

всех его подразделений. По этой причине для института, являющегося элитным в ряду медицинских школ мира, возникает опасность утратить свою высокую позицию. Теряются квалифицированные кадры, свертываются некоторые научные темы. Острый дефицит средств на приобретение аппаратуры, медикаментов, учебной и научной литературы, реактивов и животных может сказаться на уровне учебного процесса. К сожалению, в таком положении находятся все вузы России.

Будущая жизнь института во многом зависит от профессорско-преподавательского коллектива даже в условиях экстремального существования. Пример тому — годы гражданской и Великой Отечественной войн. Институт обязан сохранить и умножить то, что имеет: кадры, умение трудиться, квалификацию, творчество, инициативу, любовь к делу. Выпускаемые им специалисты должны обладать профессиональной квалификацией на уровне мировых стандартов для работы в условиях рыночной экономики. В соответствии с новой концепцией высшего медицинского образования

следует переходить от узкой профессионализации к фундаментальности в подготовке специалистов.

Как было уже отмечено, институт теряет своего главного казначея в лице государства, отказывающегося финансировать в прежних объемах. В таких условиях следует располагать самими различными способами добывания денежных средств — получать оплату за переэкзаменовки, отработки занятий, пользование библиотекой, уметь представить потенциальному покупателю результаты научных исследований и опыт, проводить учебу по современным лечебным технологиям, организовывать новые курсы, способные заинтересовать молодежь, обучать население и т. д.

Таким образом, институту в настоящее время предстоит решить немало острых и сложных проблем. Тем не менее пройденный им путь, вся славная 180-летняя история нашей Alma mater обнадеживают — при наличии богатейшего опыта предшествующих поколений медиков и современного научного потенциала института эти проблемы будут разрешены.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.217.32

АНТИДОТЫ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ СРЕДИ МАЛОТОКСИЧНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИИ

Р. С. Гараев

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

Несмотря на критику с экологических позиций, фосфорорганические соединения (ФОС) антихолинэстеразного действия широко применяются в качестве пестицидов (инсектицидов, гербицидов, дефолиантов) в различных отраслях сельского хозяйства и в быту и нередко вызывают острые и хронические отравления. Основные средства терапии — холиноблокаторы и реактиваторы холинэстеразы (ХЭ) — не всегда эффективны, в частности потому, что угнетением холинэстеразы не исчерпывается патогенез интоксикации. Поэтому поиск новых антидотов и усовершенствование методов комплексной терапии этих отравлений является актуальной проблемой.

В последние годы внимание фармакологов привлекают ФОС с низкой антихолинэстеразной активностью и низкой токсичностью как объект поиска оригинальных лекарственных средств. Такие соединения получили условное название «малотоксичные ФОС», так как их токсичность по сравнению с таковой фосфорорганических ингибиторов холинэстеразы, действительно, очень мала. Некоторые препараты из этого ряда, в частности димефосфон, практически лишены антихолинэстеразного действия [2, 6].

В шестидесятые годы нами совместно с проф. И. А. Студенцовой было начато изучение антагонизма малотоксичных ФОС с ингибиторами хо-

линэстеразы. В последние 25 лет нами проведены исследования токсичности антихолинэстеразной активности, нейротропного действия и взаимоотношения с ингибиторами ХЭ различных ФОС: производных оксафосфолена-3, и -4, оксафосфоланола, фосфолена, метилфосфолена, оксобутилфосфоновой кислоты, а также ряда холиновых эфиров фосфиновых кислот. Все соединения были синтезированы (часть из них целенаправленно с учетом наших предложений) в Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН Б. А. Арбузовым, А. О. Визелем, Н. И. Ризположенским, Ф. С. Мухаметовым и др.

В настоящей работе приведены основные итоги по оценке антидотных свойств указанных малотоксичных ФОС при отравлении подопытных животных ингибиторами холинэстеразы.

Обратимое торможение активности ХЭ. Основанием для поиска антидотов в ряду алкилпроизводных оксафосфолена-4 и холиновых эфиров фосфиновых кислот было выявление их способности обратимо ингибировать ХЭ, что подтверждено в экспериментах *in vitro* с использованием диализа ингибированной ХЭ и *in vivo* определением скорости восстановления активности ингибированной ХЭ в органах. Предложены оригинальные схемы взаимодействия с ХЭ производных оксафосфолена-4 [3] и холиновых эфиров фосфиновых кислот (см. рис.)

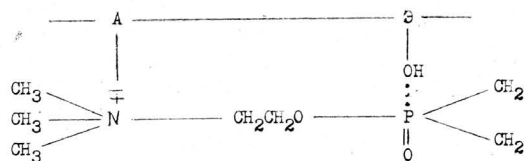


Схема «экранирования» активной поверхности ХЭ эфирами фосфиновых кислот: А — анионный центр, Э — эстеразный центр.

По современным представлениям, эстеразный центр ХЭ, занятый обратимым ингибитором (например, физостигмином, прозеринумом), не в состоянии образовать прочную связь с ФОС необратимого действия [4, 5]. Особенностью антидотного действия малотоксичных ФОС, ингибирующих ХЭ обратимо, является то, что они более эффективны при профилактическом

применении, чем при лечебном. Такие результаты получены, в частности, при изучении антидотной активности холиновых эфиров фосфиновых кислот при отравлении мышей фосфаколом.

Взаимодействие с ХЭ за счет сорбции на активной поверхности фермента. При исследовании других рядов малотоксичных ФОС мы обнаружили, что некоторые из них, не проявляя антихолинэстеразного действия, защищали фермент от угнетающего влияния ингибиторов холинэстеразы. Так, диметилловый эфир оксобутилфосфоновой кислоты, то есть димефосфон, и этиловый эфир метилфосфолена в концентрации 10 ммоль/л не влияли на активность ХЭ гомогената мозга мышей, но в той же концентрации ослабляли антихолинэстеразный эффект фосфакола *in vitro* соответственно на 24,5% и 60,5%. Эти данные свидетельствуют о том, что даже малотоксичные ФОС, которые не нарушают гидролиз ацетилхолина холинэстеразой, способны взаимодействовать с ферментом. Возможно, они обладают свойством сорбироваться на активной поверхности холинэстеразы, затрудняя ее взаимодействие с типичными ингибиторами.

Важной особенностью химического строения различных рядов изучаемых соединений, не влияющих на активность холинэстеразы, но защищающих ее при отравлении антихолинэстеразными средствами, было наличие при атоме фосфора О-метильного или О-этильного радикалов. Эти соединения при отравлении животных были равно эффективны как при профилактическом, так и при лечебном применении.

Противосудорожное действие. Способность предупреждать смерть мышей, отравленных фосфаколом, оказалась свойством производных оксафосфоланола с этильным и фенильным радикалами, имеющими Р-С связь. Эти вещества не защищали холинэстеразу мозга животных от ингибирования. Они снимали судороги, вызванные коразолом, никотином и стрихнином. По-видимому, их способность предупреждать летальность мышей, отравленных фосфаколом, без защитного влияния на холинэстеразу обусловлена их противосудорожной активностью, которую можно рас-

ценивать как самостоятельный механизм антидотного действия.

Ингибирование оксидаз со смешанной функцией (ОСФ). Следующим механизмом взаимоотношения малотоксичных ФОС с антихолинэстеразными средствами является угнетение монооксигеназной системы печени, что уменьшает интенсивность превращения ингибиторов непрямого действия в антихолинэстеразный продукт («летальный синтез»). Фармакологически и биохимическими методами удалось выяснить, что производные оксафосфоланола и димефосфон способны подавлять функцию микросомальных ферментов печени. Установлена способность этих соединений связываться с цитохромом Р-450, определены константы их сродства и оценено влияние некоторых представителей на окисление ФОС непрямого антихолинэстеразного действия. Так, димефосфон в среде инкубации микросом печени в присутствии НАДФ · Н ингибировал превращение октаметила в антихолинэстеразный продукт. Все производные оксафосфоланола, угнетающие ОСФ, были антагонистами ингибиторов ХЭ непрямого действия октаметила и метафоса, в биотрансформации которых «летальный синтез» играет важную роль.

Более подробно были изучены антидотные свойства димефосфона. Установлен его антагонизм с фосфанолом, хлорофосом, нибуфином, армином, октаметилом, прозеринном и ээрином.

Основным принципом терапии отравлений антихолинэстеразными веществами является комбинированное применение антидотов различного механизма действия. Поэтому особый интерес представляло изучение влияния димефосфона на эффективность известных антидотов. Димефосфон в дозе 250 мг/кг, в которой он в отдельности не влиял на токсичность фосфакола, усиливал антидотное действие как М-холиноблокатора атропина, так и реактиватора холинэстеразы дипироксима. Особенно высокоэффективным оказалось защитное действие смеси атропина, дипироксима и димефосфона. В опытах на мышах эта смесь была в 4,4 раза активнее, чем комбинация антидотов без димефосфона. На собаках, отравленных фосфаколом и хлорофосом, также уста-

новлена большая эффективность комбинации димефосфона с атропином и дипироксимом, чем применение атропина с дипироксимом без препарата. При курсовом введении димефосфона в дозе 200 мг/кг после отравления крыс нибуфином наблюдалось повышение активности холинэстеразы в мозге, сыворотке крови, печени, сердце и кишечнике в 1,5—2 раза по сравнению с контролем. Ежедневное в течение 20 дней применение препарата снимало агрессивность, предупреждало позднюю гибель и отдаленные параличи. Объективным симптомом улучшения состояния крыс под влиянием димефосфона явилось также более раннее появление мотивации у них к пище и воде.

Курсовое применение димефосфона в комбинации с атропином на фоне длительного воздействия хлорофоса повышало активность холинэстеразы эритроцитов и показатели иммунной реактивности кроликов: отмечалась нормализация стимулированной реакции бласттрансформации лимфоцитов, а по НСТ-тесту комбинация димефосфона с атропином имела преимущество перед применением одного атропина.

Таким образом, использование препарата при отравлении антихолинэстеразными средствами, наряду с нормализующим действием на активность ингибированной холинэстеразы, восстанавливает функциональную активность и некоторых других систем.

Димефосфон внедрен в ветеринарию как средство терапии сельскохозяйственных животных при отравлении фосфорорганическими пестицидами.

Отравления ингибиторами холинэстеразы протекают с явным преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Эффективность димефосфона при таком нарушении функции вегетативной нервной системы, особенно при комбинированном введении его с М-холиноблокаторами, — важное свойство препарата. Заслуживает внимание возможность применения димефосфона в медицине для лечения расстройств, сопровождающихся парасимпатикотонией. Подтверждена его эффективность в клинике при лечении вегетативной дистонии [1].

1. Аляветдинов Р. И., Исмагилов М. Ф., Гараев Р. С. и др.//Клиника, лечение и профилактика заболеваний нервной системы: Материалы научно-практической конференции.—Казань, 1992.

2. Гараев Р. С.//Современные методы исследований в клинике и эксперименте: Труды Казанского мед. института.—Казань, 1969.—Т. 31.

3. Гараев Р. С., Хафизьянова Р. Х., Арбузов Б. А. и др.//Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ.—Казань, 1974.—Т. 41.

4. Розенгарт В. И., Шеретобитов О. Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов.—Л., 1978.

5. Садыков А. С., Розенгарт Е. В., Абдувахитов А. А., Асланов Х. А. Холинэстеразы. Активный центр и механизмы действия.—Ташкент, ФАН, 1976.

6. Студенцова И. А., Заиконникова И. В., Визель А. О., Гараев Р. С.//Казанский мед. ж.—1989.—№ 2.—С. 118—120.

Поступила 17.01.94.

ANTIDOTES OF CHOLINESTERASE INHIBITORS OF THE SECTION OF LOW-TOXIC PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS

R. S. Garaev

Summary

The toxicity, anticholinesterase activity and antagonism with anticholinesterase substances of different phosphoroorganic compounds are studied. The antagonism of these drugs with anticholinesterase substances is connected with their capacity to interact reversibly with active surface of cholinesterase and to protect this enzyme against inhibition, to show anticonvulsive activity, to suppress liver monoxygenase system function. One of the representatives of the series—dimephosphone—has potentiated the antidote effects on atropine M-cholinoblockator and diperoxime cholinesterase reactivator and has normalized some disturbed functions of animals' organism in the course of application after intoxication by anticholinesterase substances.

УДК 615.21:547.241

МАЛОТОКСИЧНЫЕ НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ — НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС НООТРОПОВ

Р. Х. Хафизьянова

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

Одним из достижений современной психофармакологии явилось изучение новой группы психотропных препаратов, улучшающих интеллектуально-мнестические функции, которые были названы ноотропными средствами, с последующим внедрением их в клиническую практику. К ним относятся ноотропил (пирацетам) и его аналоги (этирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамерацетам, дипрацетам и др.), производные диметиламиноэтанола (диметиламиноэтанол, диманол ацеглюмат, меκλοфеносат, зуклидан и др.), производные ГАМК (никотиноил ГАМК, фенибут, гаммалон, натрия оксibuтират), производные пиридоксина (пиритинол, гутимин), а также цереброваскулярные средства, улучшающие мозговое кровообращение и метаболизм мозга,—кавинтон, сермион (ницерголин), трентал, циннаризин (стугерон), пикамилон, винкамин (девинкан) и др. В последние годы к веществам, улучшающим мнестические функции, причислены этимизол, метилурацил, мебикар и другие пре-

параты [5—7]. Класс лекарственных средств, которым свойственен ноотропный компонент действия, включает разнообразные и достаточно эффективные препараты, однако они не полностью удовлетворяют требованиям клиники из-за необходимости назначения их в довольно больших дозах и достаточно длительными курсами лечения, при которых проявляются их побочные эффекты. Большинство представителей этого круга лекарств импортируется. Отечественные же препараты, проявляющие ноотропные свойства, малочисленны. Поэтому актуален поиск высокоэффективных препаратов этого типа среди принципиально новых классов химических соединений.

В течение последних 15 лет нами проводилось углубленное изучение влияния на центральную нервную систему новых оригинальных малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений (ФОС) ациклической и циклической структуры. Выявление церебропротекторных