до моноиодацетата не оказывал противоотечного действия, при введении же 200 мг/кг интенсивность отека уменьшалась, но плотность мозга подопытных крыс полностью не восстанавливалась.

В свете современных представлений

о механизмах реализации противоотечного действия ряда нейротропных средств большое значение имеет их способность вмешиваться в центральные нейромедиаторные процессы и метаболизм мозга, измененные при отеке головного мозга [5].

Среди исследуемых фосфорорганических соединений димефосфон, препараты № 305, № 155 и, в меньшей степени, фосфабензид проявляли выраженную противоотечную активность. Можно полагать, что в основе механизма реализации противоотечного действия этих препаратов лежит их способность проявлять центральное серотониннегативное действие, присущее всем исследуемым препаратам.

В механизме реализации противоотечного действия димефосфона, препарата № 155 и фосфабензида также может иметь значение наличие в их нейрохимическом спектре центрального ГАМК-позитивного компонента действия. Исследуемые фосфорорганические вещества не обладают избирательным М-холиноблокирующим эффектом и только два из них — препарат № 155 и фосфабензид — оказывают центральное Н-холиноблокирующее действие. Сопоставление центрального холиноблокирующего действия исследуемых препаратов и их противоотечного эффекта на модели никотинового отека мозга у крыс не выявило параллелизма. При отеке мозга нарушается функционирование

не только центральных нейромедиаторных процессов, но и метаболизм мозга, поэтому противоотечное действие этих фосфорорганических соединений было оценено на модели моноиодацетатного отека. Отек мозга, развивающийся после введения моноиодацетата, связывают с непосредственным нарушением клеточного метаболизма. Димефосфон, препараты № 155 и № 305 предотвращают метаболические нарушения, в то время как амидазин, амизил, фентоламин и допегит, использованные для коррекции отека мозга, вызванного моноиодацетатом, не были эффективны [1]. Возможно, в механизме реализации противоотечного действия фосфорорганических веществ с неантихолинэстеразным типом активности имеет значение их способность не только влиять на центральные нейромедиаторные процессы, но и корригировать нарушенный метаболизм в ткани мозга при отеке.

ВЫВОДЫ

1. Димефосфон, препараты № 305 и № 155 и фосфабензид проявляют у крыс противоотечное действие при токсическом отеке мозга, вызванном никотином.

2. По силе предотвращения никотинового отека мозга димефосфон, препараты № 305 и № 155 не уступают пирацетаму и натрия оксибутирату. Фосфабензид сравним по противоотечной активности с фенибутом.

3. Профилактическое введение димефосфона, препаратов № 305 и № 155

снижает у крыс интенсивность развития отека мозга, вызванного моноиодацетатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов С. Н., Яснецов В. С. // Фармакол. и токсикол.— 1977.— № 3.— С. 281—283.
2. Лабори А. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии.— М., 1974.
3. Монцевичуте-Эрингене С. В. // Патол. физиол.— 1964.— № 4.— С. 71—78.
4. Новиков В. Е., Яснецов В. С. Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты.— Тарту, 1983.
5. Новиков В. Е. Фармакология ГАМК-опиоидергической системы при травматическом отеке — набухании головного мозга: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук.— М., 1993.
6. Яснецов В. С., Новиков В. Е.— Фармакология и токсикология природных и синтетических соединений.— Минск, 1989.
7. Laborit H., Weber B. // Agressologie.— 1965.— Vol. 6.— P. 743—759.

Поступила 26.01.95.

EXPERIMENTAL PHARMACOTHERAPY OF TOXIC BRAIN EDEMA BY NONANTICHOLINESTERASIC PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS

R. Kh. Khafizyanova

Summary

Experimental study of the effect of dimaphosphone, phosphabenzide, preparations № 305 and № 155 — examples of various groups of synthetic nonanticholinesterasic phosphoroorganic compounds, on the development of toxic brain edema in rats, caused by injection of nicotine and monoiodoacetate, reveal their antiedematous property. The results of investigations show prospects of a search of new effective medicinal agents for prevention and treatment of brain edema among phosphoroorganic compounds which do not show anticholinesterasic activity.

УДК 615.014.8

АЭРОЗОЛЬНЫЙ ЛОСЬОН «ДЕБЮТ» — НОВОЕ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ДИМЕФОСФОН

С. Н. Егорова, Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, Р. С. Гараев, Л. А. Поцелуева, Е. А. Кадырова, А. О. Визель, А. А. Мусликин, Э. А. Гурылев, А. Г. Якупов, Ю. Н. Волкова, Л. П. Буланкова, С. В. Лапина, В. Н. Набиуллин, Л. И. Щукина, Э. К. Кованова

Кафедра фармакологии (зав.— проф. Р. С. Гараев), кафедра технологии лекарств (зав.— проф. Л. А. Поцелуева) Казанского медицинского университета, ИОФХ им. А. Е. Арбузова (директор — акад. РАН, проф. А. И. Коновалов) КНЦ РАН, АО «Хигон» (директор — Р. А. Каргин) г. Казани, НПО «Косметология» (директор — доктор мед. наук М. Ф. Писаренко) МЗМП РФ

Лекарственный препарат димефосфон недавно разрешен к применению по новым медицинским показаниям [2], в том числе как наружное сред-

ство в форме 15% водного раствора для лечения ран, рожистого воспаления, угревой болезни, жирной себореи, розовых угрей и др. Присущие диме-