

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, эуclidан 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

свойств при изучении нейротропной активности, исследование влияния на центральные нейромедиаторные системы, способность вызывать специфические изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ), возможность оптимизировать углеводный и энергетический обмен в ткани мозга явились основанием для изучения неантихолинэстеразных ФОС как препаратов, потенциально способных улучшать память в норме и при патологии [8—10].

В настоящей работе приводятся результаты исследования ноотропной активности двух ФОС ациклической структуры: димефосфона — диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, синтезированного Б. А. Арбузовым, А. О. Визелем и соавт. [2], его близкого структурного аналога препарата № 305, синтезированного сотрудниками Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН Б. А. Арбузовым, А. Н. Пудовиком, А. О. Визелем, А. А. Муслинкиным и др. [3] и двух ФОС циклической структуры: препарата № 155 и препарата № 310, также синтезированных Б. А. Арбузовым, А. О. Визелем и соавт. [4].

С целью оценки ноотропных свойств исследуемых веществ были использованы методические приемы, традиционно применяемые в экспериментальной фармакологии [7]. Для изучения мнемоторных свойств осуществляли выработку условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у мышей при различных вариантах введения ФОС и препаратов сравнения: ноотропила и кавинтона в эквотоксичных дозах, соответствующих 1/10 и 1/20 от ДЛ₅₀, с анализом их влияния на этапы формирования, консолидации и воспроизведения информации.

В эксперименте на мышах в условиях выработки УРПИ установлено, что димефосфон, препараты № 155 и № 310 превосходят ноотропил по действию на процессы консолидации и воспроизведения информации, при этом димефосфон и препарат № 155 оптимизируют все этапы формирования памятного следа. Препарат № 310 и препарат № 305 оказывают позитивное действие на обучение животных в меньшей дозе, чем ноотропил. Препарат № 305 не влияет на этап консо-

лидации памятного следа. По способности улучшать различные этапы формирования памятного следа исследуемые ФОС близки к ноотропам и ноотропоподобным веществам. Результаты экспериментов указывают на возможность облегчения процесса первичной обработки информации, хранения консолидированного следа и его извлечения под влиянием фосфорорганических соединений.

Антиамнестическое действие исследуемых ФОС и ноотропила изучено на мышах на двух моделях амнезии, обусловленной электроконвульсивным шоком [5, 7] (непосредственно после выработки УРПИ животным наносили электрический ток через корнеальные электроды) или введением скополамина гидробромида. В каждой серии экспериментов имелись контрольные группы: животные, которым вводили внутривенно дистиллированную воду (пассивный контроль), и животные, которым на фоне введения дистиллированной воды применяли амнезирующие факторы. Степень сохранения навыка у мышей оценивали через сутки после обучения, учитывая те же показатели, что и при обучении. Увеличение латентного периода первого захождения в темную камеру, суммарного времени нахождения мышей в светлом отсеке камеры квалифицировали как улучшение сохранения УРПИ, а уменьшение этих показателей — как амнезию навыка избегания.

Электроконвульсивный шок приводил к нарушению памяти у животных. При проверке сохранения УРПИ через сутки отмечалось резкое снижение латентного периода до захода мышей в темный отсек камеры на 76—83,5% и времени их нахождения в светлом отсеке на 50,2—54,5%. Амнезия навыка у мышей наблюдалась и при введении скополамина гидробромида. Так, животные заходили в темный отсек камеры на 67,6% раньше и время нахождения их в светлом отсеке камеры было короче на 47,2%, чем в контроле.

Димефосфон в дозах 120 и 230 мг/кг и препарат № 155 в дозах 80 и 160 мг/кг оказывали антиамнестическое действие на моделях амнезии, вызванных электроконвульсивным шоком и скополамином гидробромидом. Препарат № 305 в обеих дозах (170 и 340 мг/кг) препятствовал амне-

стическому действию электроконвульсивного шока. На модели нарушения памяти, обусловленного скополамином гидробромидом, он уменьшал амнезию сильнее в дозе 170 мг/кг.

Препарат № 310 при моделировании амнезии электроконвульсивным шоком в дозе 600 мг/кг удлинял латентный период до захода мышей в темный отсек, а в дозах 300 и 600 мг/кг — увеличивал время их нахождения в светлом отсеке камеры. В обеих дозах он оказывал антиамнестическое действие при нарушении памяти и введением скополамина гидробромидом.

Более высокая антиамнестическая активность ноотропила на модели амнезии, обусловленной скополамином гидробромидом, чем на модели, вызванной электроконвульсивным шоком, совпадает с результатами работы других исследователей [11].

Таким образом, у всех изучаемых ФОС было выявлено защитное действие на память при воздействии амнезирующих агентов: максимального электрошока и скополамина гидробромидом. По глубине антиамнестического действия димефосфон, препарат № 305 и препарат № 155 превосходят ноотропил, а препарат № 310 сопоставим с ним.

Можно полагать, что положительное действие изучаемых ФОС на выработку УРПИ, нарушенную электроконвульсивным шоком, заключается в восстановлении пластических и биоэнергетических процессов в нервной ткани, в коррекции нарушенного обмена нейромедиаторов и повышения устойчивости мозга к гипоксии. Результаты экспериментов, свидетельствующие об антиамнестической активности изучаемых ФОС на модели «скополаминовой» амнезии могут быть связаны с их активизирующим действием на центральные холинергические структуры мозга. По-видимому, М-холинопотенцирующее действие изучаемых ФОС является важным фактором их влияния на процессы формирования памятного следа.

На основании результатов исследований можно заключить, что малотоксичные неантихолинэстеразные ФОС ациклической и циклической структуры проявляют выраженное

мнемнотропное и антиамнестическое действие и являются перспективным новым классом химических веществ для поиска потенциальных ноотропных средств нейрометаболического действия. Подтверждением фактов, приведенных в данной экспериментальной работе, служат положительные итоги специального клинического изучения димефосфона в качестве ноотропа для терапии детей с интеллектуально-мнестическими и эмоционально-волевыми нарушениями при интеллектуальной недостаточности [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акберова С. А., Менделевич Д. М. Димефосфон — корректор интеллектуально-мнестических и эмоционально-волевых нарушений у детей при интеллектуальной недостаточности // Метод рекоменд. — Казань, 1993.
2. Арбузов Б. А., Бельский В. Е., Визель А. О. и др. // Докл. АН СССР. — 1967. — № 2. — С. 323 — 325.
3. Арбузов Б. А., Пудовик А. Н. // Докл. АН СССР. — 1950. — № 2. — С. 327 — 330.
4. Арбузов Б. А., Визель А. О., Зверева М. А. и др. // Докл. АН СССР. — 1965. — № 4. — С. 826 — 828.
5. Воронина Т. А. Фармакология ноотропов. — М., 1989.
6. Воронина Т. А. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 2. — С. 6 — 11.
7. Ковалев Г. Ф. Ноотропные средства. — Волгоград, 1990.
8. Хафизьянова Р. Х., Мокринская И. С., Залаялюдинова Л. Н. Экологические проблемы фармакологии и токсикологии: Тез. докл. научн. конф. — Казань, 1990.
9. Хафизьянова Р. Х. Физиология медиаторов, периферический синапс: Тезисы докладов VI Всесоюзного симпозиума. — Казань, 1991.
10. Хафизьянова Р. Х., Студенцова И. А. и др. // Казанский мед. ж. — 1993. — № 1. — С. 8 — 12.
11. Шабанов П. Д., Бородкин Ю. С., Нарушения памяти и их коррекция. — Л., 1989.

Поступила 17.01.94.

LOW-TOXIC NONANTISHOLINESTERASE PHOSPHOROORGANIC COMPOUNDS — A NEW ADVANCED CLASS OF NOOTROPES

R. KH. Khafizyanova

Summary

The effect of new original low-toxic nonanticholinesterase phosphoroorganic compounds of acyclic and cyclic structures on the central nervous system is studied. Their pronounced mnemotropic and anti-amnestic effects are revealed. The drugs investigated are successfully used as nootropes for the treatment of children with intellectually mnestic and emotionally volitional disorders in intellectual incompetence.