Тартуский государственный университет
Эстонское фармакологическое общество

КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Тезисы докладов

Тарту 1987

Тартуский государственный университет
Эстонское фармакологическое общество

КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Тезисы докладов

Тарту, 29 октября 1987 г.

Посвящается 140-летию основания экспериментальной фармакологии в Тартуском университете

Тарту 1987

Оформление обложки А. Пээгель

Arh.
Tartu
9415

КОНФЕРЕНЦИЯ "ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВ".
Тезисы докладов. Тарту, 29 октября 1987 г.
На русском языке.
Тартуский государственный университет.
ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Юликооли, 18.
Ответственный редактор Л. Алликметс.
Корректор Л. Оноприенко.
Подписано к печати 10.07.1987.
МВ 05977.
Формат 60x84/16.
Машинопись. Ротапринт.
Бумага ротаторная.
Условно-печатных листов 9,77.
Учетно-издательских листов 9,51. Печатных листов 10,5.
Тираж 400.
Заказ № 609.
Цена 65 коп.
Типография ТГУ, ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Тийги, 78.

140 ЛЕТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НАУЧНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В МИРЕ

Л.Х. Алликметс

Кафедра фармакологии Тартуского университета

Крупные научные открытия или основание новых направлений в науке зависит от конкретного уровня развития науки, условий научного труда, от духа времени, личности ученого и других факторов. Что касается основания экспериментальной фармакологии в середине прошлого столетия в Тартуском (Дерптском) университете, то здесь можно признать благоприятное совпадение многих из этих факторов /I, 2, 4, 7/:

- в Тартуском университете с 1802 года существовала отдельная кафедра диэтетики, врачебного веществословия (фармакологии) и истории медицины, чего не было во многих других университетах /3, 5/;
- в отличие от большинства тогдашних университетов врачебное веществословие в Тарту было экзаменационным предметом и преподавалось в течение двух семестров /5/;
- в Тартуском университете к 40-ым годам прошлого столетия имелись большие традиции развития экспериментальной физиологии (М.Г.Ратке, А.В.Фолькман, Ф.Биддер, К.Шмидт), кафедра физиологии являлась центром экспериментальных научных исследований на медицинском факультете /2, 4, 5, 7/;
- избрание талантливого и трудолюбивого ученого Р.Бухгейма на кафедру;
- когда Р.Бухгейм в 1846 году был избран на вакантную должность экстраординарного профессора, ему исполнилось всего 26 лет, что было характерно для Тартуского университета - ученые получали самостоятельность в молодом возрасте;
- Р.Бухгейм, защитив в Лейпциге в январе 1845 года докторскую диссертацию по физиологической химии, стал редактором журнала "Pharmazeutisches Zentralblatt" и редактором немецкого издания объемистой английской книги по фармакологии

(J.Pereira "The Elements of Materia Medica"), что дало ему хороший обзор состояния науки о лекарствах в мире /3, 5, 6/; - в царской России врачи, имеющие ученую степень доктора медицины, пользовались не только материальными выгодами, но и привилегиями при назначении на посты земских или военных врачей, что стимулировало студентов и молодых врачей к лабораторным научным исследованиям при кафедрах /5, 7/.

Р.Бухгейм очень ценил важность эксперимента в разрешении медицинских проблем. Уже в 1847 году он основал в собственном доме лабораторию, где студенты могли выполнять фармакологические и химические опыты. Тогдашний декан профессор Ф.Биддер высоко отзывался о научной деятельности Р. Бухгейма и его способности к экспериментальной работе. Первый докторант по фармакологии Т.Эттинген пишет в предисловии к своей диссертации 1848 года: "В заключение я должен поблагодарить многоуважаемого профессора Бухгейма, личные советы которого мне во многом помогли и который охотно предоставил мне свою частную лабораторию для исследования". Всего под руководством Р.Бухгейма за 20 лет в Тарту было выполнено около 80 диссертаций по экспериментальной фармакологии. Исследовались всасывание и выделение соединений тяжелых металлов, мышьяка, фосфора, йода, подробно изучалась кинетика этанола, хлороформа, щелочей и кислот,процессы образования солей в организме. Многие исследования касались воздействия лекарств на моторику пищеварительного тракта,на пищеварительные процессы. Была показана зависимость действия вещества от его кинетических параметров, судьбы в организме. Все это - изучение действия лекарств на разные функции организма в эксперименте и судьбы лекарственных веществ в нем - было новым направлением в фармакологии.В своих статьях и учебниках Р.Бухгейм подверг острой критике существующее положение в учении о лекарственных веществах, осуждая их практическое применение без предварительного экспериментального изучения действия в опыте на животных.

Следовательно, Р.Бухгейм является основателем современной научной фармакологии, и кафедра фармакологии Тартуского университета заслуженно считается местом рождения этой науки в мире. В течение 20 лет кафедра была единственной в

мире, где проводились широкие экспериментальные исследования действия лекарств на организм /3/. В других европейских университетах лаборатории экспериментальной фармакологии созданы лишь в 70-ых годах, и это во многом связано с деятельностью ученика Р.Бухгейма профессора О.Шмидеберга и в Тартуском и, особенно, в Страсбургском университетах /2, 8/. Были написаны новые, уже на научной основе, учебники фармакологии, начали выходить научные журналы по фармакологии. В результате работы Тартуской школы фармакологов к концу столетия практически весь тогдашний арсенал лекарств был экспериментально критически пересмотрен и многие препараты исключены из практики. Получило начало научно обоснованное внедрение новых лекарств в практику.

Литература

1. Allikmets L. Nõukogude Eesti Tervishoid. - Tallinn, 1981. - № 3. - L. 196-200.
2. Barkan G. Acta et Comm. Universitatis Tartuensis. - - Tartu, 1930. - A XX - S. 1-14.
3. Habermann E.R. Ann. Rev. Pharmacol. - 1974. - V. 8. - - 1-8.
4. Loewe S. Arch.exp. Pathol. Pharmacol. - 1924. - B.104. - S. 1-5.
5. Schmiedeberg O. Arch.exp. Pathol. Pharmacol. - 1912. - - B. 67. - S. 1-54.
6. Алликметс Л.Х. Медицинский факультет Тартуского гос. университета. - Тарту, 1982. - С. 61-71.
7. Кингисепп Г.Я. // Пленум правления Всесоюзного фармакологического общества, посвященный 150-летию со дня рождения профессора Рудольфа Бухгейма. - Тарту, 1970. - С. 7-8.
8. Кингисепп Г.Я. // Материалы совещания по актуальным проблемам нейрофармакологии. - Тарту, 1973. - С. 10-12.

НАЧАЛО НАУЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ТАРТУСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

В.А.Вахинг

Кафедра психиатрии Тартуского университета

В 1986 году исполнилось 100 лет со дня основания в Тартуском университете научной клинической фармакологии, и это событие связано с деятельностью кафедры психиатрии.

Когда основоположник экспериментальной фармакологии профессор Р.Бухгейм в 1867 году покинул Тартуский университет, в Тарту еще не было психиатрической клиники. В марте 1877 г. проф. Эдуард Вал открыл здесь частную психиатрическую больницу для небольшого контингента душевнобольных женщин. Спустя 4 года была построена нынешняя психиатрическая больница. Первым заведующим кафедрой психиатрии в Тартуском университете стал проф. Х.Эммингаус. Под его руководством ассистент Аугуст Зорт, исходя из противоречивых данных о гиосцине как в психиатрической клинике, так и в экспериментальной фармакологии, изучал действие гиосцина комплексно, т.е. на разных видах животных, на здоровом и психически больном человеке. Для наблюдения за действием гиосцина на человека он вводил его себе, добровольцу-санитару и душевнобольным. Наблюдения на человеке проводились в психиатрической клинике, а экспериментальные исследования на животных были проведены на кафедре фармакологии университета. А. Зорт пришел к выводу, что на здорового человека гиосцин действует успокаивающе, возбужденные душевнобольные под влиянием гиосцина также успокаиваются и засыпают. В 1886 г. А. Зорт защитил докторскую диссертацию по теме "Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin" ("Фармакотерапевтические исследования гиосцина"). Его оппонентами были профессора Э.Крэпелин, Б.Кэрбер и Р.Коберт. Надо сказать, что заведующий кафедрой фармакологии Р.Коберт также интересовался фармакологией гиосцимина и гиосцина. Он, вероятно, и натолкнул молодого врача на мысль выбрать для докторской диссертации именно такую тему. Понятие "фармакотерапия" тоже впервые было введено Р.Кобертом.

В 1886 году заведующим кафедрой психиатрии университета стал Эмил Крэпелин. Еще до приезда в Тарту, он, работая в 1882-1885 годы в лаборатории проф. В.Вундта, интересовался экспериментальной психологией и фармакологией. В этот свой первый период экспериментальной фармакологии он изучал действие алкоголя, эфира, хлороформа и других лекарств на элементарные психические процессы человека. Особое внимание в те годы Э.Крэпелин уделил изучению действия алкоголя. Работая с 1886 г. по 1891 г. в Тарту, он совместно с сотрудниками продолжал и углублял начатые у Вундта в Лейпциге экспериментально-психологические и клинические психофармакологические исследования. Благодаря применению усовершенствованных технических средств и оригинальных методических приемов достигнутые в Тарту результаты отличаются высокой достоверностью, а обобщения - оригинальностью.Параллельно клиническим фармакологическим исследованиям опыты по экспериментальной фармакологии Э.Крэпелин проделал на кафедре физиологии университета, которой руководил проф.А.Шмидт. Последним в распоряжение Э.Крэпелина была отдана отдельная комната для проведения экспериментов.

Э.Крэпелин своим энтузиазмом увлек клиническими исследованиями действия лекарств и своих сотрудников.Особое значение имели опыты, которые проводил Х.Дегио. В 1887 г.он защитил докторскую диссертацию "Исследования действия кофе и чая на протекание простых психических процессов". Под руководством Крэпелина в Тарту работал еще ряд сотрудников, выполняющих исследования лекарств на людях.

В 1891 году Э.Крэпелин уехал из Тарту в Гейдельберг, где некоторое время продолжал свои опыты по изучению действия лекарств на человека. В 1892 г. вышла его знаменитая книга "Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel", в которой обобщены его исследования, начатые уже в Лейпциге и продолженные в Тарту и Гейдельберге. Эта монография является первым научным изданием по клинической психофармакологии. Именно строгая объективность при регистрации фармакодинамических эффектов на здоровом и больном человеке подчеркивает приоритет А.Зорта и Э.Крэпелина в основании научной клинической фармакологии.

I. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕЗОЛИМБИЧЕСКИХ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛА

Э.Э.Васар, А.Х.Соосаар, А.Э.Ланг
Лаборатория психофармакологии ИОМП Тартуского университета

Дофаминомиметики, взаимодействуя с дофаминовыми рецепторами в мезолимбических структурах, вызывают заметное усиление двигательной активности подопытных животных. Нейролептики различной химической структуры являются эффективными антагонистами данного поведенческого эффекта дофаминомиметиков (фенамина и апоморфина). Установлено, что длительное введение нейролептиков приводит к возрастанию числа дофаминовых рецепторов в переднем мозге и после их отмены наблюдается повышенная чувствительность животных к поведенческим эффектам дофаминомиметиков, в том числе и к двигательному возбуждению. Однако не всегда дофаминомиметики обладают способностью вызывать усиление двигательной активности, и длительное введение нейролептиков не приводит к развитию гиперчувствительности к данному поведенческому эффекту. Целью настоящего исследования было изучить механизмы, обусловливающие неодинаковое реагирование крыс на введение дофаминомиметиков и нейролептиков.

Все опыты были проведены на крысах-самцах массой 220--270 г. Первый опыт проведен в октябре 1986 г., а второй - в декабре 1986 г. На протяжении 15 дней крысам вводили внутрибрюшинно типичный нейролептик галоперидол (0,5 мг/кг в день) или физ.раствор. Спустя 72 часа после отмены галоперидола животных разделили на две группы. Одни были использованы для поведенческих опытов, а другие - для радиолигандных исследований. Перед началом поведенческих опытов (через

72 часа после отмены галоперидола) половина крыс получила инъекцию церулеина (40 мкг/кг), агониста ХЦК-8 рецепторов, а другим вводили физ.раствор. Через 24 часа и 7 дней после введения церулеина или физ.раствора определяли влияние фенамина (2 мг/кг), непрямого дофаминомиметика, на двигательную активность крыс. В опытах радиолигандного связывания выявляли параметры связывания ^{3}Н-пентагастрина и ^{3}Н-флунитразепама в коре больших полушарий, и ^{3}Н-спироперидола в хвостатом ядре.

Выяснилось, что результаты двух исследований существенным образом отличались (табл. I). Если в октябре фенамин (2 мг/кг) вызывал у контрольной группы достоверное усиление двигательной активности, то в декабре мы такого действия не наблюдали. В октябре длительное введение галоперидола приводило к усилению поведенческого эффекта фенамина, в то время как в декабре после отмены галоперидола даже действие фенамина ослаблялось. Противоположным было и действие однократного введения церулеина (40 мкг/кг). В октябре церулеин антагонизировал поведенческому эффекту фенамина. В декабре церулеин, наоборот, восстановил стимулирующее влияние фенамина после длительного введения галоперидола. В октябре длительное введение галоперидола заметно повышало плотность дофамин$_2$-рецепторов в хвостатом ядре и понижало число ХЦК-8 и бензодиазепиновых рецепторов в коре больших полушарий. В декабре длительное введение галоперидола вызывало лишь умеренное повышение числа дофамин$_2$-рецепторов, в то время как плотность бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов имела тенденцию повышаться.

Полученные данные свидетельствуют о том, что чувствительность дофаминовых рецепторов в мезолимбических структурах во многом зависит от функционального состояния ГАМК$_A$-бензодиазепинового рецепторного комплекса и ХЦК-8 рецепторов. Следует отметить, что ГАМК и ХЦК-8 являются сомедиаторами в нервных клетках гиппокампа и коры больших полушарий. Длительное введение галоперидола вызывает гиперчувствительность мезолимбических дофаминовых рецепторов лишь при значительном понижении плотности бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов. В случае повышенной активности этих рецептор-

Таблица I

Влияние длительного введения галоперидола на поведенческие эффекты фенамина и церулеина, параметры дофамин$_2$-, бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов в двух независимых исследованиях

	I опыт (октябрь)					II опыт (декабрь)				
	физ.рр+ физ.рр	физ.рр+ фенамин	физ.рр+ церу-леин+ фенамин	галоп+ фенамин	галоп+ церу-леин+ фенамин	физ.рр+ физ.рр	физ.рр+ фенамин	физ.рр+ церу-леин+ фенамин	галоп+ фенамин	галоп+ церу-леин+ фенамин
I-й день										
Двигательная активность (число импульсов в течение 5 мин)	38±3,6	I06±7,2	I05±6,4	I38±8,2	75±6,3^{+}	44±5,2	57±4,8	55±5,3	39±4,0	8I±5,6^{+}
7-й день										
Двигательная активность (число импульсов в течение 5 мин)	32±3,8	I04±8,2	7I±6,9^{+}	I08±7,9	54±5,6^{+}	38±4,6	46±4,5	40±3,8	34±3,0	9I±8,0^{+}

Продолжение таблицы I

	физ. рр	галоперидол	физ. рр	галоперидол
^{3}H-спироперидол				
$К_д$ (нМ)	0,47±0,06	0,46±0,07	0,60±0,07	0,58±0,05
$Св_{макс}$ (фмолей/мг ткани)	352±25	460±28	382±24	425±20
^{3}H-флунитразепам				
$К_д$ (нМ)	2,56±0,20	3,09±0,25	I,84±0,25	I,52±0,I5
$Св_{макс}$ (фмолей/мг ткани)	2930±280	2380±270$^+$	I535±I80	I690±I50
^{3}H-пентагастрин				
$К_д$ (нМ)	I,07±0,I0	I,0I±0,I2	0,80±0,08	0,69±0,07
$Св_{макс}$ (фмолей/мг ткани)	40,2±2,0	33,2±2,5$^+$	39,2±2,3	42,0±2,7

ПРИМЕЧАНИЕ: $Св_{макс}$ - число мест связывания; $К_д$ - констант диссоциации. + - $p < 0,05$

ных систем галоперидол при длительном введении даже понижает реактивность крыс на введение фенамина. О заметной роли ХЦК-8 рецепторов в контроле активности мезолимбических дофаминовых рецепторов свидетельствуют и опыты с церулеином, агонистом ХЦК-8 рецепторов. Однократное введение церулеина устраняет как повышенную, так и пониженную чувствительность мезолимбических дофаминовых рецепторов, вызванную длительным введением галоперидола.

Таким образом, исходное состояние ХЦК-8-ергической системы и ГАМК$_A$-бензодиазепинового рецепторного комплекса во многом определяет своеобразие реагирования дофаминовых рецепторов в мезолимбических структурах как при введении дофаминомиметиков, так и нейролептиков.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СКРИНИНГА АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

А.М.Жарковский, Л.Х.Алликметс

Кафедра фармакологии Тартуского университета

Проблема разработки комплекса методик для скрининга антипсихотических средств остается до сих пор актуальной задачей. Большинство методов, используемых в настоящее время при скрининге нейролептиков, выявляют лишь различные побочные эффекты этих веществ: каталептогенное, седативное, противорвотное и т.д. Если в ряду т.н. типичных нейролептиков такие их эффекты, как каталепсия, антиапоморфиновое действие коррелируют с силой их антипсихотической активности, то у атипичных нейролептиков такая корреляция отсутствует (табл. I). Поэтому возникла необходимость разработки более специфичных тестов для выявления антипсихотического действия.

Многие эффекты нейролептиков объясняются их способностью блокировать дофаминовые (ДА) рецепторы стриатума и тем самым ускорять оборот ДА. Как показали опыты, атипичные нейролептики также обладают ДА-блокирующим действием, хотя на поведенческом уровне это и не всегда проявляется.

Таблица 1

Эффективность нейролептиков в традиционных тестах фармакологического скрининга (- - антагонизм; + - синергизм; 0 - отсутствие эффекта)

Вещества	Каталепсия	Влияние на АПО стереотипию	Влияние на фенаминовую стереотипию	Влияние на ДА-чувствительную аденилатциклазу
Бутирофеноны	+	-	-	-
Фенотиазины	+	-	-	-
Дибензазепины	-	0	+/-	-
Бензамиды	-	0	+	0/+
γ-Карболины	+/-	+	+	0

Отсутствие каталептогенного действия, или неспособность антагонизировать апоморфиновой и фенаминовой стереотипиям, несмотря на ДА-блокирующее действие, объясняется разными причинами: выраженным м-холиноблокирующим действием, как у клозапина, или более избирательным действием на ДА рецепторы мезолимбической системы, или влиянием на особые подтипы ДА рецепторов, что возможно имеет место в случае сульпирида. В настоящее время ДА-блокирующий эффект более точно удается выявить с помощью методов радиолигандного связывания и биохимических, и поэтому акцент, по-видимому, следует переместить именно на эти методы. Вместе с тем традиционные методы поведенческого скрининга следует дополнить введением более чувствительных поведенческих тестов на ДА-блокирующую активность. Учитывая важное значение м-холиноблокирующего и серотонино-блокирующего компонентов в механизме действия нейролептиков, необходимо использовать и тесты на эти виды активности. В настоящем сообщении в общем виде приводится разработанная в нашей лаборатории схема скрининга антипсихотических средств:

I. Поведенческие тесты

Неспецифические тесты:

I. Двигательная активность

2. Торможение условных рефлексов

Специфические тесты:

1. Апоморфиновая стереотипия (крысы)
2. Апоморфиновые зевания (крысы)
3. Апоморфиновая вертикализация (мыши)
4. Фенаминовая гиперактивность (мыши, крысы)
5. Наличие каталепсии (мыши, крысы)

II. Радиолигандные методы

1. Связывание ^{3}H-спиперона в стриатуме (Д-2)
2. Связывание ^{3}H-спиперона в коре (С-2)
3. Связывание ^{3}H-хинуклидинилбензилата в стриатуме (м-холинорецепторы)
4. Связывание ^{3}H- СН 23390 (Д-I)

III. Биохимические методы

1. Определение уровня метаболитов ДА, ГВК, ДОФУК в стриатуме
2. Определение активности аденилатциклазы в стриатуме

В этой схеме I и II группы методов являются ведущими, а III группа - дополнительной, вследствие ее большой трудоемкости.

Как видно из схемы, основная цель скрининга - выявление дофаминоблокирующего действия вещества, т.е. механизма действия вещества, а не изучение влияния вещества на тот или иной вид поведения. Такой подход принципиально отличается от предыдущих методов, в которых основной целью ставилось изучение действия вещества на поведение. Однако, учитывая существование корреляционной связи между дофаминоблокирующим действием веществ и их антипсихотической активностью, такой подход, по крайней мере в настоящее время, можно считать оправданным.

РОЛЬ ФАКТОРА СТРЕССА У ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ РЕЦЕПТОРНОМ СКРИНИНГЕ ВЕЩЕСТВА АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Р.А.Кийвет, Л.К.Ряго, Я.Э.Харро
Кафедра фармакологии Тартуского университета

В настоящее время методом радиолигандного связывания удалось существенно дополнить и расширить представления особенно о молекулярном механизме действия самых различных классов веществ, в том числе агонистов ГАМК, снотворных и бензодиазепиновых (ВД) транквилизаторов, действие которых опосредуется через ГАМК-бензодиазепин-барбитуратный комплекс. Метод радиолигандного связывания с БД рецепторами представлен для применения при скрининге и выявлении новых физиологически активных веществ /I/.

Для метода радиолигандного связывания нужны мембраны клеток мозга, которые возможно получить лишь только после декапитирования подопытных животных. До настоящего времени в этих опытах, особенно при интерпретации результатов связывания, не учитывалась возможность, что сама процедура декапитации может вызвать у подопытных животных стрессовое состояние и изменить свойства мембран. Известно, что при стрессовых воздействиях изменяются места связывания ^{3}Н-флунитразепами (^{3}Н-ФНЗ) в ЦНС /2/ и понижается количество низкоаффинных мест связывания ^{3}Н-ГАМК /3/.

Мы постарались выяснить, как сама процедура декапитации животных влияет на БД рецепторы. Были использованы две группы крыс. Первая группа находилась постоянно в условиях вивария и имела контакт с экспериментатором (взятие рукой животного) только в день декапитации. Вторая группа животных имела контакт с экспериментатором два раза в день в течение I4 дней при ситуации, которая максимально напоминала условия, предшествующие декапитации. Животных первой группы мы условно называли "интактными", а животных другой группы - "контактными". Подобная методика моделирования острого стресса нашла применение и у других авторов /2/. В отличие от работы последних, в нашей модификации животным за 45 мин

до декапитации ввели внутрибрюшинно физиологический раствор (I мл/кг) с целью использовать эти группы животных для выявления наличия возможного стресс-модулирующего действия (напр., анксиолитического) у изучаемых веществ.

Опыты связывания ^{3}Н-ФНЗ проводились с отмытыми (4 раза в Трис-HCI буфере, pH=7,3) мембранами коры головного мозга и почек у интактных и контактных крыс.

На отмытых мембранах коры головного мозга и почек было обнаружено понижение числа мест связывания и достоверное повышение аффинности рецепторов БД у контактных животных по сравнению с интактными, т.е. стрессированными (табл. I).

Таблица I

Изменение мест связывания ^{3}Н-флунитразепама на мембранах коры головного мозга крысы при стрессе

Подопытная группа	Связывание ^{3}Н-флунитразепама			
	$Св_{макс}$ (фмоль/мг белка)	%	$К_{Д}$	%
	Кора головного мозга			
Интактные	2108 ± 135	100	2,12 ± 0,08	100
Контактные	1594 ± 112*	76	1,75 ± 0,11*	83
	Почки			
Интактные	5900 ± 250	100	24,1 ± 2,3	100
Контактные	5500 ± 125	93	15,6 ± 1,9*	65

* – $P < 0,05$ по сравнению с интактными.

Если учесть, что у контактных животных максимально устранены стрессирующие факторы, то можно предположить, что у них острый стрессовый ответ практически не возникает. У интактных животных, наоборот, возникает острый стрессовый ответ, который ведет к повышению числа мест связывания ^{3}Н-ФНЗ и к понижению их аффинности. При этом интересно отметить, что острые стрессовые изменения одинаково касаются центральных и периферических мест связывания БД.

В дальнейших опытах нами исследовалось влияние предварительного введения (-)баклофена (5 мг/кг) на связывание

^{3}Н-ФНЗ с мембранами коры головного мозга и в почках у интактных и контактных крыс. Выяснилось, что после введения (-)баклофена связывание ^{3}Н-ФНЗ у интактных крыс не отличается от такового у контактных. Таким образом, можно думать, что (-)баклофен оказывает, судя по активности БД рецепторов, стресс-протективное действие. Так как баклофен не связывается с рецепторами ГАМК$_A$-БД рецепторного комплекса, можно использовать модель связывания ^{3}Н-ФНЗ у интактных и контактных крыс для изучения и других веществ, которые не обладают прямым действием на ГАМК$_A$-БД комплекс, например, небензодиазепиновые транквилизаторы.

Наши данные о существовании различия в связывании ^{3}Н-ФНЗ между интактными и контактными крысами свидетельствуют о том, что пластичность центральных и периферических БД рецепторов велика - они быстро и чувствительно реагируют на стрессовые воздействия.

На основании проведенных опытов, можно считать целесообразным исследование биохимического механизма действия анксиолитических и анксиогенных веществ в сравнении на интактных и контактных животных.

Литература

1. Алликметс Л.Х. и др. // Научно-методологические аспекты биологических исследований новых лекарственных препаратов. - Рига, 1987. - С. 59-72.
2. Medina J.H., Novas M.L., Wolfman C.N. // Neurosci. - - 1983. - Vol. 9. - P. 331-335.
3. Concas A., Sahs M., Serra M., Corda M.G., Biggio G. // Eur. J. Pharmacol. - 1983. - Vol. 89. - P. 179-181.

ПРОБЛЕМЫ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

А.Н. Кожухов

Институт органического синтеза АН ЛатвССР, Рига

В настоящее время по меньшей мере два фактора приковывают внимание отечественных исследователей, занятых воп-

росами скрининга и доклинического изучения новых перспективных фармакологических средств, к проблемам совершенствования материально-технической базы биомедицинского профиля. Во-первых, на международной арене мы явились свидетелями бурного прогресса в данной области уже с самого начала 80-х годов. И это незамедлительно обеспечило своеобразный скачок доклинических испытаний на качественно новый методологический уровень. Одновременно повысились организационные и материально-технические требования к выполнению конкурентоспособных научно-прикладных разработок. А сама экспериментальная база учреждений, проводящих биомедицинские исследования, подпала под жестко установленные нормативные требования органов фармакологического надзора.

Во-вторых, в нашей стране необходимость реконструкции, принятия последовательной линии на всемерное укрепление материально-технической базы научных исследований, как важнейших и своевременных шагов, направленных на подъем эффективности научно-исследовательских учреждений, нашла исчерпывающее подтверждение в материалах XXУП съезда КПСС.

Каковы же наиболее актуальные проблемы совершенствования отечественной материально-технической базы доклинических испытаний? На наш взгляд, сюда прежде всего следует отнести:

а) возведение приспособленных для соответствующих нужд сооружений,

б) развитие специализированного технического оснащения и оборудования,

в) становление прилабораторного животноводства.

Несмотря на кажущуюся разноплановость все вышеназванные проблемы взаимно увязаны. Их следует рассматривать как одну комплексную задачу.

В рамках дальнейшего развития материально-технической базы доклинических испытаний необходимо разработать единые концепции, имеющие широкое принципиальное значение, отвечающие потребностям современных биомедицинских подходов и в то же время стоящих на острие новейших достижений научно-технического прогресса. Напротив, малоэффективным следует признать развитие отдельных либо частных функциональных

звеньев материально-технической базы, вне анализа ее общего состояния и перспективы. Обратимся далее лишь к одному примеру.

Принцип всемерной стандартизации доклинических испытаний, как известно, отталкивается от однозначно признанной необходимости получения эмпирических данных, лишенных каких-либо случайных и ошибочных отклонений. Совершенно очевидно, что реализация данного принципа вне тотальной унификации условий проведения экспериментальных работ не осуществима. При этом по всей структуре материально-техническая база доклинических исследований должна одновременно располагать как сооружениями, отвечающими единым санитарно-гигиеническим нормам, допускающим барьерное содержание лабораторных животных, так и иметь в своем распоряжении надежное техническое решение вопросов, связанных с поддержанием постоянного микроклимата окружающей среды, оптимальным содержанием лабораторных животных, точной регистрацией и обработкой экспериментальных данных. Кроме того, здесь требуется высокий уровень подготовки и организационного построения инженерно-технической службы и особенно службы выращивания лабораторных животных. Весь опыт прилабораторного животноводства свидетельствует о том, что практической стандартизации биологического объекта исследований (по генетическому, физиологическому, микробиологическому и другим параметрам) можно добиться лишь путем сложного технологического построения. Передовая зарубежная технология производства лабораторных животных для доклинических испытаний относится к категории "ноухау" и до настоящего времени не имеет отечественных аналогов.

В целом совершенствование материально-технической базы доклинических испытаний должно опираться на хорошо подготовленную организационную основу. Иначе несостоятельны как реализация тесного единства исследовательских и производственных начал, так и создание условий для осуществления эффективных взаимоотношений на стыке отдельных подразделений с различным функциональным профилем. Пропорциональное и динамичное формирование структуры материально-технической базы создает гибкие возможности ее текущей координации в зависимости от решаемых научно-исследовательских задач.

Наконец, краткий анализ проблем, связанных с модернизацией материально-технической базы доклинических испытаний, был бы неполным без упоминания о неприложной необходимости обеспечения этих испытаний широким перечнем высокочистых веществ химического, биотехнологического и природного происхождения. В целях всестороннего удовлетворения потребностей научно-исследовательских учреждений соответствующей отечественной продукцией (реагенты, реактивы, эталонные препараты, специфические ингибиторы, блокаторы, индукторы, лиганды и т.д.) требуются дальнейшие коренные сдвиги.

Таким образом, укрепление базы доклинических испытаний является комплексной научно-организационной и производственной задачей. Брошенные на это средства и усилия должны воплотить в жизнь не только отдельные научные идеи и замыслы, а явиться основой для подлинно перспективных кардинальных решений в развитии данной области.

ДИАГНОСТИКА ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПЛАЦЕБО-РЕАКТОРОВ И АБСОЛЮТНЫХ ПЛАЦЕБО-НЕРЕАКТОРОВ ПО СТАБИЛЬНОСТИ ВЫБОРА ЦВЕТА

И.П.Лапин, А.В.Рубитель
Лаборатория психофармакологии Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им.В.М.Бехтерева

К настоящему времени несмотря на многолетние интенсивные исследования не известны признаки, клинические, психологические и прочие, плацебо-реакторов (ПР) и плацебо-нереакторов (ПНР), из-за чего этих лиц нельзя прогностически выделить. Отрицательные ПР (ОПР) представляют особый интерес потому, что их реакции и жалобы составляют часть симптомов, принимаемых за побочные эффекты лекарств.

По нашим наблюдениям, среди 119 студентов-медиков ОПР составили 3,3% испытуемых, а среди 28 больных шизоаффективными психозами - 10,7%. Согласно данным литературы, среди психически больных ОПР достигают 16-18% по наиболее частым плацебо-эффектам (ПЭ) отрицательного характера (ано-

рексия, запоры, сердцебиения, тахикардия). Общее количество ПР при жестком критерии оценки было соответственно 29,7% и 60,7% (последняя величина по неясным причинам почти вдвое превосходила сообщаемую в литературе). В обеих группах ПР преобладали лица с сочетанием положительных и отрицательных ПЭ, т.н. миксты. Пол испытуемых, кодовое название плацебо ("КОС" или "$В_{33}$"), отношение к исследованию не влияли на частоту ПЭ.

Проводя исследование с помощью цветного теста Люшера, мы обратили внимание на то, что испытуемые различаются по стабильности выбора цвета в повторных пробах (их всего было 4, по две до и через I час после приема плацебо). Возникла идея проверить, не связаны ли стабильность и нестабильность выбора цвета (вне связи с интерпретацией теста по Люшеру) с ПЭ. По существу 8 стандартных карточек цветного набора (получены от профессора Макса Люшера из Люцерна, за что выражаем ему глубокую благодарность) служили главным образом просто стандартами цветов, чтобы знать, какой точно цвет испытуемый выбирает стабильно или нестабильно, например, "люшеровский красный" или "люшеровский желтый" и т.д. Стандартизация цвета обеспечивает надежность сопоставления наших результатов с данными других исследователей.

Результаты тестирования обрабатывали в Вычислительном центре института. Достоверно нестабильным выбором считали по принятым критериям выбор с коэффициентом ранговой корреляции равным или меньшим 0,745 (К критич.). Отдельно определяли степень нестабильности первых и последних пар и триад цветов, поскольку считается (хотя мы и не знаем оригинальных доказательств этого), что они стабильны при многократных выборах. У наших испытуемых в половине случаев сравнений выбор был нестабильным, в том числе и в парах и в триадах.

Обнаружено, что ОПР, здоровые и больные, отличаются от других групп тем, что у них после приема плацебо (то есть сравнение 4-ой с 3-ей пробой) не изменяется начальная (сравнение 2-ой с I-ой пробой) стабильность или нестабильность выбора.

Абсолютные ПНР-больные характеризуются абсолютно ста-

бильным выбором во всех четырех пробах (коэффициент ранговой корреляции равен I). Наверно, у них неслучайно совпадение полной неизменности как при выборе цветов, так и при приеме плацебо.

Остальные, кроме нестабильности, показатели теста Люшера оказались значительно менее ценными в различении ПР и ПНР. Эти две группы лиц не отличались по средним местам 8 цветов. Достоверные различия обнаружены в распределении цветов по местам лишь после приема плацебо и только для синего, черного, серого и желтого цветов. Интерпретация этой части данных по Люшеру (по основному значению каждого цвета, но не по составу пар) указывает на преобладание у ПР нестабильности, напряжения, тревожности, уныния, отгороженности.

Не уставлено различия между ПР и ПНР по отключениям от аутогенной нормы выбора цветов, по нестабильности первых и последних пар и триад цветов.

Исследование нестабильности выбора цвета в связи с ПЭ продолжено у больных нервозами и алкоголизмом.

ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В.Лапинскас, Ю.Ю.Раманаускас
Вильнюсский университет им.В.Капсукаса

Одним из видов побочного действия местно-анестезирующих веществ является их раздражающий эффект на ткани. Оценке и способам определения местно-раздражающего действия соединений посвящено большое количество работ /I, 4/. Однако предлагаемые гистологические методы довольно трудоемки и малопригодны для быстрой оценки раздражающих свойств большого количества соединений в условиях скрининга. Для этой цели широко используется метод Гоппе и соавт. /2/ в модификации Кельцера и Вера /3/, позволяющий провести количественную оценку местно-раздражающего эффекта.

При исследовании местно-анестезирующей активности новых соединений в условиях инфильтрационной анестезии на

морских свинках нами было отмечено, что спустя некоторое время определенные концентрации этих соединений вызывали в коже животных некротические и воспалительные изменения. Однако по данным определения раздражающего действия по методу Гоппе и соавт., исследуемые соединения в упоминаемых концентрациях не должны были вызывать столь выраженные изменения тканей.

Целью нашей работы было провести сравнительное изучение местно-раздражающих свойств 10 соединений на белых крысах и морских свинках, а также проследить динамику развития раздражающего эффекта в течение I недели. В обоих случаях подопытным животным внутрикожно вводили растворы соединений в одинаковых концентрациях. Оценку местно-раздражающего действия производили ежедневно. Показатели, отражающие раздражающий эффект соединений, определяли графическим способом.

Проведенные исследования показали, что наиболее выраженные патологические изменения тканей на местах введения растворов соединений в обеих сериях опытов в большинстве случаев отмечались на 3-и сутки. Последующая динамика развития патологических изменений тканей зависела от степени их поражения. При выраженных патологических изменениях тканей (воспаление, некроз) количественные показатели, отражающие раздражение, в течение недели практически не изменялись. При маловыраженной степени поражения отмечалось обратное развитие изменений в тканях.

Сравнивая показатели, отражающие раздражение, полученные в опытах на белых крысах и на морских свинках, нами установлено следующее. При исследовании местно-раздражающих свойств сравнительно мало растворимых в воде соединений (I% и меньше) в обеих сериях опытов были получены практически одинаковые результаты. При исследовании же хорошо растворимых в воде соединений установлено, что раздражение тканей было существенно ниже в опытах на белых крысах. Указанные различия могут быть объяснены неодинаковой гистохимической структурой кожи белой крысы и морской свинки. Также отмечено, что выраженность местно-раздражающих свойств соединений обратно пропорциональна их растворимости в воде.

Проведенные нами исследования дают основание рекомендовать продление сроков наблюдения за развитием местно-раздражающего эффекта соединений до 3-х суток включительно. Кроме того, целесообразно предварительно определять растворимость соединений в воде и другие физико-химические показатели.

Литература

1. Draize I.N., Woodard G. a Calvery H.O. // J. Pharmacol. exp. Therap. - 1944. - Vol. 82. - P. 377.
2. Hoppe J.C., Alexander E.B., Miller L.C. // J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. - 1950. - Vol. 39. - N.3. - P.147-151.
3. Koelzer P.P., Wehr K.H. // Arznein.-Forsch. - 1958. - - Vol. 8. - N. 4. - P.181-190.
4. Turner R.A. Screening methods in pharmacology. - New York and London , 1965. - P. 279-281.

К МЕТОДИКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПОГРАНИЧНОЙ ПСИХИАТРИИ

Л.С.Мехилане

Кафедра психиатрии Тартуского университета

Одни и те же невротические синдромы (астенический, депрессивный, ипохондрический и др.) могут быть признаками соматических и психогенных заболеваний. Несмотря на их внешнее сходство их комплексное лечение имеет принципиальное различие. При эндогенных, соматических заболеваниях, когда невротические расстройства обусловлены органическим повреждением, в комплексном лечении ведущими являются биологические методы. При психогенных заболеваниях как психические, так и соматовегетативные расстройства могут эффективно редуцироваться одновременно с разрешением психогенного конфликта. При хроническом течении психогенного невротического синдрома происходит прогредиентное усложнение состояния с расширением нарушений на все психические и периферические соматовегетативные функции, приобретая все больше характер полиморфного

синдрома. Поэтому считаем неоправданным при лечении больных с психогенными расстройствами ограничиваться психосоциальными методами.

Клинико-нейрофизиологический анализ результатов лечения больных неврозами позволил выделить следующие общие принципы, отражающие место и роль психотерапии и фармакотерапии в комплексном лечении таких больных (табл. I).

Таблица I

Общие принципы лечения психогенных расстройств

Принцип лечения	Способ и цель
Этиологический	Конструктивная психотерапия
Патогенетический	Психотерапия, направленная на снятие психогенного конфликта. Фармакотерапия - для коррекции конструкциональных особенностей личности, играющих роль в патогенезе
Симптоматический, синдромологический (нозологический)	Паллиативная психотерапия Симптоматическая фармакотерапия
Принцип индивидуальности	Организационные способы
Принцип комплексной терапии	"
Принцип динамичности	"
Принцип преемственности	"

Таким образом, при изучении эффективности лекарственных средств в пограничной психиатрии необходимо учитывать, что фармакотерапия при разных нозологических формах и стадиях течения имеет разную значимость в комплексном лечении в целом. При оценке эффективности препарата более важным является анализ на уровне симптомов, чем на уровне синдромов /4, 5/. Так, например, в ходе лечения невротического депрессивного синдрома может быть достигнута его редукция транквилизаторами, нейролептиками или ноотропами.

Однако это не означает, что перечисленные средства обладают прямым эутимным действием, как это встречается в описаниях результатов клинического изучения новых лекарственных средств. В течение ряда лет при апробации новых лекарственных средств на кафедре психиатрии ТГУ используется шкала неврозов, позволяющая выделить отдельные компоненты (седативный, транквилизирующий, антидисфорический, тимолептический, тимоаналептический и др.) в действии изучаемого препарата /3/. Сопоставление результатов экспериментальных исследований и последующее изучение эффективности в клинике пограничной психиатрии позволило выявить высокую корреляцию между различными поведенческими изменениями у животных под влиянием малых доз нейролептиков, антидепрессантов и транквилизирующей, седативной, стимулирующей, гипнотической и др. активностью у больных /2, 6/.

Считаем, что сопоставление действия фенибута в эксперименте с отдельными симптомами у группы больных неврозами и невроидами при помощи клинических шкал и экспериментально-психологических тестов позволило нам выявить объективно истинную структуру и спектр его клинического действия /1/.

Литература

1. Жарковский А.М., Алликметс Л.Х., Мехилане Л.С. Место фенибута среди психотропных препаратов // Уч.зап.Тарт. ун-та. - 1984. - Вып. 687: Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. - С.5-17.
2. Мехилане Л.С. Действие левомепромазина и тримепримина на отрицательные эмоции: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. - Тарту, 1972.
3. Мехилане Л.С. Тартуская шкала неврозов // Актуальные проблемы развития психиатрической помощи Эстонской ССР. - Таллин, 1978. - С.50-52.
4. Мехилане Л.С. Психопатология и психофизиология тревоги и страха больных неврозами // Эмоции и поведение: системный подход. - М., 1984. - С.208-209.
5. Саарма Ю.М., Мехилане Л.С. О некоторых возможностях клинической объективизации. Эффективности психотропных

средств // Проблемы васкулярной патологии мозга и психофармакологии. - Таллин, 1977. - С.135-137.
6. Saarma J., Morozov G., Saarma M., Aadamsoo A., Tarve U., Lepp H. Clinical and experimental studies on trazodone. In: Therapy in psychosomatic medicine. - Roma, 1976, 64-72.

СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ ВЫСОКИХ ЧАСТОТ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММЫ - НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Р.Миляускас, В.Мицкене, Г.Римшене, А.Мицкис
Каунасский медицинский институт

Одним из методов оценки центрального действия фармакологических веществ является изучение электроэнцефалограммы или электрокортикограммы (ЭКоГ). Нами установлено, что колебания классической ЭКоГ (I - 30 Гц) несут иную информацию, чем более высокие частоты (30-400Гц), несмотря на то, что и те, и другие являются результатом суммации постсинаптических потенциалов нейронов коры /I/. Именно в спектре высоких частот (ВЧ) мы заметили большую вариабельность во время действия фармакологических веществ, нежели в классической ЭКоГ. Исследование действия представители пяти различных фармакологических групп (д-амфетамина, физостигмина, атропина, аминазина и тиопентала) показало, что все они вызывают различные сдвиги в спектре ВЧ /I/. Наиболее удобным способом оценки этих сдвигов является метод спектральных профилей, т.е. разностей спектров по отношению к исходным. Поэтому мы предлагаем спектральные профили в качестве самостоятельного метода для оценки центрального действия известных и новых фармакологических веществ. Возможности метода иллюстрируем сопоставлением действия нового антихолинэстеразного вещества (НАВ) с действием физиостигмина, действия больших доз седуксена с действием тиопентала.

Острые опыты проводили под местным обезболиванием на

22 кураризированных кроликах в условиях искусственного дыхания. Кураризация была необходима для устранения мышечных токов, частотный диапазон которых перекрывается с ВЧ ЭКоГ. Спектры ВЧ затылочной ЭКоГ получали с помощью анализатора, состоящего из набора узкополосных фильтров. Использовали 13 смежных фильтров со следующими центральными частотами: 25, 31, 40, 50, 63, 80, 100, 125, 160, 200, 250, 315 и 400 Гц. Спектры ВЧ ЭКоГ снимали через каждые 1-2 минуты в течение всего опыта длительностью до 1 ч и более. Фармакологические вещества вводили внутривенно в следующих дозах: НАВ 0,06 и 0,1 мг/кг, физостигмин 0,3 мг/кг, седуксен 10 и 15 мг/кг, тиопентал 20 и 30 мг/кг.

Исходная ЭКоГ кураризированного кролика состояла из смешанной активности: дельта- и тета-волны большей амплитуды чередовались с более частыми колебаниями меньшей амплитуды. Введение НАВ, как в дозе 0,06 мг/кг, так и в дозе 0,1 мг/кг, вызывало заметное снижение амплитуды ЭКОГ с появлением тета-ритма. Сходные, но более продолжительные изменения вызывал и физостигмин. Спектральные профили ВЧ обоих веществ также оказались сходными, хотя изменения были более выражены во время действия физостигмина. В обоих случаях амплитуда при частоте 25 Гц снижалась, при частоте 31 Гц почти не изменялась, в диапазоне 40-400 Гц повышалась. Повышение было наиболее выражено в диапазоне 40-125 Гц. В части опытов с НАВ и во всех опытах с физостигмином выявлялся максимум повышения при частоте 125 ГЦ.

Седуксен в дозе 10 мг/кг вызывал высокоамплитудную дельта-активность. При дозе 15 мг/кг в начале появлялись периоды депрессии ЭКоГ, чередующиеся с отдельными медленными волнами, и лишь после некоторого времени такая ЭКоГ переходила в высокоамплитудную дельта-активность. Сходные изменения ЭКоГ отмечались и после тиопентала. Доза 20 мг/кг вызывала дельта-активность, 30 мг/кг - периоды депрессии, позже - дельта-активность. Изменения ЭКоГ под воздействием тиопентала протекали гораздо быстрее, чем под воздействием седуксена. Спектральные профили обоих веществ, несмотря на некоторые различия, оказались сходными. В фазе депрессии ЭКоГ амплитуды во всем исследованном

диапазоне значительно снижались. В фазе дельта-активности наблюдались изменения, противоположные действию НАВ и физостигмина: амплитуды в диапазоне 25-31 Гц превышали исходный уровень, а 40-400 Гц - несколько повышались по сравнению с предыдущей фазой, но не достигали исходного уровня. Минимум амплитуд отмечался в диапазоне 100-125 Гц.

Таким образом, спектральный профиль НАВ оказался сходным с профилем физостигмина, что, вероятно, связано с одинаковым (антихолинэстеразным) механизмом действия этих веществ. Может быть, сходство профилей седуксена (в больших дозах) и тиопентала связано с наркозом, вызываемым этими веществами, или же объясняется общностью механизма их действия, например, через рецепторы ГАМК /3/. Противоположность изменений в профилях антихолинэстеразных веществ и тиопентала с седуксеном как бы подтверждает их антагонистическое действие, что, как известно, используется для лечения отравлений /2/.

Литература

1. Миляускас Р., Мицкене В. // Нейрофизиология. - 1986. - № 6. - С. 793-800.
2. Daunderer M. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.Toxicol. - 1980. - Vol. 18. - P. 523-535.
3. Goodman Gilman A. et al. The pharmacological basis of therapeutics. - 6th ed. - New York: Macmillan, 1980. - P. 354.

ПРОБЛЕМА АДАПТАЦИИ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Л.Б.Нурманд

Кафедра фармакологии Тартуского университета

Само понятие "действие (лекарственного) вещества" предполагает вызывание в жизнедеятельности организма определенных функциональных сдвигов, т.е. нарушение существенного гомеостаза. При этом хорошо известно, что любое нарушение

гомеостаза обусловливает включение компенсаторных реакций, направленных на восстановление исходного состояния.

Таким образом, в действии лекарственного вещества можно выделить два взаимно противоположно действующих компонента:

- непосредственное взаимодействие вещества с рецептором и обусловленные этим физиологические сдвиги,

- адаптивно-компенсаторные реакции организма на возникшие изменения гомеостаза.

Эти реакции направлены, с одной стороны, на химическую и физическую нейтрализацию лекарственного вещества как возмущающего фактора, с другой - на нормализацию нарушенных функций организма. Нейтрализация вещества осуществляется биотрансформацией ксенобиотика при помощи специфических или неспецифических ферментных систем (в частности, цитохром P_{450} зависимой монооксигеназной системы), выработкой специфических антител и/или добавочных мест связывания, с последующим выделением самого вещества, его метаболитов или компенсирование нарушенных функций происходит на разных уровнях с участием разнообразных механизмов адаптации.

На клеточном (молекулярном) уровне чаще всего наблюдаются адаптивные изменения чувствительности или числа рецепторов и выброса лиганда. Например, блокирование рецепторов антагонистом ускоряет обмен лиганда и увеличивает число рецепторов (ускорение обмена нейромедиаторов и гиперчувствительность дофаминовых и серотониновых рецепторов под действием нейролептиков). Стимуляция рецепторов агонистом вызывает противоположные изменения (уменьшение чувствительности холинорецепторов стриатума под действием холиномиметиков и адренорецепторов под действием антидепрессантов). Уменьшение выброса лиганда вызывает повышение чувствительности соответствующих рецепторов (гиперчувствительность адренорецепторов на фоне симпатолитиков), и наоборот.

На уровне органов или систем компенсаторные реакции наиболее наглядно проявляются в эндокринной системе - длительное применение любого гормона подавляет функцию соответствующей эндокринной железы (гормоны коры надпочечников, половые гормоны, гормоны щитовидной железы и др., гипофи-

зарные тропины, введенные извне, подавляют секрецию соответствующих либеринов или увеличивают секрецию статинов в гипоталамусе и т.д.). Воздействие на систему свертывания крови антикоагулянтами вызывает, в конечном итоге, увеличение коагуляционной способности крови, и наоборот. Воздействие многими веществами на микросомальные ферменты печени повышает их активность (т.н. индукция ферментов), что ведет к ускоренной биотрансформации повторных доз этих же веществ. Перечень адаптивно-компенсаторных реакций вышеприведенным далеко не исчерпывается.

Описанные адаптивно-компенсаторные реакции оказывают значительное влияние на проявление действия лекарственного вещества. Эти реакции определяют продолжительность действия некоторых веществ, в частности это доказано по отношению к этанолу и барбитуратам. Адаптивно-компенсаторные реакции являются основными механизмами выработки толерантности к барбитуратам, транквилизаторам, нейролептикам, опиатам и др. веществам. Они же могут быть причиной уменьшения терапевтической эффективности лекарства. Эти реакции играют существенную роль в проявлении явлений абстиненции или отмены. Абстинентный синдром у алкоголиков, морфинистов, кокаинистов, барбитуроманов в основном характеризуется явлениями, противоположными основному действию наркотика, что указывает на компенсаторный характер этих симптомов.

Явления отмены после длительного применения различных лекарственных веществ - недостаточность коры надпочечников после кортикостероидов, гиперкоагуляция после антикоагулянтов, раздражительность после транквилизаторов, булимия после анорексигенов, гиповитаминоз после витаминотерапии и т.д. - указывают также на ведущую роль адаптивно-компенсаторных реакций организма.

С другой стороны, наличие этих реакций создает новый фон реактивности организма, способный модулировать проявление действия других лекарственных веществ.

Учитывание вышеприведенных соображений немаловажно при оценке действия как новых, так и уже изученных, а также комбинированного действия лекарственных веществ; важно

оно и при проведении фармакотерапии.

При преклиническом скрининге и клиническом испытании новых потенциальных лекарственных веществ необходимо обращать внимание на возникающие адаптивно-компенсаторные реакции, возможно определяющие развитие толерантности или синдрома отмены при длительном введении вещества. Сознательное использование этих реакций может, в принципе, открыть и новые подходы к лечению некоторых заболеваний.

К ВОПРОСУ ПОИСКА ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ МЕСТНО-АНЕСТЕЗИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

Ю.Ю.Раманаускас, И.Ю.Яутакене, М.А.Репчите
Вильнюсский университет им. В.Капсукаса

Несмотря на наличие многочисленных соединений, обладающих местно-анестезирующим действием, до сих пор не найдены препараты, отвечающие всем требованиям, предъявляемым к этому классу веществ. Поэтому поиск новых местно-анестезирующих средств остается актуальной задачей фармакологии. Количественный анализ, проведенный по методу Ганша, показал, что в проявлении местно-анестезирующего действия важную роль играют липофильные свойства молекулы этих веществ /I/. Как линейный анализ по Ганшу, так и анализ по Фри-Уильсону исходит из аддитивности взносов заместителей в биологическое действие /2/. Названная аддитивность чаще всего закономерна для определенной области липофильности. В гомологических рядах можно установить, что местно-анестезирующая активность соединений увеличивается при росте липофильности до определенного максимума и дальнейшее увеличение длины определенных радикалов (липофильности) вызывает уменьшение активности, а также приводит к уменьшению водорастворимости. Таким образом, оптимальным действием могут обладать только те вещества, которые имеют уравновешенное соотношение водорастворимости и растворимости в липидах.

В проблемной лаборатории синтеза и изучения лекарств Вильнюсского университета им. В.Капсукаса был синтезирован ряд соединений, производных бензодиоксана-I,4 и их аналогов,

обладающих сильно выраженными местно-анестезирующими свойствами при инфильтрационной анестезии. Активность некоторых соединений в 3 и более раз превышает активность новокаина. Исследуя данные соединения в условиях поверхностной анестезии на роговице глаза кролика, оказалось, что они обладают слабой активностью и сильно раздражают слизистые оболочки глаза кроликов. Выраженное раздражающее действие наблюдалось и на месте инъекции при изучении инфильтрационной анестезии на морских свинках.

Исследование физико-химических свойств этих соединений показало, что они обладают малой растворимостью в воде и имеют низкие мицеллообразующие концентрации. Этим можно объяснить фармакологические особенности данных соединений.

Таким образом, наблюдаемые при изучении местно-анестезирующей активности сравнительно слабая активность при терминальной и высокая при инфильтационной анестезии и выраженное местно-раздражающее действие свидетельствуют об отсутствии оптимальных физико-химических свойств изучаемых соединений.

Литература

1. Раманаускас Ю.Ю., Яутакене И.Ю., Лапинскас В.В. // Синтез и изучение физиологически активных веществ: Тез.докл. - Вильнюс, 1984. - С. 109.
2. Kubinyi H. // Chemie in unserer Zeit. - 1986. - T. 20. - № 6. - S. 191-202.

МОДЕЛИ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НООТРОПОВ: ЭТАПНАЯ СХЕМА СКРИНИНГА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НООТРОПОВ

Л.К.Ряго, Л.Б.Нурманд

Кафедра фармакологии Тартуского университета

Термин "ноотропные средства" был предложен на основе результатов целенаправленного фармакологического исследования пирацетама (2-оксо-1-пирролидин-ацетамида, ноотропила) для обозначения веществ, оказывающих специфическое влияние

на высшие, интегративные функции ЦНС /I, 5/. К настоящему времени известны многие вещества (ГАМК, пиритинол, центрофеноксин, винкамин, дифенин, фенибут и др.), которые, несмотря на то, что они весьма разные по химической структуре и, вероятно, по молекулярному механизму действия, можно считать ноотропными средствами. Их основные свойства проявляются в способности ускорять процессы обучения, повышать устойчивость мозга к различного рода вредным воздействиям и в усилении контролирующей функции коры головного мозга над подкорковыми структурами. Основой ноотропного эффекта надо считать регулирующее влияние этих веществ на биоэнергетический метаболизм клеток, что приводит к повышению "адаптационного резерва" нервной ткани. Этиопатогенетические факторы и механизмы, способные вызывать повреждение клеток нервной ткани, многообразны и до настоящего времени во многом неясны. Неоднородность химической структуры ноотропов указывает на возможность весьма разных молекулярных механизмов их действия. Сама концепция "ноотропного действия" пока еще недостаточно четко сформулирована и не получила всеобщего признания. Однако вещества с ноотропной активностью нашли широкое применение в клинической практике, и во многих странах мира, в том числе и в СССР, продолжается интенсивный поиск более эффективных препаратов "ноотропного действия". В настоящей работе мы предлагаем трехэтапную предварительную схему для скрининга веществ, повышающих всеобщий неспецифический "адаптационный резерв" ЦНС.

Этап I. Предварительные исследования: I) определение $ЛД_{50}$ на мышах; 2) влияние на двигательную активность (актометрия или тест "открытого поля"); 3) влияние на эмоциональность (электроболевое раздражение); 4) влияние на температуру тела.

Этот этап должен дать предварительные сведения о возможном психотропном действии исследуемых веществ. Если препарат малотоксичен, его необходимо исследовать дальше.

Этап II. Предварительные исследования ноотропной активности: I) влияние на условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) на фоне амнезирующих факторов: электрошока,

холиноблокаторов и левомицетина; 2) исследование антигипоксического действия: а) влияние на гипоксическую гипоксию (герметическая камера, барокамера или введение курареподобных веществ); б) влияние на гемическую гипоксию (введение натрия нитрита или натрия нитропруссида).

После II этапа можно судить о целесообразности дальнейшего, более подробного изучения потенциальных ноотропов. Исходя из положения, что характерными свойствами ноотропов являются ускорение восстановления мнестических функций, нарушенных повреждающими воздействиями, а также повышение устойчивости к кислородному голоданию /2, 5/, следует наиболее активные вещества в этих тестах исследовать более подробно. Однако необходимо учитывать, что антигипоксическим действием обладают не только ноотропы, а и другие психотропные препараты (нейролептики, транквилизаторы бензодиазепинового ряда и др.). С другой стороны, вещества, которые оказались эффективны в тесте обучения, могут быть использованы в клинической практике лишь только для устранения ретроградной амнезии (например, после анестетиков или электрошока).

Этап III. Уточнение ноотропного действия: I) влияние на нарушения высшей нервной деятельности, вызванные блокатором синтеза белков циклогексимида у крысят (повторное введение исследуемых веществ после циклогексимида); 2) исследование хронического и острого введения потенциальных ноотропов на выработку условного рефлекса активного избегания (УРАИ) у крыс пожилого возраста; 3) влияние на содержание гликозы, лактата и пирувата в периферической крови; 4) исследование влияния на ГАМК/бензодиазепиновую систему (содержание ГАМК, активность ГДК, влияние на бензодиазепиновые рецепторы, рецепторы $ГАМК_Б$ и $ГАМК_А$).

Последний этап учитывает, что ноотропы противодействуют действию повреждающих факторов на развитие ЦНС в молодом возрасте и улучшают мнестическую функцию, особенно животных пожилого возраста. Влияние ноотропов на тканевой метаболизм отражается в уменьшении соотношения лактат/пируват.

В настоящее время имеются лишь предположения о том,

что ГАМК-ергическая система может участвовать в механизме действия ноотропов /5/. Однако фенибут, ноотропное средство с транквилизирующими свойствами, является агонистом рецепторов $ГАМК_Б$, а противоположные агонисты бензодиазепиновых рецепторов (бета-карболины) улучшают память у подопытных животных /3/. Перспективными для выяснения наличия ноотропного действия у потенциальных соединений надо считать также электрофизиологические исследования /4/. Необходимо отметить, что разработка методов скрининга и исследование механизма действия ноотропов затруднены, так как до сих пор не найдены клинически высокоэффективные препараты подобного действия /2/.

Литература

1. Giurgea C. // In: Medicinal Chemistry. - Proc. 5th Intern. Symp. Med. Chem. - Amsterdam-Oxford-New-York.- 1977. - Vol. 5. - P. 195-203.
2. Heise G.A. // Trends in Pharmacol.Sci. - 1987. - Vol. 8. - P. 65-69.
3. Venault P., Chapounthier G., Prado de Carvalho L., Simiand J., Morre M., Dodd R.H., Rossier J. // Nature. - 1986. - Vol. 321. - P. 864-866.
4. Воронина Т.А., Крапивин С.В. // Бюлл. эксп. биол. мед. - 1986. - № 12. - С. 721-724.
5. Островская Р.У. // Антидепрессанты и ноотропы. - Л., 1982. - С. 101-113.
6. Островская Р.У., Трофимов С.С. // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. - Тарту, 1984. - С. 46-59.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ НОВЫХ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВ

Ю.М.Саарма

Кафедра психиатрии Тартуского университета

Новые лекарственные препараты создаются с целью со-

действовать повышению эффективности лечения больных. Окончательную оценку новым препаратам дают результаты их клинической апробации. Методология клинического испытания лекарств должна обеспечить объективность оценки. Однако нередко встречаются работы, не соответствующие методологическим требованиям и содержащие необоснованные заключения о новых препаратах.

Общепринято, что новый препарат заслуживает внедрения в практику только в том случае, если он окажется более эффективным и/или более безопасным, чем применяемые до сих пор средства. Отсюда вытекает первое методическое требование: апробацию нового препарата необходимо провести в сравнении с уже известным, стандартным средством в строго идентичных популяциях больных. Сравнение будет полноценным только в условиях двойного слепого метода. По этическим соображениям применение плацебо-контроля в клинических апробациях, как правило, следует считать неуместным.

Обобщение результатов клинической апробации нового препарата возможно только в случае, если методика во всех клиниках одинакова и данные испытания сравнимы. Следовательно, при организации клинической апробации необходимо дать всем клиникам подробные и точные инструкции в отношении как составления контингента больных, так и методологии испытания.

В клинической апробации новых психотропных препаратов, на основе нашего многолетнего опыта, в качестве способов унифицирования исследований больных и регистрации данных можно рекомендовать применение клинических оценочных шкал и комплекса простых экспериментально-психологических тестов. Всегда целесообразно включить в комплекс одну-две шкалы общего характера (например, АМП, БПРС или др.), позволяющие получить общую характеристику спектра психотропного действия препарата. Более узкие, детализированные шкалы (например, шкалы Гамильтона, параноидной, невротической и др. симптоматики) характеризуют специфическое действие конкретных препаратов. В комплекс следует включить и шкалу субъективной оценки самочувствия больного.

Экспериментально-психологические тесты целесообразно

применять в виде комплекса, характеризирующего разные этажи кортикальной деятельности. Отдельные тесты при этом должны быть короткими и нетрудными.

Выбор клинических шкал и экспериментальных тестов может варьировать соответственно типу испытуемого психотропного препарата (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропные вещества).

Данные тщательного наблюдения побочных явлений и осложнений от психотропных веществ, а также и данные лабораторных и других параклинических исследований целесообразно регистрировать в унифицированной форме.

Необходимо вести регистрацию всех данных клинического наблюдения, психологических и лабораторных исследований строго согласно единой программе, обеспечивающей наглядность динамики терапевтического действия препарата.

Результаты исследования необходимо обработать при помощи стандартных методов математической статистики. Оценка эффективности должна обосновываться на единых, сравниваемых и достоверных критериях.

Соблюдение приведенных принципов уменьшает долю субъективности в клинической апробации новых лекарственных препаратов, обеспечивает выяснение истинной структуры их клинического действия и дает объективную оценку их терапевтических возможностей.

ДИСКРИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ КАК МЕТОД ДЛЯ СКРИНИНГА ПРЕПАРАТОВ С АНКСИОЛИТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

А.С.Шаврин
Кафедра фармакологии Тартуского университета

Дискриминация лекарственных веществ уже более 20 лет используется в психофармакологических исследованиях. Метод основан на наличии у психотропных препаратов т.н. "дискриминативного" стимула и на способности животных различать этот стимул. В зависимости от наличия или отсутствия дискриминативного стимула (т.е. введения психотропного средст-

ва или физ. р-ра) животное обучается совершать тот или иной поведенческий акт.

Показано, что бензодиазепиновые транквилизаторы обладают выраженными дискриминативными свойствами /I/ и что их дискриминативный стимул связан с анксиолитическим действием /2/. Это дает возможность использовать метод дискриминации для скрининга соединений, обладающих анксиолитическими свойствами. Большинство исследователей обучают животных различать бензодиазепиновый стимул от физ.раствора в камере Скиннера, используя положительное подкрепление (удовлетворение чувства голода или жажды). Этот метод требует сложного оборудования, поэтому мы использовали технически более простую камеру с отрицательным подкреплением (избегание электрического тока) /3/. Для этих целей применялась камера, разделенная на три отсека перегородками с отверстиями. Во время тренировочного сеанса животное помещалось в центральный отсек. Спустя 30 секунд через металлический пол камеры пропускался электрический ток, действие которого прекращалось только после попадания животного в "правильный" отсек (правый после введения диазепама и левый после введения физиологического раствора). Эта процедура повторялась пять раз подряд. Сеансы обучения проводились 6 раз в неделю до достижения критерия обученности (не менее 80% заходов животных в "правильный" отсек с первого раза). Для обучения было использовано I5 крыс-самцов весом I50-200 г. Диазепам (I2,5 мг/кг) и физ.раствор вводились внутрибрюшинно за I5 минут до тренировочного сеанса в альтернативной последовательности. После достижения критерия обученности (45 сеансов) животные были использованы в экспериментах, которые проводились не чаще двух раз в неделю. В остальные дни велись обычные тренировочные сеансы.

Изучался ряд веществ на наличие у них дискриминативного стимула, сходного с диазепамом (генерализация стимула). Различные дозы диазепама проявили дозозависимую генерализацию (табл. I). Хлордиазепоксид и фепирон (через I,5 часа после введения) действовали подобно диазепаму.Агонисты ГАМК рецепторов ТГИП и фенибут, а также мебикар и производное α-пирролидона препарат АН-249 не обладали дискриминативным

Таблица I

Способность исследуемых веществ к генерализации дискриминативного стимула диазепама. * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ по сравнению с физ.раствором (тест Фишера). + - антиконфликтное действие, 0 - отсутствие антиконфликтного действия

Вещество, доза мг/кг		Число животных	% генерализации	Антиконфликтное действие
Физ. р-р.		I2	0	0
Диазепам	0,3I	I2	8	0
	0,62	I2	50**	0
	I,25	I2	9I**	+/0
	2,5	I2	9I**	++
	5,0	I2	I00**	+++
Хлордиазепоксид	I0,0	7	84	++
Фепирон	I00	9	44*	+/0
	200	4	75*	+
ТГИП	5,0	5	20	0
	I0,0	5	20	0
Фенибут	I00	I2	I6	0
Мебикар	I00	I2	0	0
АН-249	I00	I2	25	0

стимулом, сходным с диазепамом. Эти данные совпадают с результатами, полученными в тесте конфликтной ситуации на мышах, где только диазепам, хлордиазепоксид и фепирон оказывали антиконфликтное действие. Кроме того, коразол и CGS 82I6 антагонизировали дискриминативному стимулу диазепама (данные не представлены).

Полученные результаты показывают, что метод дискриминации с отрицательным подкреплением может быть использован для скрининга препаратов с анксиолитическими свойствами.

Литература

1. Colpaert F.C., Niemegeers C.J.E., Sanssen P.A.J. //

Psychopharmacologia. - 1976. - Vol. 46. - P. 169-177.
2. Stephens D.N., Shearman G.T., Kehr W. // Psychopharmacol. - 1984. - Vol. 83. - P. 233-239.
3. Rosecrans J.A. et al. // European J. of Pharmacol. - 1973. - Vol. 21. - P. 252-256.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.П.Хуссар, Л.Х.Алликметс
Кафедра анатомии и гистологии Тартуского университета
Кафедра фармакологии Тартуского университета

Фармакологические препараты вызывают ряд адаптивных гистологических изменений органов (дегенеративно-дистрофические, защитно-компенсаторные, в том числе регенеративные). При хроническом применении препаратов эти изменения, однако, относительно не сильно выражены и не выходят за пределы вариантов нормы. Тем не менее увеличивается гетерогенность гистокартины, не всегда исследуемая стандартными методами. Требуется новый методологический и методический подход в доклиническом изучении новых соединений и оценке результатов (определение нормы, ее вариантов, патологических изменений).

Нами в течение 10 лет (1976-1986 гг.) на большом экспериментальном материале (крысы, морские свинки, кролики, собаки) гистологически исследовалось хроническое 3-12-месячное воздействие новых соединений (ряд транквилизаторов, карфедон, фенибут, гидрохлорид и др.) на все основные органы и ткани животного. Приготовлены и проанализированы тысячи гистологических срезов. Кроме требований, зафиксированных в методических указаниях, учитывали: 1) частоту и интенсивность встречаемости вариантов картины, 2) уровень структурной организации.

Установлено, что хроническое применение препаратов вызывает гистоадаптацию органов и стабилизацию картины на

уровне, существенно не отличающемся от средней нормы, или же крайних "функциональных" вариантов нормы (аплазия и инволюция тимуса, атипизм и полиморфизм его долек, инверсия картины, исчезновение границы между корковым и мозговым веществом, развитие конгломератов лимфоидных фолликулов селезенки, расширение периферических синусоидных капилляров части долек печени и расширение субкапсулярной полости почечных телец, очаговое слияние легочных альвеол, микро- и макрофолликулез щитовидной железы и т.д.). Картина, как в норме, довольно гетерогенна. Поэтому для более достоверного установления возможных морфологических изменений в эксперименте нами дополнительно учитывались и частота встречаемости и интенсивность (выраженность) вариантов: процентное соотношение расширенных и нерасширенных синусоидных капилляров печени, количество долек с этими изменениями, размеры и цитоконструкция долек тимуса и т.д.

Увеличение гетерогенности картины в эксперименте неодинаковое на различных уровнях структурной организации, т.е. существует иерархия чувствительности и адаптивности к препаратам. Одни препараты (например, фенибута гидрохлорид) вызывают преимущественно изменения всего органа (изменения величины и формы, атипизм и полиморфизм долек тимуса, микро- и макрофолликулез щитовидной железы), другие - некоторые изменения лишь тканей (например, карфедон вызывает изменения внутридольчатого строения печени, изменения лимфоидной ткани селезенки). Возможны и изменения на клеточном уровне (мозаичные перестройки цитоконструкции органов, очаговое распределение митозов). Нами в исследованиях $ПГЕ_2$ установлены расстройства пролиферативной активности корковых тимолимфоцитов, заключающиеся в увеличении стандартной ошибки (Хуссар Ю.П., 1982). В целом все эти изменения взаимосвязаны и взаимообусловлены.

Перечисленные количественные и качественные структурные изменения необходимо учесть при анализе экспериментальных материалов и получении достоверных результатов/выводов. Это - кропотливый и не всегда целесообразный труд при изучении любого нового соединения. Более целенаправленным и

оправданным было бы углубленное подробное исследование (в том числе субмикроскопическое) влияния препаратов не на все органы, а только на иммуноадаптивную защитную систему (костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы), эволюционирующую на восприятие внешних раздражений и являющуюся наиболее чувствительной к этим факторам. Расстройства корковых тимолимфоцитов отмечаются, например, уже при однократном общем облучении в дозе I Р (Trowell, 1962). В методические указания необходимо включить исследования не только структурности (частота и интенсивность встречаемости вариантов, уровень структурной организации), но и другие аспекты биологии тканей - адаптивные, кинетические (пролиферация, дифференцировка, миграция клеток), регенераторные, возрастные, хронобиологические. Например, клеточные регуляторы (кейлоны, трефоны, киноны) и их синтетические аналоги влияют лишь на линию дифференцировки и формирования дифферона; стероидные гормоны в небольших дозах вызывают сдвиги лишь в миграции лимфоидных клеток и т.д.

Полученный нами материал, оценка результатов и накапливающийся положительный опыт позволяют прийти к заключению о том, что имеющиеся методические указания для доклинического морфологического изучения хронического влияния препаратов слишком общие и не позволяют отдифференцировать варианты нормы от возможных изменений в эксперименте; не раскрывают закономерные изменения тканей на различных уровнях структурной организации. В методических указаниях должны содержаться конкретные количественные (частота встречаемости) и качественные (интенсивность варианта) критерии и пределы нормы и патологии на современном уровне представлений о биологической индивидуальности и чувствительности к внешним факторам, с учетом остальных важных показателей тканевой биологии, как адаптивности и др. Без учета всех этих критериев морфологически можно объективно оценить лишь острое и подострое, а не хроническое действие биологически активного вещества.

II. ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ФАРМАКОЛОГИЯ КАЛЬЦИЯ ОКСИБУТИРАТА

Л.Х.Алликметс, М.Я.Оттер, Л.Б.Нурманд, В.М.Копелевич
Кафедра фармакологии Тартуского университета

По химическому строению и фармакологическим свойствам гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) близка к медиатору торможения - гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). В настоящее время в СССР широко применяется ее натриевая соль - натрия оксибутират, легко проникающая в ЦНС и оказывающая седативное и центральное миорелаксирующее действие. Так как натрия оксибутират гигроскопичен, он применим только парентерально или в виде сиропа внутрь. Для энтерального применения в Научно-производственном объединении "Витамины" синтезировано оригинальное соединение - кальциевая соль гамма-оксимасляной кислоты (кальция оксибутират). Из молекулярной массы кальция оксибутирата около 18% кальция и это заметно отличает его эффекты от натрия оксибутирата

$$(HOCH_2CH_2CH_2COO)_2Ca.$$

Кальция оксибутират представляет собой белый мелкокристаллический порошок, без запаха, слегка горьковатого вкуса, негигроскопичен. Последнее свойство - одно из выгодных отличий от известного препарата натрия оксибутирата. Кальция оксибутират хорошо таблетируется, таблетки стойкие при хранении и он применим энтерально.

Наши экспериментальные исследования на четырех видах лабораторных животных показали, что кальция оксибутират вызывает свойственные ему нейрофармакологические эффекты как при парентеральном, так и энтеральном путях введения, что свидетельствует о хорошем всасывании его из желудочно-кишечного тракта. Кальция оксибутират снижает ориентировочную

реакцию, апоморфиновую стереотипию и агрессивность, фенаминовую стимуляцию моторики и групповую токсичность фенамина, антагонизирует эффектам коразола.

Очень важным, на наш взгляд, является его антигипоксическое действие, антиамнестический эффект и способность улучшать выработку условного рефлекса пассивного избегания. Эти свойства свидетельствуют о ноотропном действии кальция оксибутирата. Подобно фенибуту и натрия оксибутирату препарат ускоряет и кругооборот дофамина.

Проведенные фармакологические исследования показывают, что кальция оксибутират оказывает в дозах 25-100 мг/кг умеренное транквилизирующее действие - повышает пороги эмоциональных реакций, увеличивает число взятий воды у мышей в условиях конфликтной ситуации (анксиолитическое действие). Транквилизирующий эффект его сильнее, чем у натрия оксибутирата и фенибута. Препарат обладает умеренным анальгезирующим и гипотермическим действием. Начиная с дозы 200 мг/кг (внутрибрюшинно) кальция оксибутират вызывает некоторое расслабление мышц, фиксацию на месте (напоминающую каталепсию), хотя рефлексы положения тела и ответы на внешние раздражители (звук, прикосновение) сохраняются. Выраженное урежение дыхания и боковое положение наблюдаются только при применении очень высоких доз (400-500 мг/кг), которые близки к летальным. $ЛД_{50}$ крысам при внутрибрюшинном введении - 565 (493÷637) мг/кг, при энтеральном - 1740 мг/кг. В хронических опытах (ежедневное введение в течение 30 дней) на мышах и крысах выяснилось, что седативное, миорелаксирующее и транквилизирующее свойства препарата сохраняются полностью, привыкания не отмечалось.

В результате выраженного антигипоксического действия, умеренного транквилизирующего и анальгетического эффектов и своеобразного снотворного действия препарат рекомендован в качестве ноотропного-снотворного лекарственного средства при неврозах у людей с нарушениями кровообращения и метаболизма мозга. В отличие от классических снотворных положительной чертой кальция оксибутирата является отсутствие способности вызывать привыкание и повышение толерантности при повторном введении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФОРИДОНА

Т.Н.Андреева, В.Д.Микажан, Г.Н.Балденков,
М.Л.Эренштейн, Г.С.Куренная, И.Л.Рогозина
Латвийский НИИ кардиологии,Рига

Новый отечественный препарат, производный I,4-дигидропиридинов-форидон (риодипин), создан в Институте органического синтеза АН ЛатвССР. В опытах на крысах со спонтанной гипертензией (КСГ) выявлено, что, не отличаясь по выраженности гипотензивного эффекта от широко известного антагониста кальция нифедипина, действие форидона наступает быстрее и является более продолжительным. Препарат вводили внутрь и внутрибрюшинно в дозах I-I0 мг/кг. На базе ВКНЦ АМН СССР нами был проведен ряд исследований радиоизотопным методом. Установлено, что форидон вытесняет меченный тритием нитрендипин из рецепторов сердца кроликов с константой ингибирования K_i = 2,5 нМ, что выше эффективности нифедипина, K_i которого составляет 4 нМ. Способность антагонистов кальция, производных I,4-дигидропиридина, связываться с рецепторами этих соединений в гладкой мускулатуре и сердечной мышце коррелирует с эффективностью блокирования ими потенциалзависимых кальциевых каналов. Так же, как и другие антагонисты кальция, производные I,4-дигидропиридина, форидон не влиял на бета-адренорецепторы и в концентрации I00 мкМ на 20-30% ингибировал связывание агониста альфа 2-адренорецепторов клофелина или блокаторов М-холинорецепторов хинуклидинил бензилата. Проявляя заметные альфаI адреноблокирующие свойства, форидон в микромолярных концентрациях полностью вытеснял селективный антагонист альфаI-адренорецепторов празозин. На организменном уровне влияние форидона на показатели центральной гемодинамики КСГ было изучено поликардиографическим методом при его внутрибрюшинном введении (I мг/кг). У всех животных форидон вызывал однонаправленное понижение систолического и минутного объема и некоторое уменьшение (I0-20%) частоты сердечных сокращений. Среднее артериальное давление понижалось. Таким образом, компенсаторно общее периферическое сопротивление повышалось.

Высокое сродство форидона к дигидропиридиновому рецептору потенциалзависимых кальциевых каналов, его альфаI-адреноблокирующее свойство, а также результаты изучения гипотензивной активности на модели гипертонической болезни КСГ, анализ его влияния на показатели центральной гемодинамики позволяют надеяться на высокую клиническую эффективность форидона как гипотензивного средства.

О РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ РОМАШКИ ДУШИСТОЙ

Э.Х.Арак, А.Э.Раал
Кафедра фармации Тартуского университета

В настоящее время в медицинской практике цветки ромашки душистой (Matricaria discoidea DC.) используются только в виде водного извлечения /I/. Так как цветки ромашки душистой классифицируются как эфирно-масличное сырье /3/, то согласно технологическим правилам из них рекомендуется приготовлять настой /2/.

Мы предприняли попытку изучить химический состав настоя и выяснить влияние экстракции на содержание биологически активных веществ в водных вытяжках цветков и травы ромашки душистой. Из I0 г измельченного сырья (Ø ∠ I мм) приготовили водные извлечения объемом I00 мл: настой - экстракция I5 мин, последующая мацерация до полного охлаждения; отвар - экстракция 30 мин, мацерация I0 мин; отвар с удлинением времени экстракции (в дальнейшем "Отвар с УВЭ") - экстракция 60 мин, мацерация I0 мин.

Определение компонентов эфирного масла. В 50 мл водной вытяжки растворили 3 г хлорида натрия, компоненты эфирного масла извлекали повторно четыреххлористым углеродом и определяли с помощью ГЖХ-анализа в условиях: хроматограф ЛХМ-8 МД, стеклянная колонка 3 м х 4 мм, жидкая фаза 7,4 % СКТФТ-I00 на Chromaton N-AW HMDS, температура колонки ступенчато программирована со I50° С по 2° в мин до 250° С, газ-носитель - гелий.

Определение флавоноидов. Водный слой после извлечения

компонентов эфирного масла пропускали через полиамидную колонку. Нефенольные соединения вымывали водой, а фенольные элюировали спиртом. Количественно определяли флавоноидные соединения спектрофотометром СФ-4А при 257 нм по кверцетину.

Определение кумаринов. 50 мл водного извлечения обрабатывали 10%-ным раствором гидроокиси калия в метаноле. После фильтрования раствор подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH 2 и кумарины извлекали этиловым эфиром. Суммарное содержание их определяли спектрофотометрически при 315 нм по умбеллиферону. Результаты представлены в таблице I.

Таблица I

Название определяемых веществ	Извлечение из	содержание в мг%-х		
		Настой	Отвар	Отвар с УВЭ
Компоненты эфирного масла	цветков	2,2±0,06	2,1±0,05	1,2±0,03
	травы	2,1±0,06	2,8±0,07	2,0±0,06
Флавоноиды	цветков	8,7±0,2	20,5±0,1	26,9±0,2
	травы	10,5±0,1	25,7±0,1	29,2±0,2
Кумарины	цветков	12,2±0,10	13,4±0,12	9,2±0,08
	травы	13,3±0,02	12,6±0,04	10,8±0,04

В зависимости от вида сырья и времени экстракции изучаемые водные вытяжки содержат транс-β-фарнезен (12,7 ... 110,4 мкг), фарнезол (21,1 ... 44,6 мкг), геранилизовалерианат (40,2 ... 137,3 мкг), бизаболоноксид А (14,0...29,0 мкг) и бизабололоксид А (12,3 ... 29,5 мкг). В то же время заметны некоторые закономерности в изменении как суммы компонентов, так и содержания отдельных компонентов. Содержание компонентов эфирного масла в водных извлечениях цветков с удлинением времени экстракции снижается. В водных вытяжках травы самое высокое содержание компонентов эфирного масла отмечено в отваре. Содержание флавоноидов повышается с удлинением времени извлечения, наибольшее оно в отваре с УВЭ. Водные вытяжки травы содержат флавоноидов больше, чем соответствующие лекарственные формы из цветков ромашки душистой. Это объясняется относительно высоким содержанием их в листьях

растений. Цифровые данные содержания кумаринов в водных вытяжках цветков и травы почти не отличаются. В отваре с УВЭ содержание кумаринов снижается, по-видимому, за счет улетучивания 7-метоксикумарина. По содержанию изучаемых биологически активных веществ можно заключить, что более целесообразной формой является отвар травы ромашки душистой. Но в то же время сумма компонентов эфирного масла в анализируемых формах в 83 ... 180 раз, сумма флавоноидов в 4...7 раз и сумма кумаринов примерно в 10 раз ниже, чем в сырье ромашки душистой.

Таким образом, большинство действующих веществ, содержащихся в сырье, остается при употреблении настоя и отвара неиспользованным в лечебных целях. Следует разработать и внедрить в медицинскую практику лекарственные формы, которые позволят в полной мере использовать комплекс биологически активных веществ ромашки душистой.

Литература

1. Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР. - М., 1979. - С. 207.
2. Муравьев И.А. Технология лекарств. - М., 1980. - Т. 2. - С. 456-468.
3. Муравьева А.Д. Фармакогнозия. - М., 1981. - С. 244-248.

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОТИАЗОЛОВ

М.А.Артюх, М.А.Брице, З.Р.Фреймане, Ф.Д.Игнатенко
Рижский медицинский институт

Производные имидазатиазолов были синтезированы в Институте органической химии АН УССР. Всего подвергнуто исследованию 6 соединений с рабочим шифром Б-27, Б-58, Б-59, Б-93, Б-94, Б-155. По химическому строению изучавшиеся соединения имеют некоторое сходство с левамизолом, который использовали в качестве препарата сравнения.

Острую токсичность соединений при внутрибрюшинном вве-

дении исследовали на белых беспородных мышах. При этом было установлено, что наиболее токсичным является соединение Б-59, для которого $ЛД_{50}$ составляло 39,0 (33,6 ÷ 45,2) мг/кг. Такой же токсичностью обладал и левамизол, $ЛД_{50}$ - 40,0 (35,7÷ ÷44,8) мг/кг. Наименее токсичным было соединение Б-93, для которого средняя смертельная доза была равна 161,0 (143,8 ÷ ÷ 180,3) мг/кг.

Влияние производных имидазотиазолов на ЦНС изучали по отношению к таким угнетающим ЦНС веществам, как гексенал и хлоралгидрат. В этих экспериментах наиболее активным веществом оказалось соединение Б-155, которое в 1,7 раза увеличивало продолжительность гексеналового наркоза. На течение хлоралгидратного наркоза все изучавшиеся вещества не оказывали заметного влияния. Можно лишь отметить удлинение латентного периода этого вида наркоза соединением Б-96 в 1,6 раза по сравнению с контролем.

Противовоспалительную активность производных имидазотиазолов исследовали в опытах на белых мышах на модели формалинового отека, а для соединений, проявивших при этом активность (Б-27, Б-59, Б-155), - также и при отеке, вызываемом агаром Дифко. В последнем случае можно судить о механизме действия соединений.

Как показали проведенные исследования, соединение Б-93, подобно левамизолу, увеличивало формалиновый отек на 27 % и 16 % соответственно. Остальные соединения уменьшали формалиновый отек незначительно (3 - 23 %), что недостаточно для признания их потенциальными противовоспалительными средствами. При отеке, вызываемом агаром Дифко, изучавшиеся соединения практически оказались неактивными.

Нами было также исследовано влияние производных имидазстиазолов на проницаемость капилляров, периферическую картину крови и хлоркальциевую аритмию. При этом не установлено существенных отличий между контрольными и опытными группами и левамизолом.

Таким образом, изучавшиеся производные имидазотиазола, проявляя определенную биологическую активность, могут служить основой дальнейшего синтеза новых соединений.

НОВЫЕ ДАННЫЕ К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕУТЕРОКОККА

В.И.Брилис, Т.А.Брилене, Л.Г.Боровик,
Р.Ф.Тюваева, А.А.Ленцнер
Кафедра микробиологии Тартуского университета

Цитадгезия микробов представляет собой специфическое взаимодействие поверхностных структур бактериальной клетки (адгезиназов) с аналогичными структурами клеток макроорганизма (рецепторами), следствием чего является фиксация микроорганизма на клетке макроорганизма /3/. Этот механизм обеспечивает начальные фазы инфекционного процесса, и его блокирование может прекратить дальнейшее развитие инфекции /4/.

Рецепторная активность клеток макроорганизма, в частности эритроцитов, колеблется в норме в достаточно широких пределах, что прямым образом сказывается и на процессе цитадгезии /I/. Следовательно, изменяя рецепторную активность клеток макроорганизма, мы тем самым можем создать более или менее благоприятные для макроорганизма условия с точки зрения развития инфекционного процесса. Поэтому вполне обоснован поиск веществ, способных изменять рецепторную активность клеток макроорганизма. С этой точки зрения интерес представляет группа препаратов, т.н. адаптогенов, кроме прочего повышающих и резистентность организма к инфекциям. Однако механизм их защитного действия до сих пор во многом не раскрыт. Быть может именно он связан с воздействием на рецепторную активность клеток макроорганизма.

Мы изучали влияние одного из эффективных адаптогенов - элеутерококка - на рецепторную активность эритроцитов (РАЭ) до, во время и после приема препарата.

Обследовали I6 клинически здоровых мужчин в возрасте от I7 до 28 лет, которые в течение 4 недель принимали коммерческий препарат экстракта элеутерококка по 20 капель два раза в день. РАЭ исследовали по методу В.И.Брилиса и соавт. /2/ по отношению к 3 штаммам лактобацилл и 2 штаммам патогенных микробов (по одному стафилококку и кишечной палочке). До начала исследования РАЭ у каждого обследованного определяли дважды.

Полученные результаты свидетельствуют, что элеутеро-

TRU Raamatukogu

кокк приводит к значительному снижению РАЭ по отношению ко всем изученным микробам ($p < 0,01$). Причем выявленный эффект определялся почти у всех обследованных.

Через 2 недели после начала приема препарата РАЭ по отношению к лактобациллам снизилась у отдельных лиц на 13-53%, в среднем на 34%. И через 4 недели приема препарата отмечали принципиально те же результаты (соответственно 16-44% и в среднем 35%). Аналогичные показатели по отношению к патогенным микроорганизмам были выражены значительно больше ($p < 0,05$). Так, через 2 и через 4 недели после начала приема элеутерококка РАЭ по отношению к патогенным микробам в среднем оказалась сниженной на 47 %.

В то же время в группе обследованных оказались отдельные лица, РАЭ которых существенно не изменялась. По отношению к лактобациллам таковых было 2, а к патогенным микробам - 3 человека. Отсутствия изменения РАЭ по отношению ко всем взятым в опыт микроорганизмам не наблюдалось.

Через 2 недели после окончания курса приема элеутерококка у всех лиц, у которых наблюдались значительные изменения РАЭ в ходе приема препарата, рецепторная активность клеток макроорганизма осталась значительно сниженной, в среднем по отношению к лактобациллам на 25%, а патогенным микроорганизмам - на 34%. Лишь через 4 недели после окончания приема препарата у большей части обследованных РАЭ приблизилась к значениям, полученным до опыта.

Таким образом, элеутерококк в значительной степени угнетает рецепторную активность клеток макроорганизма по отношению к микроорганизмам, особенно к патогенным. Выявленный эффект сохраняется и после отмены препарата, не менее 2 - 4 недель. Следовательно, одним из способов защитного действия элеутерококка может быть механизм блокирования рецепторов для прикрепления к ним микроорганизмов. Это приводит к угнетению цитадгезии и может препятствовать развитию инфекционного процесса. Заслуживает внимания тот факт, что в течение всего срока исследования ни один из обследованных не заболел, хотя опыт проводился весной, когда имеет место естественное падение резистентности организма к инфекциям.

Пока остается открытым вопрос о механизме блокирования рецепторов клеток макроорганизма, ибо непосредственно сам экстракт элеутерококка вряд ли их блокирует. Несомненный

интерес представляет выяснение влияния и других адаптогенов на рецепторную активность клеток макроорганизма.

Литература

1. Брилис В.И., Боровик Л.Д., Тюваева Р.Ф. // Медицинские исследования практике. - Тарту, 1984. - С.49-51.
2. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер А.А. // Профилактика и лечение аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов. - Новосибирск, 1986. - Т.2. - С.58-59.
3. Beachey E.H. // J. Infect. Dis. - 1981. - Vol. 143. - P. 325-345.
4. Satterwhite T.K., Evans D.G., Du Pont H.L., et al. // Lancet. - 1978. - № 8082. - P.181-184.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТИМОТРОПИНА, РЕАФЕРОНА α_2 И СОМАТОГЕНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ Т-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ

В.А.Будникас, А.А.Кондротас, В.Ю.Станкайтис
Каунасский медицинский институт

Одной из главных задач современной иммунологии является изыскание путей и средств целенаправленной регуляции иммуногенеза. Актуальность проблемы коррекции иммунной системы связана с тем, что в основе многих заболеваний человека лежат первичные или вторичные дефекты различных звеньев иммунитета. Иммуностимулирующим действием обладает не только тимозин. Указывается /3/, что стимулирующее влияние на лимфоидную ткань имеют гормоны передней доли гипофиза, в том числе соматотропин. Обязательным компонентом иммунологической реактивности, в значительной мере обеспечивающим постоянство внутренней среды организма, являются интерфероны /2/.

Цель данной работы - изучить влияние тимотропина в дозе 10 и 25 мкг/кг, реаферона α_2 в дозе 5000 ЕД/кг и соматогена в дозе 0,1 ЕД/кг на функциональную активность Т-системы лимфоцитов у кроликов при внутримышечном их введении. Тимотропин получен во ВНИИ технологии кровезаменителей и гормональ-

ных препаратов по оригинальной отечественной технологии из тимусов телят. Действующим началом тимотропина является тимозин. Соматоген и реаферон α_2 получены по оригинальной отечественной генноинженерной технологии. По структуре и физико-химическим свойствам соматоген соответствует соматотропину человека, реаферон α_2 - человеческому лейкоцитарному интерферону.

Исследования проведены на 42 беспородных интактных кроликах (масса тела 2,2 - 3,0 кг). Оценивали следующие показатели активности Т-системы лимфоцитов: абсолютное число Т-лимфоцитов, процентное содержание лимфоцитов, Т-ранних и Т-поздних розеткообразующих клеток (Е-РОК) /5, 8/, Т-хелперов и Т-супрессоров /7/, а также лимфоцитов, образующих спонтанные розетки с аутологичными эритроцитами /6/. Лимфоциты из периферической крови кроликов выделяли в градиенте плотности 1,077 г/мл смеси фиколл-верографина /4/. Исследуемые препараты растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида и вводили внутримышечно один раз в день в течение 7 дней. Исследования показателей активности Т-системы лимфоцитов крови кроликов проводили до введения, а также после трех- и семикратного введения препаратов. Результаты, полученные после введения тимотропина, реаферона α_2 и соматогена, сравнивали с таковыми, полученными после введения тимозина (стандарта), человеческого лейкоцитарного интерферона и соматогена человека.

В результате исследований установлено, что в дозе 10 мкг/кг тимотропин не оказывает существенного влияния на активность Т-системы лимфоцитов у кроликов. После семикратного его введения обнаружено лишь статистически достоверное повышение процентного содержания Т-хелперов и снижение - Т--супрессоров. В дозе 25 мкг/кг тимотропин оказывает выраженное стимулирующее влияние на активность Т-системы лимфоцитов. Уже после трехкратного его введения обнаружено существенное повышение процентного содержания Т-поздних Е-РОК (с 16,8 ± 0,20 % до 21,2 ± 0,60 %), Т-хелперов, тенденция к повышению Т-ранних Е-РОК, а также снижение процентного содержания Т-супрессоров (с 40,8 ± 3,90 % до 27,3 ± 2,18 %). После семикратного его введения отмечено статистически дос-

товерное повышение процентного содержания Т-ранних и Т-поздних Е-РОК, Т-хелперов, а также снижение процентного содержания Т-супрессоров. По влиянию на функциональную активность Т-системы лимфоцитов тимотропин не только не уступает тимозину (стандарту), но даже несколько превосходит его, так как лишь после семикратного введения тимозина (стандарта) в дозе 25 мкг/кг установлено существенное повышение процентного содержания лимфоцитов, Т-поздних Е-РОК, а также тенденция к повышению Т-лимфоцитов в I мкл крови.

Реаферон α_2, как и интерферон, не оказывает выраженного влияния на активность Т-системы лимфоцитов. После трехкратного внутримышечного введения реаферона α_2 в дозе 5000 ЕД/кг обнаружено лишь существенное повышение количества лимфоцитов (с 57,8 ± 3,50 % до 70,5 ± 3,20 %). После семикратного его введения отмечена тенденция к повышению количества лимфоцитов, а также статистически достоверное повышение процентного содержания Т-ранних Е-РОК (с 7,0 ± 0,68 % до 9,5 ± ± 0,89 %).

Соматоген проявляет некоторое иммуномодулирующее действие. После трехкратного внутримышечного его введения в дозе 0,I ЕД/кг обнаружено статистически достоверное повышение количества лимфоцитов, эозинофилов, а также Т-лимфоцитов, образующих розетки с аутологичными эритроцитами (с 8,7 ± ± I,II % до 2I,0 ± 2,92 %). Повышение данного показателя сохраняется и после семикратного введения соматогена. Существенное, но несколько менее выраженное повышение количества Т-лимфоцитов, образующих розетки с аутологичными эритроцитами, отмечено и после введения соматотропина человека в дозе 0,I ЕД/кг. Существует мнение /I/, что соматотропин является синергистом гормона тимуса, так как стимулирует пролиферацию лимфоидных клеток, избирательно усиливая метаболизм в тимоцитах.

Таким образом, в результате исследований установлено, что при внутримышечном введении в дозе 25 мкг/кг тимотропин оказывает выраженное стимулирующее влияние на функциональную активность Т-системы лимфоцитов у кроликов и по своей активности не уступает тимозину (стандарту). Реаферон α_2 в дозе 5000 ЕД/кг и интерферон не оказывают выраженного вли-

яния на активность Т-системы лимфоцитов. Соматоген и соматотропин человека в дозе 0,I ЕД/кг стимулируют лишь одну из субпопуляций Т-лимфоцитов - повышают количество Т-лимфоцитов, образующих розетки с аутологичными эритроцитами.

Литература

I. Сидоренко Д.С., Тарасова А.А., Онищенко Л.И. и др. // Нейро-гуморальная регуляция иммунного гомеостаза. - Суздаль, 1986. - С.67-68.
2. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. - М., 1981.
3. Чеботарьев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. - Киев, 1979. - С. I5.
4. Böyum A. - Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, Suppl. 21, p. 97.
5. Braganza C.M., Stathopoulos G., Davies A.J.S. et al. - Cell., 1975, - Vol. 1. - P.103-106.
6. Caraux J., Thierry Ch., Serou B. - J. Nat. Cancer Institute. - 1979. - Vol. 63. - P.593-597.
7. Gupta S. - J. Immunol. - 1979. - Vol. 123. - P.2664-2668.
8. Kerman R., Smith R., Ezdinli E. et al. - Immunol. communications. - 1976. - Vol. 3. - P.685-694.

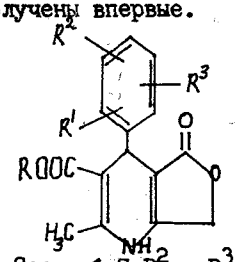
ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ФУРО-I,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

Р.О.Витолиня, В.В.Кастрон, М.И.Стивриня, Г.Я.Дубур, А.А.Кименис

Институт органического синтеза АН ЛатвССР, Рига

Многие производные I,4-дигидропиридина являются антагонистами кальция, препятствующими прохождению ионов кальция через медленные кальциевые каналы сарколеммы и понижающими концентрацию его ионов в саркоплазме. В результате действия этих антагонистов кальция происходит разъединение сопряжения возбуждения с сокращением, наблюдается отрицательное инотропное и вазодилатирующее действие /I/. В пос-

леднее время обнаружено, что при определенных, даже небольших, изменениях химической структуры антагонистов кальция I,4-дигидропиридинового ряда можно получить соединения с противоположными фармакологическими свойствами /2, 3/. Такие соединения являются агонистами ионов кальция, обладающими кардиотоническим и вазоконстрикторным действием. В настоящей работе проведен поиск активных кардиотонических веществ в этом ряду соединений. Разработан удобный препаративный метод получения фуро-I,4-дигидропиридинов при бромировании I,4-дигидропиридинов диоксандибромидом и N-бромсукцинимидом. С хорошими выходами получены соответствующие производные тетрагидрофуро/3,4-в/пиридины. Соединения I - 7 ранее синтезированы другим методом /4, 5/, соединения 8 - 9 получены впервые.



1. $R = CH_3$, $R^1 = 2\text{-}SCHF_2$;
2. $R = CH_3$, $R^1 = 2\text{-}OCHF_2$;
3. $R = C_2H_5$, $R^1 = 2\text{-}OCHF_2$;
4. $R = C_2H_5$, $R^1 = 2\text{-}CF_3$;
5. $R = CH_3$, $R^1 = 2\text{-}NO_2$;
6. $R = CH_3$, $R^1 = 3\text{-}NO_2$;
7. $R = C_3H_7$-изо, $R^1 = 2\text{-}OCHF_2$;

Соед. 1-7 $R^2 = R^3 = H$

8. $R = CH_3$, $R^1 = 2\text{-}Cl$, $R^2 = 5\text{-}NO_2$, $R^3 = H$;
9. $R = CH_3$, R^1, R^2 и $R^3 = 3,4,5\text{-}(OCH_3)_3$.

Была исследована инотропная и хронотропная активность 9 соединений фуро-I,4-дигидропиридинов в опытах на изолированном спонтанно сокращающемся предсердии морских свинок. Предсердия помещали в ванночку с раствором Тироде при 30°С, оксигенировали кислородом. После установления стабильных сокращений предсердия прибавляли испытуемые вещества в возрастающих концентрациях без отмывания (от 6.10^{-9} до 10^{-6} М). Каждую концентрацию выдерживали в течение 10 мин. на физиографе DMP-4B (Narco Bio-Systems) регистрировали сокращения предсердия, определяли их силу и частоту. На основании полученных данных были построены кумулятивные кривые концентрация-эффект, из которых графическим путем определяли средние эффективные концентрации ($ЭК_{50}$). Параллельно были пос-

тавлены опыты с известным кардиотоническим препаратом строфантином G.

Обнаружено, что исследованные соединения увеличивают силу сокращений изолированного предсердия. Значительный усиливающийся эффект на сокращения предсердий оказывали соединения I-4 и 7 (см. таблицу I.).

Таблица I

Положительное инотропное и хронотропное действие в опытах на изолированном предсердии морской свинки

Соединение	$ЭК_{50}$ инотр., М	$ЭК_{50}$ хронотр., М
I	5.10^{-7}	-
2	$6,7 \pm 2,1.10^{-8}$	4.10^{-7}
3	$2,8 \pm 0,5.10^{-7}$	-
4	$5,8.10^{-7}$	-
7	$2,1.10^{-7}$	-
Строфантин G	$5,9 \pm 0,9.10^{-8}$	1.10^{-7}

Соединение 2 вызывало усиление спонтанных сокращений предсердия, начиная с концентраций порядка 10^{-8} М ($ЭК_{мин.}$ составляет $2,1 \pm 0,5.10^{-8}$ М). Концентрация, вызывающая максимальную сократительную реакцию, равнялась $5,8 \pm 0,9.10^{-7}$ М. У строфантина G $ЭК_{мин.инотр.} = 6,1 \pm 0,1.10^{-9}$ М, а $ЭК_{макс.инотр.} = 7,0 \pm 0,6.10^{-8}$ М. Таким образом, соединение 2 имеет больший диапазон концентраций кардиотонического действия, чем строфантин G. В концентрациях, близких тем, которые вызывают максимальный инотропный эффект, наблюдается учащение сокращений предсердия. Соединение 2 в опытах на наркотизированных животных (кошки, собаки) вызывает прессорный эффект (в дозах I-1000 мкг/кг внутривенно в течение 3-60 мин). Доза 1000 мкг/кг ведет к увеличению системного артериального давления на 70%. Увеличивается также минутный объем крови, давление в левом желудочке. Кровоток в коронарных артериях при этом несколько увеличивается (на 8-28%). Острая токсичность соединения 2 низкая - $ЛД_{50}$ для белых мышей при внутрибрюшинном введении выше 1000 мг/кг.

Литература

1. Fleckenstein A. New perspectives on calcium antagonists // American Physiol. Soc. - 1981. - P.59-81.
2. Mikkelsen E.L., Nyborg C.B. - J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1986. - Vol.8. - P.476-482.
3. Schramm M., Thomas G., Towart R., Franckowiak G. - Arzneimit.-Forsch. - 1983. - Vol.33. - S.1268-1272.
4. H.Kuhnis. EP 111455(1984).
5. S.Young. Synthesis. - 1984. - № 7. - P.617-618.

ВЛИЯНИЕ ФИНОПТИНА НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНАМИДА

В.Ю.Вольбекас, А.В.Урмонене
Каунасский медицинский институт

Многие экспериментальные данные по изучению ренин-ангиотензиновой системы за последние 20 лет дали возможность новому подходу к патогенезу, диагностике и фармакотерапии некоторых форм гипертонической болезни /3, 4, 6/. Установлено, что основное прессорное вещество этой системы - ангиотензин П - играет важную роль в патогенезе этого заболевания. С другой стороны, его можно применять и для повышения артериального давления (АД) при гиповолемии и гипотензии /2/. Детальный механизм прессорного эффекта ангиотензина П не установлен. Его эффекты объясняются возбуждением ангиотензиновых рецепторов, стимуляцией симпатической нервной системы на различных уровнях, воздействием на обмен простагландинов и некоторых других биологически активных веществ /5, 7, 8, 9/. Для применения в лечебной практике предлагается отечественный препарат ангиотензинамид, по своей химической структуре близкий эндогенному ангиотензину П.

В настоящей работе представлены результаты исследования центральных и периферических кардиоваскулярных и электроэнцефалографических эффектов ангиотензинамида при различных функциональных фонах: без и после предварительного воз-

действия β-адреноблокатором обзиданом и антагонистом ионов кальция финоптином. Проводили острые опыты на кураризированных диоксонием кроликах с искусственным дыханием. Все оперативные вмешательства (трахеостомия, введение канюли в бедренную артерию, эпидуральное вставление электрода ЭКоГ) проводили при местной анестезии 0,5%-ным раствором новокаина. Общую анальгезию поддерживали фентанилом (0,I мл 0,005 %-ного раствора на I кг массы каждые 30 мин внутривенно). ЭКоГ отводили угольным электродом эпидурально монополярным способом с затылочной области и анализировали при помощи интегратора амплитуды по методике, предложенной А.Мицкисом /I/. АД измеряли в бедренной артерии, а сердечную деятельность оценивали по изменениям ЭКГ. Фармакологические вещества вводили в латеральный желудочек в объеме 0,I мл, а также внутривенно.

Центральное введение ангиотензинамида в дозе 2,5 мкг вызывало повышение АД продолжительностью до 25-30 мин, наиболее выраженное (на I6% по сравнению с исходным уровнем) через 5 мин после инъекции. Частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшалась от 249 ± 2 до I94 ± 3 в мин. В некоторых экспериментах через 30-45 мин после введения отмечалась кратковременная желудочковая экстрасистолия, АД при этом резко повышалось.

При центральном введении ангиотензинамида на фоне финоптина (250 мкг) прессорная реакция была менее выражена (на 9% по сравнению с исходным уровнем), а ЧСС уменьшалась в такой же степени, как и без финоптина (от I98 ± 3 до I44 ± 4 в мин).

Для внутривенного введения ангиотензинамид в дозе 2,5 мкг растворяли в 5 мл изотонического раствора хлорида натрия. Инфузию приготовленного раствора проводили медленно в течение 2 мин. АД изменялось фазно: сразу после введения резко повышалось (на 50% по сравнению с исходным уровнем), но затем быстро уменьшалось. Наиболее выраженное понижение (на I8% ниже исходного уровня) отмечалось через 5 мин после введения, а затем АД быстро восстанавливалось до исходного уровня. На ЭКГ сразу после введения ангиотензинамида появлялась желудочковая экстрасистолия и резко уменьшалась ЧСС.

При внутривенном введении ангиотензинамида на фоне финоптина (I мг/кг массы) прессорная фаза АД была менее выражена (на 34% по сравнению с исходным уровнем), а фаза гипотензии не вызывалась. Сердечная деятельность при этом не изменялась.

Предварительное введение обзидана (I мг/кг массы внутривенно) не изменяло периферических эффектов ангиотензинамида. При введении исследуемых нами фармакологических веществ статистически достоверных электрокортикографических изменений не наблюдалось.

Согласно полученным нами данным изменение кардиоваскулярных параметров при введении ангиотензинамида зависит от функционального фона. Обзидан не изменяет эффектов ангиотензинамида, а финоптин уменьшает прессорный эффект и блокирует периферическое его воздействие на деятельность сердца. Можно предполагать, что в проявлении кардиоваскулярных эффектов ангиотензинамида важную роль играют ионы кальция. Полученные данные о взаимодействии примененных препаратов следовало бы учитывать при применении ангиотензинамида в лечебной практике.

Литература

I. Мицкис А.М. // Физиол. ж. - 1965. - № 7. - С. 893-894.
2. Antonaccio M.J. // Cardiovascular pharmacology. - N.Y., Raven Press, 1984.
3. Doyle A.E. // Antihypertensive drugs. - Pergamon Press . Ltd., 1982.
4. Doyle A.E., Bearn A.G. // Hypertension and the angiotensin system. - N.Y., Raven Press, 1984.
5. Hof R.P. // Brit. J. Pharmacol. - 1985. - Vol. 85. - № 1. - P. 75-87.
6. Itaya Y., Suzuki H., Matsukawa S., etc. // Am.J.Physiol. - 1986. - Vol. 251. - P. H261-H268.
7. Liagos J., Story D.F., Rand M.J. // Europ. J. Pharmacol. - 1984. - Vol.106. - № 1. - P.11-18.
8. Story D.F., Majevski H., Liagos J. // Proc. Austral. Physiol.Pharmacol.Soc. - 1984. - Vol.15. - № 2. - P.114-124.

9. Scheiffer R., Cairard A. // Europ. J. Pharmacol. - 1985. - Vol. III. - № 1. - P. 129-132.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗЫСКАНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И НООТРОПОВ НА ОСНОВЕ МЕМБРАНОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Т.А.Воронина, С.Б.Середенин
Институт фармакологии АМН СССР, Москва

Достижением молекулярной мембранологии последних лет является определение роли нарушений структурно-функционального состояния мембран в патогенезе различных патологических состояний - стресса, шока, судорог, гипоксии, старения и др. /I, 4, 6/. Один из процессов, способных регулировать физико-химическое состояние мембраны, - реакция перекисного окисления липидов, представляющая собой универсальный свободнорадикальный процесс, и в этой связи представляется перспективным поиск новых препаратов среди веществ с антиоксидантными свойствами. Особый интерес мембранные механизмы представляют при оценке действия ноотропных препаратов.

В НИИ фармакологии АМН СССР в ряду синтетических антиоксидантов из класса 3-оксипиридина, синтез которых был осуществлен К.М.Дюмаевым, Л.Д.Смирновым /5/, выявлены вещества, обладающие антистрессорным, анксиолитическим, противосудорожным, антигипоксическим и антиамнестическим действием /I, 3/. Показана способность этих веществ повышать резистентность организма к действию экстремальных факторов и оказывать регулирующий эффект на функции центральной нервной системы в процессе старения.

Учитывая мембранотропное действие меклофеноксата, его способность ингибировать OH·радикалы в биомембранах, интенсивные поиски ноотропных препаратов ведутся среди его аналогов и производных диметиламиноэтанола (клерегил, тонибрал, панклар, эуклидан и др.).

Новым подходом к изысканию психотропных средств среди мембраноактивных соединений является разработка и изучение липофильных комплексообразующих ионофоров, трансмембранных

переносчиков - краун-эфиров, способных регулировать ионный обмен и использоваться в качестве "контейнеров" для различных биологически активных соединений, доставляемых ионофором и нужном направлении. В комплексном исследовании НИИ фармакологии АМН СССР и ФХИ им. А.В.Богатского АН УССР синтезированы и изучены макроциклические мембраноактивные лиганды из класса краун-эфиров, способные образовывать посредством ковалентного взаимодействия стойкие связи с фрагментами аминокислот, пептидов и активных психотропных веществ. Среди них выявлены перспективные соединения, обладающие высокой психотропной активностью. Практической реализацией этих исследований может явиться соединение психотропных средств с принципиально новым механизмом действия.

Перспективным направлением поиска является установление взаимосвязи между структурой, физико-химическими свойствами, аффинностью к рецепторам и фармакологической активностью I,4-бензодиазепинов и широкого круга их циклических гомологов, что позволяет дать характеристику фармакоформного фрагмента /2/. Ценные сведения о роли конформационных превращений бензодиазепинов дает изучение спектроскопических состояний и диссоциации отрицательных молекулярных ионов методами масс-спектрометрии и фотоэлектронной спектроскопии.

Литература

I. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. и др. // Бюлл. экспер. биол. - 1985. - № I. - С.60.
2. Воронина Т.А., Андронати С.А., Ахундов Р.А., Чепелев В.М. // Вестник АМН СССР. - 1984. - № II. - С.13.
3. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Тилекеева У.М., Дюмаев К.М. // Бюлл. экспер. биол. - 1986. - № 5. - С.571.
4. Крыжановский Г.Н., Никушкин Е.В., Воронко В.А. // Бюлл. экспер. биол. - 1983. - № II. - С.36.
5. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. // Хим.-фарм. ж. - 1982. - № 4. - С.412.
6. Эмануэль Н.М. // Физиол. ж. СССР. - 1984. - Т.30. - № I. - С. I.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КЕТОНОВ И АМИНОКЕТОНОВ

П.Г.Гайдялис, В.К.Даукшас, Л.К.Лабанаускас, Н.Н.Лаужикене, П.А.Жлабис, Б.П.Пурванецкене, Г.А. Гасперавичене
Вильнюсский университет им.В.Капсукаса

Противовоспалительная активность свойствена многим карбонильным производным ароматического и гетероароматического рядов /3, 6, 10, 13/. Наименее изученным среди них являются производные кетонов и аминокетонов /2, 4, 8, 9/.

Целью настоящей работы было изучение противовоспалительной активности и механизма действия кетонов и аминокетонов, производных бензоксагетероциклов и вератрола.

В результате исследования установлено, что многие из этих соединений по противовоспалительной активности близки к ибупрофену, а их активность зависит от величины гетероциклического кольца, длины боковой цепи, от алкилзаместителя.

Дополнительные исследования показали, что противовоспалительная активность аминокетонов не опосредована деятельностью надпочечников: каррагениновый отек стопы у адреналэктомированных крыс подавляется практически в той же степени, как и у интактных.

Одну из главных ролей при воспалении играют модуляторы этого процесса - простагландины (ПГ). Нам представлялось интересным проверить взаимодействие аминокетонов с ПГ. Для этого избрали две модели экспериментов: потенциированный каррагенин-ПГ отек стопы крысы /11/ и исследования на изолированном роге матки морской свинки. Установлено, что потенциированный отек аминокетоны подавляют слабее, чем каррагениновый. Такая же закономерность отмечается и под влиянием ацетилсалицилата лизина (АЛ). По-видимому, механизм действия аминокетонов и АЛ в этом плане имеет много общего. Как аминокетоны, так и АЛ в большей степени способны тормозить процесс синтеза ПГ в организме при воспалении, а их влияние на ПГ, введенные извне, ограничено. Более значи-

тельные отличия обнаружены в механизме действия аминокетонов и вольтарена (В) при исследовании на изолированной матке морской свинки. Установлено, что аминокетон-производное вератрола только в высоких дозах (300 мкг/мл) сильно подавляет, но не предупреждает спазм матки, вызванный $ПГЕ_2$. Активность стандартных препаратов при этом не одинакова. Если В (200 мкг/мл) полностью предупреждает простагландиновый спазм матки, то АЛ в такой же дозе не оказывает никакого влияния.

В механизме действия противовоспалительных средств немаловажное значение придается их способности влиять на процесс свободнорадикального окисления /I2/. Это было подтверждено ранее и в наших исследованиях /I/. Однако изучение антиокислительной активности кетонов и ацетилсалициловой кислоты (АСК) при помощи фенилпикрилгидразила /5/ показало, что эти препараты не обладают выраженной антиокислительной активностью и их противовоспалительная активность не коррелирует со свободнорадикальной активностью.

Проницаемость плазматических мембран при воспалении имеет особо важное значение. Многие противовоспалительные средства оказывают стабилизирующее влияние на клеточные мембраны /7/. Нами проверялась способность некоторых более активных аминокетонов стабилизировать мембраны эритроцитов в гипотонической среде. Установлено, что эти соединения в большей степени чем АЛ уменьшают гемолиз эритроцитов, вызванный гипотоничностью среды. Это свидетельствует о прямом их влиянии на клеточные мембраны.

Исследования, проведенные на мышах, показали, что аминокетоны и АСК не оказывают статистически достоверного влияния на титр гемагглютининов и не влияют на популяцию антителообразующих клеток. По-видимому, они не оказывают влияния на компоненты гуморального иммунитета.

Литература

I. Даукшас В.К., Гайдялис П.Г. // А.с. I098932 СССР.
2. Жданов Ю.А., Ковалев Г.В. // Хим.-фарм. ж. - I985. - № 4. - С.4I2.

3. Лазарев Н.В. Руководство по фармакологии. - Л., 1961. - Т. 2. - С. 91.
4. Оганесян Э.Т. // Хим.-фарм. ж. - 1986. - № 6. - С. 696.
5. Починок Т.В. // Хим.-фарм. ж. - 1985. - № 5. - С. 565.
6. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А. // Врачеб. дело. - 1974. - № 3. - С. 5.
7. Тринус Ф.П. // Нестероидные противовоспалительные средства. - Киев, 1975. - С.206.
8. Arrigoni-Martelli E. Drugs of the future. - 1982. - Vol. 7. - P. 818.
9. Brunet Cl. // Arzneim-Forsch. - 1980. - Vol.30. - P.1287.
10. Klotz U. // Ibid. - 1985. - Vol. 35. - P. 636.
11. Lewis A.J. // Br. J. Pharmacol. - 1975. - Vol.55. - P. 51.
12. Molnar I. // Int. J. Tissue React. - 1985. - Vol. 7. - P. 463.
13. Netter F. // Clin. Pharmacol. Ther. (US). - 1985. - Vol. 38. - P. 6.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИФИБРИЛЛЯЦИОННЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В.Гасюнас, А.Лубас, Д.Райжене, В.Визас
НИИ физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы им. З.Янушкявичюса

При помощи первичного фармакологического скрининга обнаружено, что четвертичные аналоги местных анестетиков, соединения Ж-183 и Ж-95, обладают выраженными противоаритмическими свойствами. Под их действием предупреждалась гибель подопытных животных от фибрилляции желудочков при введении токсических доз хлорида кальция, совсем не развивались нарушения сердечного ритма, обычно вызываемые аконитином, и они достоверно повышали дозы строфантина, вызывающие вентрикулярную тахикардию, фибрилляцию желудочков и летальный исход.

С целью уточнения антифибрилляционного действия проводились опыты на изолированном перфузируемом сердце кролика.

Основным показателем антифибрилляционных свойств исследованных соединений считали пороги фибрилляции, измеряемые методом учащения сердечного ритма. По сравнению с другими методами, данный требует наименьших амплитуд раздражения: кроме того, имеется возможность попутного измерения максимально возможной частоты ритмовождения. В большинстве экспериментов оба соединения повышали пороги фибрилляции, а в некоторых из них попытки вызывания ее либо оказывались безуспешными, либо фибрилляция существовала только во время стимуляции учащающими импульсами. Исследованные соединения мало влияли на максимально возможную частоту ритмовождения. Значительного увеличения длительности рефрактерного периода также не наблюдалось, т.е. эти соединения не оказывают хинидиноподобного действия. Наряду с увеличением порогов фибрилляции несколько увеличивается и порог диастолического раздражения, поэтому соотношение их (оно отражает диапазон безопасных амплитуд стимулирующих импульсов) увеличивалось меньше по сравнению с увеличением порога фибрилляции.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ХИНОЛИНОВОГО РЯДА

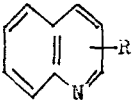
Б.А.Гринберг, В.К.Башко, А.Я.Зейля, А.А.Прикулис
Латвийский государственный университет им. П.Стучки, Рига

Фармакологическое значение и возможные аспекты практического использования синтетических регуляторов активности моноаминоксидазы обусловлены многообразием присущих этому ферменту биологических функций, а также его важной ролью в механизме развития ряда патологических состояний (нервно-психических и сердечно-сосудистых расстройств, нарушений роста и имунных реакций).

Способностью ингибировать действие моноаминоксидазы обладают соединения разных классов, но более широкому применению даже в психиатрии и в клинике сердечно-сосудистых заболеваний препятствует отсутствие информации об их меха-

низме и избирательности действия.

В продолжение уже опубликованной работы /I/ по изучению ингибиторов фермента моноамин: O_2 оксидоредуктазы дезаминирующей, содержащей флавин; КФ I.4.3.4. - некоторых производных хинолина, синтезирован и исследован ряд во 2- и 8-положении замещенных хинолинов следующей структуры:



где, R = $-NH_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_6H_5$, $-CH_2OOCCH_3$, $-CH_2OOCC_6H_5$.

Степень торможения скорости реакции окислительного дезаминирования гидрохлорида тирамина этими производными хинолина зависит от введенной функциональной группы в структуре хинолина, а также от положения введения. В зависимости от заместителя меняется и механизм действия изученных ингибиторов. Среди этих соединений практический интерес представляют 2- и 8- ацетамидохинолины.

Литература

I. Прикулис А.А., Башко В.К., Гринберг Б.А., Стемпе Дз.Э. // Изв. АН ЛатвССР Сер. хим. - 1981. - № 4. - С.488-491.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА

Д.Лауцювене, В.-С.Рочка
Вильнюсский университет им.В.Капсукаса

Обнаружение разных типов моноаминоксидазы (МАО) и выявление возможности различного (обратимого и необратимого, избирательного и неизбирательного) воздействия на активность фермента стимулировали поиск и изучение новых ингибиторов МАО, которые могли бы оказаться более приемлемыми, чем ингибиторы "первого поколения" для применения их в качестве антидепрессантов /I/.

С целью изыскания новых эффективных ингибиторов МАО в

настоящей работе приводятся результаты изучения нового соединения (Р-Т-I), производного пиримидина, синтезированного на кафедре органической химии ВГУ.

Острая токсичность исследованного соединения изучалась на нелинейных мышах массой в I8-25 г при пероральном однократном введении. Величина $ЛД_{50}$ вычислена по методу Личфильда и Вилкоксона, модифицированному Ротом /2/.Для первичного исследования антимоноаминоксидазной активности соединения использовалась методика взаимодействия с Л-ДОПА у мышей /5/. Через 4 часа после перорального введения исследуемого соединения белым мышам-самцам массой в I7-22 г внутрибрюшинно вводилось 200 мг/кг Л/ДОПА. Оценка анти-МАО активности проводилась по четырехбальной шкале. Для более детального изучения исследуемое соединение вводилось белым крысам перорально в дозах I0-I00 мг/кг. Через определенные промежутки времени крысы декапитировались и в гомогенатах печени и мозга определялась активность МАО методом В.З. Горкина /4/. В качестве стандартного ингибитора МАО использовался ниаламид.

Установлено, что соединение Р-Т-I обладает сравнительно малой токсичностью при пероральном введении белым мышам ($ЛД_{50}$ = 2550 (I545 - 4207) мг/кг при Р = 0,05). Оно проявило значительную антимоноаминоксидазную активность на мышах по взаимодействию с Л-ДОПА ($ЭД_{50}$= 43,0 (23,8 - 77,4) мг/кг при Р = 0,05; $ЭД_{50}$ ниаламида на данной модели равняется I3,0 (7,2 - 23,4) мг/кг при Р = 0,05.

Опыты на крысах показали, что изучаемое соединение в дозе I0 мг/кг более выраженно блокирует активность МАО типа А, чем Б. Введение более высоких доз ингибитора (60 - - I00 мг/кг) почти в одинаковой степени подавляет активность МАО типа А как в печени, так и в мозге и типа Б в печени. Изучаемое соединение по силе действия на МАО типа А и Б в печени и мозге крысы не превышает активности ниаламида.

Также установлено, что однократное введение Р-Т-I в дозе I00 мг/кг вызывает длительное торможение МАО типов А и Б как в печени, так и в мозге. Активность МАО типа А восстанавливается только через I4 дней после введения ингиби-

тора. Через 3 суток в печени и 7 суток в мозге восстанавливается активность МАО Б. Эти данные о различной скорости восстановления активности МАО в печени и мозге крыс после однократного введения соединения согласуются с литературными данными о действии необратимых ингибиторов МАО /I/.

Таким образом, изучаемое нами соединение обнаруживает in vivo свойства необратимого ингибитора МАО типа А. Согласно современным представлениям избирательные ингибиторы активности МАО типа А, действующие как необратимо, так и обратимо, имеют преимущество по сравнению с избирательными ингибиторами МАО типа Б в отношении выраженности антидепрессивного эффекта /3/.

Поэтому при создании новых высокоэффективных психотропных средств изыскание избирательных ингибиторов активности МАО типа А представляется актуальной задачей.

Литература

I. Андреева Н.И., Горкин В.З., Машковский М.Д. // Хим.-фарм. ж. - 1985. - № 6. - С. 650-657.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - С. 81-106.
3. Глушков Р.Г., Васильевых Л.Г., Каган З.С., Горкин В.З. // Хим.-фарм. ж. - 1981. - № 5. - С. 58-62.
4. Горкин В.З., Веревкина И.В., Гриднева Л.И. Современные методы в биохимии. - М., 1968. - Т. 2. - С. 155-177.
5. Godlewski H.G., Danysz A. Metody farmakologycznego skriningu. - Warszawa, 1974. - P. 94.

ИЗЫСКАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ (2-(ПИРАЗОЛИЛ-I)-4-ПИРИМИДИНИЛТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

А.Денене

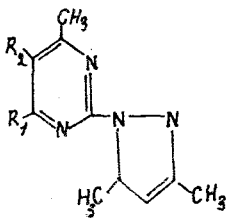
Вильнюсский университет им.В.Капсукаса

Сантилли и соавт. /I/ синтезировали ряд производных (2-пиримидинилтио)уксусных кислот и показали, что (4-хлор-

-6-(2,3-ксилидино)-2-пиримидинилтио)уксусная кислота (Wy--I4,643) является в 60 раз более активной по способности понижать концентрацию холестерина в сыворотке крови крыс, чем широко известный препарат клофибрейт.

Нами изучено влияние 7 новых производных (2-(пиразолил--I)-4-пиримидинилтио)уксусных кислот, синтезированных на кафедре органической химии ВГУ под руководством П.Вайнилавичюса. Гиполипидемическую активность соединений исследовали на белых крысах, получавших обычную лабораторную диету и исследуемый препарат перорально в течение 7 суток. На 8-ые сутки крыс декапитировали и в сыворотке их крови определяли содержание общего холестерина, общих липидов и триглицеридов /2/. Те же показатели определяли в сыворотке крови крыс через I8 ч после внутривенного введения им тритона WR-1339 ("Serva", ФРГ) в дозе 200 мг/кг и одновременного введения исследуемых соединений /3/. Острую токсичность соединений изучали на нелинейных белых мышах при пероральном введении препаратов. Расчет $ЛД_{50}$ производили по методу Литчфильда и Вилкоксона, модифицированному Ротом /4/.

Общая формула и химическое строение изученных соединений представлено ниже:



Лаб.шифр соединений	R_1	R_2
ЛС-Х-I	$SCH_2CONHNH_2$	H
ЛС-Х-2	$SCH_2CONHNH_2$	CH_3
ЛС-Х-3	$SCH_2CONHNH_2$	C_2H_5
ЛС-Х-4	$SCH_2CONHNH_2$	$CH(CH_3)_2$
ЛС-АХ-5	$SCH_2CONHN{=}C(CH_3)_2$	H
ЛС-АХ-6	$SCH_2CONHN{=}C(CH_3)_2$	C_2H_5
ЛС-АХ-7	$SCH_2CONHN{=}C(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$

Установлено, что $ЛД_{50}$ исследованных соединений на белых мышах массой в I8-23 г варьирует в пределах от 300 до 750 мг/кг.

Было выявлено,что соединения ЛС-Х-I, ЛС-Х-2 и ЛС-Х-3 не обладают гиполипидемической активностью в экспериментах на нормолипемических крысах.

Соединения ЛС-АХ-5 и ЛС-АХ-6 в дозе 100 мг/кг понижают только концентрацию общего холестерина на 14,2% и 23,0% соответственно, а соединение ЛС-АХ-7 в дозе 100 мг/кг уменьшает лишь концентрацию триглицеридов на 16,0%. Соединение ЛС-Х-4 в дозе 100 мг/кг уменьшает концентрацию общего холестерина на 23,8%, общих липидов - на 14,9% и триглицеридов - на 21,8% в экспериментах на нормолипемических крысах.

Соединение ЛС-Х-4 в дозе 100 мг/кг также понижает уровень вышеуказанных показателей липидного обмена в сыворотке крови белых крыс через 18 часов после введения тритона.

Литература

1. Santilli A., Scotesa A.C., Tomarelli R.M. - U.S. Patent 3.814.761, 1974.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. - Минск, 1976.
3. Turner R.A. Screening Methods in Pharmacology. - New York, 1965.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО СИНДРОМА АБСТИНЕНЦИИ

Т.А.Жарковская

Кафедра фармакологии Тартуского университета

В последние годы, в связи со все расширяющимся использованием бензодиазепинов в клинической практике, возрастает число случаев развития психической и физической зависимости при их длительном введении /4, 8/. В экспериментальных условиях воспроизвести абстиненцию длительным введением бензодиазепинов оказалось достаточно трудно. Спонтанный синдром отмены удавалось вызвать лишь при повторном введении сверхвысоких, близких к токсическим, доз диазепама (100 - - 133 мг/кг в день, внутрь) /7/. При введении низких и сред-

них доз бензодиазепинов поведенческие изменения представляют собой т.н. рикошетный синдром, характеризующийся повышением эмоциональной реактивности, общей заторможенностью и вегетативными изменениями /I/. В то же время поиск экспериментальных моделей бензодиазепиновой абстиненции является весьма актуальным как для изучения механизма развития синдрома, так и для поиска средств, способных купировать этот синдром.

В настоящем сообщении мы приводим данные о том, что антагонист бензодиазепиновых рецепторов - производное триазолохинолина, CGS 82I6, вызывает у крыс, даже при относительно непродолжительном введении диазепама в нескольких дозах, ярко выраженный поведенческий синдром, который может быть охарактеризован как абстинентный.

Опыты проводили на крысах самцах весом 220-280 г. Животным в/бр вводили диазепам (седуксен, Гедеон Рихтер) в дозах 5-I0 мг/кг однократно или в течение 5-30 дней один раз в сутки. Спустя различные сроки после отмены препарата животных помещали в плексиглазовые коробки, предназначенные для визуального наблюдения за поведением животных и в течение 60 мин протоколировали поведенческие изменения, затем вводили CGS 82I6 (I,0; 2,5 и 5,0 мг/кг, в/бр) и повторно протоколировали поведение животных. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики (ANOVA) с последующей статистической оценкой с помощью U-теста Манн-Уитни и F-критерия Фишера.

После отмены 30-дневного введения диазепама в дозе I0 мг/кг введение CGS 82I6 в дозе 5 мг/кг вызывало поведенческий синдром, основными признаками которого были: встряхивания головой, приступы миоклонических подергиваний передних конечностей, жевательные движения, напряжение хвоста, повышенное эмоциональное реагирование на внешние стимулы, принюхивания. Следует отметить, что такие поведенческие признаки встречались и у животных со спонтанной отменой диазепама, а также у контрольных животных после введения CGS 82I6. Однако у контрольных животных они были выражены гораздо слабее и встречались у меньшего числа их (30 - 40 %). Вариационный анализ показал, что такие признаки, как встря-

хивания головой, миоклонус передних конечностей, повышенная эмоциональная реактивность, напряжение мышц хвоста были достоверно выше ($P < 0,01$) у животных, получавших диазепам с последующей инъекцией CGS 8216, чем у крыс со спонтанной отменой или у крыс, получавших только CGS 8216. Все эти изменения в поведении развивались довольно быстро: в течение 5-7 мин и продолжались I - I,5 часа после введения CGS 8216. Абстиненцию удавалось вызвать введением CGS 8216 в течение I0 суток после отмены диазепама, однако, ее интенсивность постепенно убывала и на I5 сутки уже достоверно не отличалась от таковой у крыс со спонтанной отменой диазепама. Корреляционный анализ временной динамики признаков показал, что все они высоко коррелируют между собой ($x = 0,84-0,99$; $P < 0,01$). При этом встряхивания головой и миоклонические подергивания передних конечностей являются наиболее часто встречающимися признаками и поддаются количественной оценке. Поэтому они были выбраны в качестве основных признаков абстинентного синдрома. Как показали результаты дальнейших опытов, выраженность абстиненции зависела от продолжительности введения диазепама и дозы CGS 8216.

Исходя из современных представлений о роли ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса в регуляции эффектов бензодиазепинов, представлялось важным проанализировать влияние различных нейротропных веществ, взаимодействующих с отдельными субъединицами этого комплекса, на абстинентный синдром. Диазепам в дозах I0-20 мг/кг купировал абстиненцию. Такое же действие оказывал антагонист бензодиазепиновых рецепторов Ro I5 I788 (I0 мг/кг), что, по-видимому, обусловлено его частичным агонистическим эффектом /3, 6/. Агонисты $ГАМК_А$ рецепторов оказывали разнонаправленное действие на проявления абстиненции. Так, ТГИП увеличивал частоту встряхиваний головой и миоклонуса, а мусцимол, напротив, уменьшал их. Однако угнетающее действие мусцимола проявлялось лишь в дозах, вызывающих атаксию и миорелаксацию, и поэтому вряд ли может считаться специфическим. Пентобарбитал угнетал приступы миоклонуса, мало влияя на встряхивания головой. Агонисты $ГАМК_Б$ рецепторов фенибут и баклофен, в отличие от агонистов $ГАМК_А$ рецепторов, в относительно невысоких дозах

купировали абстинентный синдром. Пикротоксин, бикукуллин и коразол в субконвульсивных дозах не влияли на проявление абстиненции.

Вместе взятые эти данные свидетельствуют, что ГББ комплекс имеет меньшее значение в проявлении абстиненции, вызываемой CGS 8216 у крыс, хронически получавших диазепам, чем можно было предполагать, исходя из теоретических представлений.

В отличие от агонистов ГАМК$_A$ рецепторов, фенибут и баклофен эффективно купировали признаки абстиненции. Предыдущими исследованиями показано, что эти вещества угнетают высвобождение дофамина и серотонина /2, 5/, что возможно определяет их эффективность на данной модели абстиненции.

На основании этого можно предполагать, что в механизме миоклонуса и встряхивания головой - основных признаков, характеризующих бензодиазепиновый абстинентный синдром, определенная роль принадлежит дофаминергической и серотининергической нейромедиаторным системам мозга. Не исключено, что эндопопиоидная система также участвует в развитии абстиненции, хотя этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л. // Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. - Тарту, 1980. - С. 65-67.
2. Жарковский А.М., Ряго Л.К., Алликметс Л.Х. // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1981. - Вып. 501. - С. 111-118.
3. Albertson T.E., Bonyer I.F., Paule M.G. // Life Sci. - 1982. - Vol. 31. - P. 1597-1601.
4. Böning I. // Chronic Treatments in Neuropsychiatry (D.Kennali and G.Racagni, eds.). - Raven Press. - New York. - 1985. - P. 185-192.
5. Fung S.C., Swarbrich M.I., Fillenz M. // Neurochem. Int. - 1985. - Vol. 7. - P. 155-163.
6. Haefely W. // Pharmacopsychiat. - 1985. - Vol. 18. - P. 163-166.

7. Martin W.R., McNicholas L.F., Cherian S. // Life Sci. - 1982. - Vol. 31. - P. 721- 730.
8. Schöpf J. // Pharmacopsychiat. - 1983. - Vol. 16. - P. 1-8.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ ИЗ КЛАССА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Д.Заблоцкайте, И.Юрявичюс, Г.Н.Хмель-Дунай
А.Лубас, Д.Райжене, В.Визас
НИИ физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы им. З.Янушкявичюса, Каунас

Нашими исследованиями было установлено, что четвертичный аналог местных анестетиков, соединение Ж-183, на разных моделях экспериментальных аритмий на животных, а также на изолированной папиллярной мышце морской свинки проявляет выраженное антиаритмическое действие.

Для выяснения механизма антиаритмического действия соединения Ж-183 изучалось его влияние на длительность потенциала действия, величину потенциала покоя папиллярной мышцы морской свинки и на величину входящего натриевого тока трабекулы предсердия лягушки. Влияние данного вещества на силу сокращения было исследовано на папиллярной мышце морской свинки и полоске предсердия лягушки. На основании действия агента на эти параметры миокарда можно определить, к какому классу антиаритмических веществ принадлежит исследуемое соединение Ж-183.

При последовательном введении в перфузионный раствор соединения Ж-183, увеличивая концентрации десятикратно и с одинаковым интервалом времени действия по 30 мин, концентрации 10^{-6}М, 10^{-5}М и 10^{-4}М заметного изменения величины потенциала покоя не вызывали. Максимальное уменьшение длительности потенциала действия папиллярной мышцы морской свинки под влиянием соединения Ж-183 в концентрациях 10^{-5}М и 10^{-4}М составляло примерно 10%. При добавлении в перфузионный раствор Ж-183 было отмечено увеличение порога раз-

дражения папиллярной мышцы, которое при концентрации 10^{-4}М составляло 1,5 - 2 раза.

Входящий натриевый ток при концентрациях Ж-183 10^{-6}М, 10^{-5}М и 10^{-4}М уменьшается соответственно на 10 %, 50 % и 80 %. Время воздействия каждой концентрации - по 15 мин.

Последующее отмывание миокарда нормальным физиологическим раствором, после воздействия максимальной концентрации 10^{-4}М, ни величины входящего тока (время отмывания 0,5 часа), ни длительности потенциала действия (время отмывания 1,5 - 2 часа) не восстанавливало.

Сила сокращения папиллярной мышцы морской свинки начинала уменьшаться при концентрации Ж-183 равной 10^{-5}М и при 10^{-4}М составляла 50% от исходной величины. На полосках предсердия лягушки сила сокращения в диапазоне концентрации 10^{-6} - 10^{-5}М под действием Ж-183 не изменялась и только при 10^{-4}М наблюдалось уменьшение силы сокращения на 10% от начальной величины. При отмывании исходным физиологическим раствором отмечалось частичное восстановление силы сокращения полосок предсердия лягушки, а сила сокращения папиллярной мышцы морской свинки оставалась уменьшенной.

Таким образом, исследования действия соединения Ж-183 показали, что по влиянию на входящий натриевый ток, длительность потенциала действия и величину потенциала покоя его можно отнести к первой группе антиаритмических веществ. Антиаритмическое действие соединения, по-видимому, осуществляется через блокирование входящего натриевого тока. Особенно ценным качеством соединения Ж-183 является его способность длительное время блокировать натриевые каналы сарколеммы.

МИОРЕЛАКСИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А.С.Захаревский, Э.А.Хиониди, В.М.Григорьев, Л.А.Мелентович
Минский медицинский институт

Изучение миорелаксирующих свойств ряда бисчетвертичных

аммониевых солей амидов дикарбоновых кислот, синтезированных на кафедре органического синтеза Белгосуниверситета (Станишевский Л.С.), показало, что они обладают высокой специфической активностью. Так, соединения с лабораторным шифром ФЭП-272 и ФЭП-278 вызывают симптом склонения головы у кроликов в дозах 0,01 - 0,02 мг/кг, внутривенно, т.е. активность их намного выше, чем активность классического миорелаксанта d - тубокурарина /2/. В опытах на кошках было показано, что антихолинэстеразные вещества, в частности прозерин, способствуют восстановлению нервно-мышечной проводимости в икроножной мышце, блокированной предварительно введенными растворами вышеназванных соединений. Учитывая высокую специфическую активность синтезированных соединений, небольшую длительность вызываемого ими миорелаксирующего эффекта, а также предполагаемый антидеполяризующий тип развивающегося нервно-мышечного блока, было решено более детально исследовать механизм действия одного из наиболее активных соединений ФЭП-278. С этой целью в опытах на изолированном нервно-мышечном препарате кожно-грудинной мышцы травяной лягушки изучали влияние растворов соединения ФЭП-278 в диапазоне концентраций от 10^{-7} до 10^{-6}М по электрофизиологическим параметрам, отражающим функциональное состояние нервно-мышечного синапса. Для этого на электронном осциллографе (СI-18) регистрировали внутриклеточно потенциал концевой пластинки посредством стеклянных микроэлектродов с сопротивлением 15-40 Мом /4/. Все исследования проведены в лаборатории фармакологии биологически активных веществ (заведующий - профессор Данилов А.Ф.) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова АН СССР. Квантовый состав потенциала концевой пластинки рассчитывали по коэффициенту вариации амплитуд /3/. О миорелаксирующей активности изучаемого соединения судили по величине отношения средней амплитуды потенциала концевой пластинки, регистрируемого в растворе соединения ФЭП-278, к средней амплитуде потенциала, наблюдаемого в исходном растворе следующего состава (в мМ): NaCl-114; KCl-2,5; $NaHCO_3$-2,0; $CaCl_2$-0,5; $MgSO_4$-1,75. Математическая обработка результатов опытов была проведена по специально составленной программе на ЭВМ СМ-4.

Проведенные исследования показали, что соединение ФЭП-278 в испытанных концентрациях 10^{-7} - 10^{-6}М понижает амплитуду потенциала концевой пластинки пропорционально повышению концентраций раствора, не изменяя мембранный потенциал мышечного волокна. Скорость развития стабильного торможения эффекта составляла 5 мин. После отмывания нервно-мышечного препарата исходная величина потенциала концевой пластинки устанавливалась через такое же время или на I - 2 минуты медленнее. Расчет квантового состава потенциала концевой пластинки показал, что он варьирует от опыта к опыту, но существенно не изменяется под воздействием соединения ФЭП-278, и, следовательно, миорелаксирующее действие последнего не связано с функциональными изменениями на пресинаптическом уровне. Учитывая линейную зависимость снижения амплитуды потенциала концевой пластинки при стимуляции нерва с частотой I гц от концентрации раствора ФЭП-278, а также данные опытов in vivo об антагонистическом взаимодействии исследуемого соединения с прозерином, можно сделать заключение, что соединение ФЭП-278 в соответствии с существующей классификацией /I/ относится к миорелаксантам с антидеполяризующим конкурентным типом действия короткой продолжительности.

Литература

I. Комиссаров И.В. Экспериментальные исследования по фармакологии курареподобных веществ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Донецк, 1964.

2. Харкевич Д.А. Фармакология курареподобных средств. - М., 1969.

3. Castillo del J., Katz B. // J. Physiol. - 1954. - Vol. 124. - P. 560-573.

4. Fatt P., Katz B. // J. Physiol. - 1951. - Vol. 115. - P. 320-370.

СТРЕССПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНИБУТА НА ГАМК-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЙ РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС

Р.А.Кийвет, Л.К.Ряго, М.Пыльд
Кафедра фармакологии Тартуского университета

Фенибут (β-фенил-ГАМК) является веществом, в клиническом спектре действия и фармакологических эффектах которого можно наблюдать сходство и с транквилизаторами, и с ноотропными препаратами. Несмотря на интенсивные исследования до сих пор нет единого мнения о принадлежности фенибута к определенному классу уже известных психотропных средств /I/. За последние годы появилось больше данных о выраженном ноотропном действии фенибута. Механизм действия его еще во многом не выяснен.

Установлено, что фенибут практически не влияет на бикукуллинчувствительные ($ГАМК_А$) рецепторы, но является слабым агонистом $ГАМК_Б$ рецепторов /2/. При повторном введении фенибут способен оказывать влияние на ГАМК-бензодиазепиновый (ГАМК-БД) рецепторный комплекс /3/. Так, после многодневного введения фенибута развивается гиперчувствительность бензодиазепиновых рецепторов /4/.

Нами исследовалось влияние однократного введения фенибута на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс у "интактных" и "контактных" крыс. В этой модели "интактными" называлась группа крыс, которую подвергали воздействию острого стресса (в данном случае декапитация для проведения биохимических опытов). Группа "контактных" крыс привыкала в течение I4 дней к стрессовому воздействию, т.е. манипуляциям в условиях, предшествующих декапитации. Об изменениях в ГАМК-БД рецепторном комплексе судили по связыванию ^{3}Н-флунитразепама (лиганда бензодиазепиновых рецепторов) и ^{3}Н-мусцимола ($ГАМК_А$ рецепторы) в условиях ин витро.

Выяснилось, что "интактные" и "контактные" животные различаются по плотности и аффинности бензодиазепиновых рецепторов, а также рецепторов $ГАМК_А$. У "интактных" животных, по сравнению с контактными, в коре головного мозга повышено количество $ГАМК_А$ и бензодиазепиновых рецепторов и понижена

их аффинность. Предварительное введение фенибута (100 мг/кг внутрибрюшинно за 45 мин до декапитации) повышало аффинитет и понижало плотность рецепторов только у "интактных" крыс. Введение фенибута существенно *не влияло* на рецепторы у "контактных" крыс (табл.). Следовательно, после введения фенибута параметры связывания у "интактных" крыс не отличались от таковых у "контактных" крыс. Таким образом, фенибут устранял изменения связывания радиолигандов в ГАМК-БД рецепторном комплексе у "интактных" крыс, вызванные воздействием острого стресса.

Таблица

Влияние предварительного, за 45 мин до опыта, введения фенибута (100 мг/кг, в/б) на связывание ^{3}Н-мусцимола в коре головного мозга у "интактных" и "контактных" крыс

Подопытная группа	Связывание ^{3}Н-мусцимола			
	$Св_{макс}$ (фмоль/мг белка	%	$К_Д$	%
Интактные + + физ.раствор	3510 ± 170	100	18,2 ± 1,4	100
Интактные + + фенибут	2680 ± 210*	76	13,5 ± 1,2*	74
Контактные + + физ.раствор	2340 ± 450*	66	12,1 ± 1,7*	66
Контактные + + фенибут	2520 ± 360*	72	10,4 ± 2,1*	57

* – $P < 0,05$ по сравнению с интактными.

Механизм этого действия фенибута остается неясным, хотя можно выдвинуть следующие предположения. Нами было показано, что (-)баклофен (селективный агонист $ГАМК_Б$ рецепторов) влияет на центральные места связывания бензодиазепинов /5/, что указывает на существование функциональной связи между рецепторами $ГАМК_Б$ и бензодиазепинов. Фенибут является химически близким к баклофену (п-хлор-в-фенил-ГАМК) и нельзя исключать возможность существования взаимодействия фенибута с рецепторами бензодиазепинов через $ГАМК_Б$ рецепторы. Недавно

выдвинута гипотеза /6/, что ведущим механизмом противотревожного (анксиолитического) действия фенибута и баклофена может быть антагонизм с фенилэтиламином и антиадренергическое действие, а не традиционно признаваемый ГАМК-ергический механизм.

Литература

1. Жарковский А.М., Алликметс Л.Х., Мехилане Л.С. // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. - Тарту, 1984. - С. 5-16.
2. Ряго Л.К., Нурк А.М., Корнеев А.Я., Алликметс Л.Х.//Бюлл. экспер. биол. - 1982. - № 11. - С. 58-59.
3. Ряго Л.К., Нурк А.М., Алликметс Л.Х. // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. - Тарту, 1984. - С. 28-33.
4. Ряго Л.К., Сарв Х.А., Алликметс Л.Х. // Бюлл.экспер.биол. - 1983. - № 12. - С. 49-50.
5. Ряго Л.К., Кийвет Р.К., Харро Я.Э. // Всесоюзный симпозиум "Химия, фармакология и клиника нейролептиков". - Тарту, 1986. - С. 104-107.
6. Лапин И.П. // Научно-методологические аспекты биологических исследований новых лекарственных препаратов. - Рига, 1987. - С. 100-115.

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ РЯДА 8-АЗАСТЕРОИДОВ

Б.Б.Кузьмицкий, М.Б.Голубева, И.Г.Дадьков, Ю.Л.Журавков, Н.И.Залесская, И.Е.Киклевич, Н.А.Конопля, В.М.Насек, В.Н.Пшеничный, О.В.Стома

Институт биоорганической химии АН БССР, Минск

Иммунофармакологические свойства 16-диметилзамещенного 8-азастероида (1) изучали в опытах на мышах-самцах линии СВА, иммунизированных эритроцитами барана. Проведенные исследования показали, что соединение увеличивает число АОК

в селезенке мышей, титры гемагглютининов в сыворотке крови, но не влияет на массу селезенки. По выраженности иммуностимулирующего эффекта и величине индекса широты фармакологического действия соединение I в 4 раза превосходит левамизол. Этот иммуномодулятор активирует иммунный ответ у мышей преимущественно при введении в его индуктивную фазу.

Установлено, что изученный 8-азастероид в 2-4 раза по сравнению с контролем усиливает индуцированный ФГА, митогеном лаконоса и протеином А, синтез ДНК и иммуноглобулинов в культурах лимфоцитов и на 30-40% угнетает биосинтез белка в тех же культурах. Вместе с тем показано, что соединение I не влияет на индуцированный липополисахаридом синтез иммуноглобулинов в культурах чистых В-лимфоцитов, но в культурах нефракционированных лимфоцитов это соединение в 4 раза по сравнению с контролем стимулирует индуцированный ЛПС синтез иммуноглобулинов. Добавление в культуры В-лимфоцитов Т-клеток восстанавливает способность соединения усиливать индуцированный ЛПС синтез иммуноглобулинов.

Показано, что при однократном введении соединение несколько увеличивает количество клеток, способных поглощать бактерии кишечной палочки и золотистого стафилококка. Поглотительная активность клеток при этом не изменяется. Этот иммуностимулятор проявляет слабую стимулирующую активность по отношению к начальной и конечной стадиям фагоцитарного процесса. В отличие от левамизола он увеличивает на 32% активность лизоцима, однако, как и эталон, не влияет на общую бактерицидность перитонеальных макрофагов, ее кислородзависимый компонент, а также на активность кислой фосфатазы. Предполагается, что иммуностимулирующее действие вещества реализуется на уровне регуляторных Т-клеток.

Данные опытов свидетельствуют о тропности действия соединения I к моноцитам и нейтрофилам, что выражается в снижении количества клеток в периферической крови в течение довольно длительного времени.

Изучение влияния соединения I на показатели Т-клеточного иммунитета свидетельствует о том, что оно усиливает развитие гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана у мышей СВА (на 45% против контроля), а также сокра-

щает время выживаемости аллотрансплантата.

На модели реакции пассивной кожной анафилаксии изучаемый иммуномодулятор увеличивает диаметр этой реакции и проявляет тенденцию к усилению процесса дегрануляции тучных клеток подкожной клетчатки. Соединение в концентрациях 10^{-6} - 10^{-5} моль/л увеличивает на 5-10% выход гистамина из перитонеальных тучных клеток белых крыс, индуцированный соединением 48/80. С другой стороны, соединение I при профилактическом и лечебном введении морским свинкам отягощает клиническую картину течения экспериментального аллергического энцефалита.

Данные исследований на мышах линии CC57W показали, что в отличие от метилпреднизолона соединение I в равновеликих дозах проявляет лишь тенденцию к увеличению содержания гликогена в печени и глюкозы в крови. Содержание электролитов в плазме и эритроцитах после однократного введения 8-азастероида колеблется в пределах их контрольного уровня. Изучаемое соединение несколько уменьшает массу тимуса у мышей, но не оказывает влияния на массу селезенки, печени и скелетной мышцы. В опытах с использованием меченных предшественников установлено, что этот иммуномодулятор стимулирует биосинтез ДНК в тимусе, селезенке и лимфоузлах, но ингибирует биосинтез белка в этих же органах, а также в печени и скелетной мышце.

Показано, что после введения 8-азастероида внутрибрюшинно белым мышам через 30 минут достигается максимальное содержание его в крови. Наибольшее количество вещества накапливается в почках, печени, легком, селезенке. Относительно низкая концентрация отмечается в тимусе, надпочечниках, мышце. Соединение не проникает через гемато-энцефалический барьер. Выведение вещества осуществляется преимущественно почками.

Изучение структурно-функциональных изменений в мембранах лимфоцитов человека и липосомах методом флюоресцентных зондов показало, что D-гомо-8-азастероид вызывает зависимое от концентрации (1×10^{-6} - 5×10^{-5} моль/л) снижение степени поляризации флюоресценции дифенилгексантриена, что свидетельствует об уменьшении микровязкости липидной фазы кле-

точных мембран. Аналогичные результаты получены и на модельных холестерин-лецитиновых и холестериновых липосомах. При использовании водорастворимого зонда АНС, дающего информацию о молекулярной подвижности в области границы среда-мембрана, не удалось выявить существенных изменений в мембранах лимфоцитов и искусственных мембранах, обработанных 8--азастероидом.

В опытах с использованием ферментативного гидролиза фосфолипидов мембран тучных клеток с помощью фосфолипазы A_2, вызывающей образование в мембранах каналов, через которые легко проникают медиаторы аллергического воспаления, установлено, что изученное соединение проявляет тенденцию к увеличению количества метахроматических гранул тучных клеток и высвобождению из клеток гистамина. Под влиянием данного иммуномодулятора изменяется жирно-кислотный состав фосфолипидов в сторону увеличения ненасыщенных жирных кислот, что обусловливает изменение проницаемости клеточных мембран. Вероятно, иммуномодулирующее действие изученного вещества реализуется прежде всего на уровне плазматической мембраны клеток.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ РАЗНЫХ ГРУПП И ЭТАНОЛОМ ПО ВЛИЯНИЮ НА ПРЕДПОЧТЕНИЕ ТЕМНОТЫ У МЫШЕЙ

С.Мирзаев, И.В.Рыжов, И.П.Лапин
Ленинградский психоневрологический институт
им. В.М.Бехтерева

В наших опытах по психофармакологии этанола мы наблюдали, что его пероральное введение мышам нарушает естественную реакцию предпочтения темноты. Использование светло-темной камеры у мышей и крыс в условиях свободного выбора позволяет оценивать транквилизирующий /2/ и наркотический эффекты /I/ фармакологических препаратов с эмоционально-позитивным действием. Целью настоящей работы явилось сравнение этанола с транквилизаторами разных химических групп с тем, чтобы выявить, какой компонент действия этанола - транквили-

лизирующий, наркотический, активирующий или другой - определяет этот эффект. Опыты проводили на белых мышах-самцах линии SHR и черных С 57 BL/6, массой 16-25 г (мыши с массой менее 15 г имели нестабильную реакцию предпочтения темноты). Использовали камеру, разделенную на два отсека: бо́льший (728 см^2) светлый и ме́ньший (416 см^2) темный отсеки, которые были разделены перегородкой с проходом. Освещенность отсеков (в люксах): в светлом 60-310, переход 5-75, в темном 1-6. Животное помещали в центр светлого отсека через 15 мин после введения внутрь (зондом) этанола или внутрибрюшинного введения транквилизаторов. В течение 5 мин регистрировали 5 показателей: 1. Количество переходов из одного отсека в другой; 2. Время пребывания животного в светлом отсеке; 3. Время пребывания в темном отсеке; 4. Локомоцию по пересечениям линий; 5. Число вертикальных вставаний. Последние два показателя двигательной активности измеряли только в светлом отсеке и делили затем на время пребывания в нем. Двигательную активность измеряли в основном для того, чтобы знать, не происходит ли ее угнетение, которое может сказаться на других показателях и тем самым на результатах сравнения групп. О предпочтении темноты судили по времени пребывания животного в отсеках.

Продолжительность пребывания контрольных животных в темном отсеке камеры была в среднем у белых (но стабильно только в вечернее время, после 16 ч) - 243,0 ± 6,8 с, а у черных (в любое время суток) - 258,2 ± 8,64 с, что говорит о надежности контроля. Этанол в дозах от 0,5 - 2 г/кг извращал реакцию предпочтения темноты, причем более отчетливо у белых мышей (в вечернее время). У черных мышей подобный эффект был обнаружен лишь после отбора их по длительности этанольного наркоза только у "долгоспящих" особей и при действии малых доз этанола (0,1 г/кг). Время пребывания в светлом отсеке после этанола увеличивалось в среднем с 57,0 ± ± 5,8 с до 185,15 ± 9,4 с у белых и с 41,8 ± 5,3 с до 107,0± ± 6,9 с у черных "долгоспящих". У белых мышей реакция предпочтения извращалась этанолом в дозах, имеющих, по многочисленным данным, транквилизирующее действие (0,5 - 2 г/кг), хотя двигательная активность именно в светлом отсеке сущес-

твенно не отличалась от контрольной. У черных мышей реакция извращалась лишь при действии малых (0,I г/кг) доз, но и двигательная активность возрастала, поэтому нарушение предпочтения темноты, очевидно, явилось следствием возбуждающего действия этанола. После более высоких доз этанола у обеих линий реакция предпочтения темноты восстанавливалась, что говорит против участия в ее торможении наркотического действия.

По данным литературы /I, 2/, методика выбора темной или светлой камеры дает возможность исследовать эффект транквилизации и одним из главных информативных показателей являлось увеличение количества переходов из отсека в отсек. В наших опытах мы исследовали в дневное и вечернее время следующие транквилизаторы: диазепам (0,4 - 2 мг/кг), хлордиазепоксид (0,4 - I0 мг/кг), феназепам (0,04 - I мг/кг), фенибут (2 - 50 мг/кг) и буспирон (0,4 - I0 мг/кг). Все они, за исключением диазепама (0,4 мг/кг) у белых мышей, не нарушали предпочтение темноты и не увеличивали количество переходов между отсеками. Можно предположить, что данный тест (в нашей модификации) выявляет у препаратов с эмоционально-позитивным действием не транквилизирующий, а какой-то другой эффект, возможно, характерный для веществ, вызывающих зависимость. Именно диазепам, вызывавший, как и этанол, нарушение предпочтения темноты, более других транквилизаторов дает привыкание. Результаты ставят под сомнение использование данной модели для скрининга анксиолитиков.

Литература

I. Звартау Э.Э. и др. Метод и устройство для оценки эмоционально-позитивного действия фармакологических средств // Ж. высш. нервной деят. - 1984. - № 4. - С. 802-803.

2. Crawley J.N., Skolnick P., Paul S.M. Absence of intrinsic antagonist actions of benzodiazepine antagogonists on an exploratory model of anxiety in the mouse // Neuropharmacology.-1984. - Vol. 23. - № 5. - P.531-537.

ДИНАМИКА И РАЗНОНАПРАВЛЕННОСТЬ РЕГУЛИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ДИСБАЛАНСА НЕЙРОПЕПТИДАМИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА У КРЫС

Р.К.Муцениеце, И.Р.Лиепа, Ш.В.Свирскис,
А.В.Андерманис, Н.В.Мышлякова, В.В.Голубева,
В.Я.Силе, И.П.Мисиньш, В.Е.Клуша
Институт органического синтеза АН ЛатвССР, Рига

Ранее нами было показано /5/, что короткие фрагменты иммуномодулирующих белков (IgG, тимусных гормонов) способны вызывать быстрое и выраженное стресс-протективное действие на уровне ЦНС, эндокринной и иммунной систем. Было высказано предположение, что белковые молекулы служат предшественниками, из которых при ферментативном расщеплении образуется множество коротких фрагментов - эндогенных нейроиммуноэндокринных модуляторов.

Учитывая адаптивные изменения в организме во время стресса, с одной стороны, и регулирующую активность пептидов, с другой, важным является изучение степени, динамики и направленности реализации корригирования гомеостатического баланса структурно отличающимися пептидами. С этой целью проведено сравнительное изучение ряда коротких пептидов, синтезированных в лаборатории химии пептидов (зав. лаб. - академик АН ЛатвССР Г.И.Чипенс) Института органического синтеза АН ЛатвССР: тафтсина, ригина, тимопентина (Т-5), тиролиберина (ТРГ), вещества Р (ВР). Пептиды в дозе 100 мкг/кг вводили внутрибрюшинно крысам-самцам (180-200 г), которых сразу после инъекции помещали на 3 ч в иммобилизационные камеры и погружали в воду (22°С), согласно методике /6/. Одну группу крыс декапитировали сразу по истечении иммобилизации, другую - через 3 ч после ее окончания. В структурах мозга (гипоталамусе, стриатуме) и в надпочечниках спектрофлюориметрически /4/ определяли содержание биогенных моноаминов (катехоламинов), в плазме крови - концентрацию кортикостерона /3/, в крови ортотолуидиновым методом /1/ - содержание глюкозы. Параллельно определяли соответствующие параметры у контрольных крыс: после 3-часовой иммобилизации и у интактных животных.

Полученные данные показывают неоднородность действия изучаемых пептидов. Во-первых, пептиды быстро предотвращают вызванные стрессом изменения содержания норадреналина и дофамина в стриатуме и гипоталамусе сразу после 3-часовой иммобилизации, а в надпочечниках полная нормализация содержания норадреналина достигается введением Т-5, ВР и ТРГ; адреналина - ригином, ВР и ТРГ. Во-вторых, через 3 ч после прекращения 3-часового стресса корригирующее действие пептидов (кроме ВР, параметры которого остаются на уровне таковых у стресс-контроля) перестраивается и сохраняется в основном на уровне катехоламинергических процессов надпочечников (ТРГ и Т-5 вызывают повышение норадреналина даже выше контрольного уровня интактных крыс); в мозге действие пептидов ослабевает. В-третьих, если пептиды способны только частично (полностью - ВР) редуцировать вызванное стрессом повышение содержания кортикостерона в плазме у крыс, подвергнутых 3-часовой иммобилизации, то их эффект проявляется как полная нормализация уровня кортикостерона через 3 ч после прекращения стресса. Особую активность в этом аспекте проявляют ТРГ и Т-5. В-четвертых, повышенная в результате стресса концентрация глюкозы в крови значительно редуцируется всеми пептидами (но не достигает исходного уровня) сразу после стресса. Через 3 ч по истечении 3-часовой иммобилизации эффект повышения концентрации глюкозы у стресс--контроля устраняется, однако у крыс с предварительным введением пептидов (ригина, Т-5, ТРГ) наблюдается сохранение повышенного уровня глюкозы.

Таким образом, видно, что короткие пептиды (три-, тетра- и пентапептиды), несмотря на их короткий период полураспада (несколько минут), способны вызывать длительное стресс--протективное действие (до 6 ч после их введения). Пролонгирование этого действия происходит в основном посредством нормализации основного показателя проявления стресса - уровня кортикостерона в плазме, а также коррекции катехоламинергических процессов в надпочечниках. В мозге за это время восстанавливаются вызванные стрессом изменения в содержании катехоламинов.

Сохранение в данных условиях повышенной концентрации

глюкозы в крови, по-видимому, необходимо для поддержания энергетического баланса, по крайней мере частичного компенсирования истощения моноаминов в мозге. Действие ундекапептида ВР является более кратковременным, чем ТРГ и фрагментов белков, в отношении влияния на моноаминергические процессы в мозге и надпочечниках. Возможно, что это связано с биодеградацией молекулы ВР до фрагментов. Предполагается, что короткие пептидные молекулы более приспособлены для гомеостатической регуляции. Полученные данные подтверждают также ранее высказанную нами мысль /2/ о том, что короткий период полураспада коротких пептидов не является лимитирующим фактором для их продолжительного регуляторного взаимодействия между отдельными адаптивными системами в организме.

Литература

1. Завадский П.С. // Пробл. эндокрин. - 1978. - № 24. - С. 108-119.
2. Мисиньш И.П., Клуша В.Е. // Бюлл. экспер. биол. - 1981. - № 1. - С. 50-52.
3. Панков Ю.А., Усватова И.Я. // Меньшиков В.В. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. - М., 1973. - С. 66-70.
4. Early C.J., Leonard B.E. // J. Pharmacol.Methods - 1978. - Vol. 1. - P. 67-79.
5. Klеša V., Muceniece R., Svirskis Š. et al. // Abstr. 2nd Internat. Symp. "Pharmacology of Transmitter Interaction" - Sofia, Bulgaria, May 16-18, 1986. - P. 47.
6. Kuriyama K., Kanmori K., Yoneda Y. // Neuropharmacology. - 1984. - Vol. 23. - P. 649-654.

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СОЛЕЙ ГОМОПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

М.Оттер, К.Андрес
Кафедра фармакологии Тартуского университета

За последние годы на основе линейной и циклической формы ГАМК синтезирован ряд перспективных для медицинской практики веществ и проведено их доклиническое фармакологическое изучение /I/. Выяснено, что аналоги ГАМК, в том числе натрия и кальция гомопантотенаты, повышают устойчивость животных к гипоксии, удлиняют действие барбитуратов, уменьшают реакции на болевые раздражения. При клиническом изучении установлено, что кальция гомопантотенат (пантогам) уменьшает моторную активность, активирует физическую работоспособность, обладает ноотропными свойствами.

В последнее время шире исследуется временной фактор при оценке эффективности лекарственных средств /2/. Настоящая работа посвящена хронофармакологическому изучению ноотропных эффектов натриевой и кальциевой солей гомопантотеновой кислоты, их сравнению с действием типичного ноотропа фенибута.

Исследования проводились на белых мышах и крысах обоего пола. Животные содержались в стандартных условиях вивария (20÷2° С, режим: свет - темнота I2:I2; с 08.00 до 20.00). Опыты ставили 4 раза в сутки: в 06.00, I2.00, I8.00 и 24.00 часа. Изучали вариации в ориентировочно-двигательной активности в открытом поле, в физической выносливости по тесту планирования при 5°С, в эмоциональном поведении, болечувствительности, резистентности к гипоксии, противосудорожном, антиамнестическом действии. Препараты вводились внутрибрюшинно за 60 минут до проведения поведенческих опытов в дозах I00, 200, 250 мг/кг.

В зависимости от дозы и времени введения препараты по-разному влияли на моторику, исследовательскую активность, координацию движений. Их доза I00 мг/кг не вызывает статистически достоверных однонаправленных эффектов. В дозах 200-250 мг/кг препараты повышали моторную активность в темно-

вом периоде - 06.00 и 24.00 и угнетали в светлое время, особенно в 18.00. Эти препараты обладали и слабым транквилизирующим эффектом, пороги эмоционального реагирования и болечувствительности были повышены рано утром (06.00) по сравнению с суточными средними данными. Пороги агрессивности препараты сильнее понижали в полночь. Транквилизирующий эффект был слабее во второй половине дня. Изменение ректальной температуры незначительное.

Что касается так называемых специфических ноотропных эффектов, то у исследуемых препаратов на первом плане антигипоксическая активность. Антигипоксическая активность гомопантотенатов изучена нами в трех моделях гипоксии - гемическом, цитоксическом и гипоксическом. В дозах 100-200 мг/кг препараты обладают умеренной антигипоксической активностью во всех моделях гипоксии, причем больше - в первой половине дня (в 06.00 и 12.00 часов). Действие было слабым в 18.00 часов. Те же закономерности наблюдались в эффектах фенибута. Кажется, что в конце светового периода (около 18.00 часов) протектирующее действие дериватов ГАМК временно минимальное. Причиной этого могут быть ритмы активности эндогенного ГАМК. Известно, что активность ГАМК-трансаминазы у крыс резко понижена с 8.00 до 16.00 часов /2/. В высоких дозах (250 мг/кг) пантогам уже не оказывал антигипоксического действия, может быть, в связи с системным введением высоких концентраций иона кальция.

Гомопантотенаты повышали физическую выносливость и адаптацию к холодовому стрессу по тесту плавания при 5°С, особенно в темновом периоде, в ночное время.

Натрия гомопантотенат и пантогам оказывали антиамнестическое действие в модели условного рефлекса пассивного избегания. Опыты были проведены в 8.00 и 19.00. В то время как у мышей способность учиться была выше в 19.00, гомопантотенаты способствовали запоминанию больше в 8.00 утра.

Положительным и, на наш взгляд, главным в спектре гомопантотенатов можно считать противосудорожное действие /3/. Протектирующее действие гомопантотенатов при коразоловых судорогах статистически превышало эффект фенибута - это единственный эффект, по которому контрольный препарат фенибут оказался слабее.

Следовательно, в традиционных моделях опыта изучения ноотропного действия в зависимости от времени суток гомопантотенаты действуют слабее во второй половине дня (18.00).

Представляется важным учитывать суточные изменения активности действия гомопантетотенатов и при назначении больным. Правда, общеизвестно, что у людей суточные ритмы нервных процессов протекают в противоположной фазе по сравнению с грызунами.

Литература

1. Алликметс Л.Х. // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. - Тарту, 1984. - С. 3.
2. Оттер М.Я. Биопериодические колебания антигипоксического действия и поведенческих эффектов некоторых ГАМК-ергических препаратов // Там же, с. 97-104.
3. Nishizawa V. Studies on homopantothenic acid // Medical Journal of Osaka University. - 1984. - Vol. 35. - № 1-2. - P. 41-50.

ВЛИЯНИЕ НООТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ

М.Я.Оттер, Л.Г.Полевой

Кафедра фармакологии Тартуского университета

В число обязательных скрининговых тестов по определению ноотропной активности включают условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ). Изучение влияния веществ на УРПИ может охарактеризовать действие препарата на процессы высшей нервной деятельности: обучение, сохранение и воспроизведение следа памяти. УРПИ считают количественным тестом выявления антиамнестического эффекта веществ.

Целью нашего исследования было сравнительно исследовать антиамнестические свойства ряда известных и новых препаратов с ноотропным действием (пантогам, кальция оксибутират, фенибут, карфедон) и дать дополнительную оценку мето-

дикам. Антиамнестические свойства соединений изучали на модифицированных моделях однократного обучения в опытах на мышах с использованием двухсекционной камеры - с освещенным, исходно избегаемым животным и затемненным (исходно предпочитаемым) отсеками. Животное, перешедшее в темный отсек, получало там электрораздражение по различным схемам. I схема - 3 раза током 15 вольт в течение 8 с, II схема - 3 раза током 25-30 вольт с интервалами всего в обоих случаях в течение 45 с. Исследуемое вещество вводили или после обучения (серии электрических ударов) или за 60 минут до опыта. Определение сохранности УРПИ проводили через 24 часа. Животные снова помещались в светлый отсек камеры. Регистрировали, во-первых, латентный период первого перехода в темную часть камеры, во-вторых, частоту переходов в темный отсек, в-третьих, суммарное время пребывания животного в камере в течение 5 минут у контрольных и подопытных групп. Об эффекте судили по разности времени и числу показателей отдельных групп. Ноотропный эффект выражается в улучшении запоминания, т.е. в увеличении латентного периода заходов в темную камеру, где они ранее получили обучающее болевое раздражение, а также в понижении числа переходов и уменьшении времени пребывания там. У контрольных животных (табл. I) латентное время захода в темную камеру зависит от интенсивности обучающего электрораздражения: по I схеме - 38,2 ± 19,7 с, по II схеме - 80,4 ± 9,0 с. В обоих случаях изучаемые вещества пантогам и кальция оксибутират улучшали мнестические функции (табл. I).

Способность купировать эффекты амнестических агентов, смывающих след в памяти, характерна только для ноотропных веществ. Амнезию можно вызывать электрошоком, судорожными веществами, например, коразолом (мышам 45-60 мг/кг подкожно). Если исследуемое вещество обладает противосудорожным действием, то его нужно в этих опытах вводить только после окончания судорожного приступа. По обычной схеме исследуемое вещество вводится до амнезирующего судорожного приступа. Амнезирующий эффект можно вызывать также угнетением синтеза белка у животных, например, левомицетином /2/. В наших опытах левомицетин вводился сразу после электрораздражения

Таблица I

Влияние ноотропных веществ на выработку УРПИ спустя 24 часа после электрораздражения по разным схемам у мышей. Приведены средние величины ± стандартные ошибки к ним в секундах

Вещество, доза мг/кг	Кол-во мышей	Латентный период перебежки мышей	Продолжительность пребывания в темной камере
А. По I схеме			
Контроль: физ.р-р.	8	38,2±19,7	100,2±26,2
Кальция оксибутират 100	8	94,2±26,7*	45,2± 7,2*
Б. По II схеме			
Контроль: физ.р-р.	12	80,4± 9,0	130,0±24,0
Пантогам 100	8	157,0±15,6*	115,8±22,4

* Статистически достоверное различие по сравнению с контролем при $P \leq 0,05$.

Таблица 2

Влияние карфедона и фенибута отдельно и после коразоловых судорог и введения левомицетина на сохранность УРПИ у мышей. ** - достоверное различие по сравнению с группами животных, получавших коразол и левомицетин

Вещество, доза мг/кг	Кол-во мышей в группе	Латентное время захода в темную камеру (в с)	Кол-во заходов	Суммарное пребывание в темной камере в течение 5 мин
Контроль: физ.р-р.	16	57,8±6,0	6,1±2	40,8± 9
Контроль: коразол 45	12	32,3±5,1	7,2±2,4	90,8±17*
Контроль: карфедон 50	10	73,6±12**	2,9±1*	33,0± 6,1
Карфедон 50 + + коразол 45	10	61,8±9,1**	2,4±3,1**	47,8±14**
Контроль: фенибут 50	10	135,4±12,1*	2,2±0,5*	84,0±7,0
Фенибут 50 + + коразол 45	10	42,8±11,3	5,1±2	49,0±9
Контроль: левомицетин 100	10	50,3±5,2	6,4±1	93,3±14
Карфедон 50 + + левомицетин 100	10	98,1±11,2**	6,0±0,5	94,7±11

(обучения) вместе с изучаемым препаратом. Причиной ингибирующего эффекта на память некоторые авторы /3/ считают дефицит тормозных ГАМК-ергических процессов в коре головного мозга, вызванный левомицетином. Вещества, обладающие ноотропной активностью, введенные после левомицетина, нормализуют показатели поведения.

Коразол и левомицетин вызывали у мышей амнезию (табл.2). Амнезия, появившаяся в результате введения левомицетина, видимо, имеет определенные преимущества перед коразоловой амнезией при исследовании антиамнезирующего действия ноотропов, т.к. не вызывает глубокую перестройку функционального состояния мозга и общего состояния мышей. Доза левомицетина 100 мг/кг не вызывает видимых токсических явлений. Как коразол, так и левомицетин увеличивали относительное число животных, зашедших в темный отсек и проводивших там больше времени, чем до обучения. Ноотропные вещества фенибут и карфедон ослабляли выраженность амнезирующего эффекта коразола и левомицетина по обоим показателям (табл. 2). В результате проведенного исследования, на наш взгляд, при полной оценке ноотропного эффекта следует использовать разные варианты УРПИ при разной силе электрораздражения и с применением, по крайне мере, двух амнезирующих факторов.

Литература

1. Буров Ю.В. и др. // Бюлл. экспер. биол. - 1986. - № 4. - С. 447-449.
2. Spano P.E., Memo M., Missale C., Castellatti L., Trivelli L., Forgione A., Trabucchi M., Andreoli V. // Biggio G., Toffano G., Gesse G.L. (Eds.). Modulation of central and peripheral transmitter function. - Liviana Press. - 1986. - P. 317-323.
3. Yamado K., Inone T., Tanaka M., Furukawa T. // Pharmacology, Biochem. and Behaviour. - 1985. - Vol. 22. - P.645-648.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ГАМК-КОНЬЮГАТОВ НА СИСТЕМУ ГАМК ГОЛОВНОГО МОЗГА С УЧЕТОМ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

В.А.Розанов, В.М.Копелевич, Т.Е.Рейтарова,
А.Я.Розанов, В.И.Гунар
Медицинский институт им. Н.И.Пирогова
Государственный университет им. И.И.Мечникова, Одесса

Число ГАМК-ергических лекарственных препаратов продолжает увеличиваться /2/. Разработки в этой области идут в основном по трем направлениям: создание новых ГАМК-производных, ГАМК-конъюгатов и циклических форм. Эти три варианта модификации молекулы ГАМК в определенной степени отражают ее естественные химические превращения в ЦНС /3/. В отличие от ГАМК-производных (продуктов модификации углеродного скелета или функциональных групп молекулы ГАМК типа ГОМК, баклофена, гамибетала, фенибута, γ-ацетилен- и γ-винил-ГАМК и т.д.) ГАМК-конъюгаты являются продуктами взаимодействия ГАМК с другими биологически активными молекулами. К их числу можно отнести естественные метаболиты ГАМК-холин, гомокарнозин, гомоансерин, ГАМК-цистатионин и искусственно созданные соединения, главным образом витаминного ряда - никотиноил-ГАМК, фосфопиридоксил-ГАМК, патоил-ГАМК. Витаминный компонент должен, согласно замыслу, обеспечить лучшее проникновение молекулы ГАМК через гематоэнцефалический барьер /I/.

В настоящей работе приводятся данные о влиянии новых ГАМК-конъюгатов никотиноил-ГАМК, фосфопиридоксил-ГАМК (шиффово основание) и пантоил-ГАМК (гомопантотенат, кальциевая соль) на систему ГАМК головного мозга при их многократном инъецировании крысам в дозах, близких к клиническим. Параллельно исследовали поступление меченых (по остатку ГАМК) никотиноил-, фосфопиридоксил- и пантоил-ГАМК из места введения в кровь, головной мозг и ткани пищеварительного тракта, оценивали гидролиз меченых ГАМК-конъюгатов при их инкубации с гомогенатами ткани головного мозга. При изучении механизмов действия Д-гомопантотената-Са исследовали влияние различных его концентраций на поглощение /^{14}C/ГАМК срезами и си-

наптосомами коры головного мозга крыс. Влияние новых соединений сравнивали с эффектами составляющих их молекул, которые вводили в эквимолярных дозах (ГАМК, никотинат, фосфопиридоксаль, Ca^{2+}).

Действие новых соединений проявляется по-разному в различных отделах мозга. Так, курс инъекций никотиноил-ГАМК приводит к снижению интенсивности основных энергодающих путей метаболизма (цикл Кребса и ГАМК-шунт); в мозжечке, который отличается большим вкладом ГАМК-шунта в метаболизм, никотиноил-ГАМК вызывает еще большее перераспределение потока субстратов в пользу ГАМК-шунта. При этом отмечается тенденция к снижению уровня ГАМК. Введение фосфопиридоксил-ГАМК приводит преимущественно к проявлению некоферментного действия пиридоксалевого компонента (снижение активности пиридоксаль-зависимых ферментов, активация кетеглутарадегидрогеназного комплекса). Одновременно наблюдалось индуцирующее влияние фосфопиридоксил-ГАМК на апоглутаматдекарбоксилазу и повышение уровня ГАМК в стволовых структурах. ГАМК-пантоил при многократном введении преимущественно активировал ГАМК-шунт, при этом наблюдалось перераспределение между связанной и свободной эндогенной ГАМК в пользу свободной.

Сопоставление эффектов новых ГАМК-конъюгатов с эффектами их составляющих свидетельствует о самостоятельном влиянии никотиноил- и пантоил-ГАМК на систему ГАМК головного мозга, в то время как эффекты фосфопиридоксил-ГАМК (шиффово основание) почти полностью совпадают с эффектами пиридоксальфосфата. Это позволяет сделать вывод об относительно слабой биотрансформации никотиноил- и пантоил-ГАМК и о быстром разрушении фосфопиридоксил-ГАМК. Последнее подтверждается экспериментами с добавлением 50 мкмоль фосфопиридоксил-ГАМК к гомогенатам ткани мозга, что приводило к такой же активации аминотрансферазных реакций, как и эквимолярное количество пиридоксальфосфата.

Результаты экспериментов с мечеными ГАМК-конъюгатами подтверждают, что ГАМК-конъюгаты, содержащие амидную связь, слабо подвергаются биотрансформации, степень их разрушения с освобождением ГАМК составляет проценты от введенной дозы.

В механизме действия пантоил-ГАМК (конформационно нас-

более близкого к ГАМК) выявлено отчетливое влияние на процессы транспорта и циторецепции ГАМК. Анализ влияния пантоил-ГАМК на поглощение /^{14}C/ГАМК срезами коры головного мозга при различных концентрациях Ca^{2+} позволяет сделать заключение о преимущественном влиянии пантоил-ГАМК на $ГАМК_A$ -рецепторы.

Следовательно, такие соединения, как никотиноил- и пантоил-ГАМК необходимо рассматривать как новые фармакоагенты с самостоятельными ГАМК-ергическими свойствами, в то время как эффекты фосфопиридоксил-ГАМК при парентеральном применении обусловлены суммацией влияний пиридоксалевого и ГАМК-компонента с преобладанием эффектов фосфопиридоксаля.

Литература

1. Копелевич В.М. и др. // Хим.-фарм. ж. - 1981. - № 5. - С. 27-39.
2. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. - М.: Медицина; София: Медицина и физкультура, 1986. - 239 с.
3. Розанов В.А. // Нейрохимия. - 1982. - Т. I, № 4. - С.406-419.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЦЕЛУКАРПИНА

И.В.Пурвиньш, Я.Я.Шустер, С.П.Пурвиня,
М.Я.Мелзобс, С.К.Янковскис, В.Я.Акере
Рижский медицинский институт

Основной препарат, применяемый для лечения больных глаукомой - пилокарпина гидрохлорид, не лишен недостатков, в частности таких, как кратковременность действия и необходимость частых инстилляций, катарактогенные свойства, раздражающее действие /2/. Поэтому изыскание и изучение новых противоглаукомных препаратов, у которых в меньшей степени выражены эти побочные эффекты и недостатки, остается актуаль-

ной задачей для фармакологов и офтальмологов.

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение противоглаукомной активности готовой глазной лекарственной формы полимерного производного пилокарпина-М-холиномиметического средства целукарпина с водным раствором пилокарпина гидрохлорида и раствором пилокарпина гидрохлорида на метилцеллюлозе.

В проведенных ранее исследованиях было установлено, что лабораторные образцы синтезированного в Институте химии древесины АН ЛатвССР целукарпина отличаются от пилокарпина значительно более продолжительным действием /3/. Приоритет синтеза целукарпина и выявления у него биологической активности подтвержден авторскими свидетельствами. Изученная нами готовая глазная лекарственная форма (глазные капли) целукарпина была разработана в Институте органического синтеза АН ЛатвССР и изготовлена на фабрике эндокринных препаратов в г.Каунасе ЛитССР.

Сравнительное изучение специфической активности (миотического и гипотензивного действия на внутриглазное давление, влияния на гидродинамику глаза) I%-ных растворов целукарпина, пилокарпина гидрохлорида и пилокарпина на метилцеллюлозе было проведено в опытах на 42 белых кроликах методами пупиллометрии,тонометрии и офтальмотонографии. Из полученных цифровых данных путем вариационной статистики /I/ вычисляли средние величины с их доверительными границами при P = 0,05.

Результаты исследований показали, что все изученные препараты вызывают максимальное сужение зрачка через I час в среднем на I4-I6% и по этому действию между собой существенно не отличаются. Однако изучение гипотензивного действия выявило преимуществе целукарпина перед остальными препаратами. Так, целукарпин вызывал статистически достоверное снижение внутриглазного давления (ВГД) в течение 6 - 7 часов; пилокарпин на метилцеллюлозе вызывал указанный эффект в течение 3 - 4 часов, а пилокарпина гидрохлорид вовсе не оказывал существенного влияния на ВГД здорового глаза кролика. При изучении целукарпина стойкий гипотензивный эффект сохранялся в течение всего времени его действия. Так, определяемое методом тонометрии ВГД оставалось

сниженным в течение 6 часов в среднем на 7-8%, а ВГД истинное - в течение 7 часов на 15-16%.

Изучение гидродинамики глаза показало, что снижение ВГД здорового глаза кролика под влиянием целукарпина происходит, в основном, благодаря уменьшению секреции внутриглазной жидкости (в среднем на 40-50%).

Таким образом, целукарпин в виде изученной готовой глазной лекарственной формы превосходит пилокарпина гидрохлорид и раствор пилокарпина на метилцеллюлозе по длительности гипотензивного действия на внутриглазное давление, что и определяет его ценность для клинического применения.

Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1968. - 113 с.
2. Нестеров А.П. и др. Внутриглазное давление. - М., 1974.
3. Пурвиньш И.В. и др. // Изв. АН ЛатвССР. - 1975. - № 1.- С. 90-96.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 1-(4-ФЕНИЛ-2-ПИРРОЛИДОН)-АЦЕТАМИДА - КАРФЕДОНА

Л.К.Ряго, А.М.Жарковский, М.О.Майметс,
В.В.Перекалин, Л.Г.Полевой, М.Я.Оттер
Кафедра фармакологии Тартуского университета

Карфедон является фенил-производным пирацетама, который был синтезирован на кафедре органической химии ЛГПИ им.А.И. Герцена под руководством проф. В.В.Перекалина. В первичных опытах карфедон проявил высокую биологическую активность. В результате выяснилось, что этот препарат в широком диапазоне доз (от 6,5 до 100 мг/кг) вызывает у крыс и мышей умеренное двигательное возбуждение, которое достигает максимума через 2 часа после введения и сохраняется в течение 6 часов. Надо отметить, что усиление двигательной активности, вызванное карфедоном, является более длительным, по сравне-

нию с действием фенамина (2,5 мг/кг). При трехнедельном хроническом введении карфедона его стимулирующее действие на моторику не изменялось, что свидетельствует об отсутствии развития толерантности. Далее выяснилось, что карфедон (100-200 мг/кг), подобно дофаминомиметикам, вызывает слабовыраженную стереотипию, понижает содержание метаболитов дофамина (ГВК, ДОФУК) и антагонизирует каталептогенному и седативному действию галоперидола. Однако карфедон не антагонизировал гипотермическому действию нейролептиков. Он также обладал антирезерпиновым действием. Эти данные свидетельствуют о наличии психостимулирующего компонента действия у этого препарата. С помощью теста плавания (температура воды 2^{0} и 25^{0} С) выяснилось, что карфедон выраженно повышают продолжительность плавания животных. При температуре воды 45^{0} С он, подобно фенамину, достоверно понижал продолжительность плавания. В отличие от фенамина карфедон с дозы 50 мг/кг повышал пороги эмоционального реагирования и агрессивности при электроболевом раздражении. При длительном введении этот эффект препарата также не изменялся.

Так как участие ГАМК-ергической системы в процессе возникновения судорожных состояний общеизвестно, а карфедон является циклическим производным ГАМК, мы изучали влияние карфедона на различные судорожные яды. Карфедон оказался эффективным против судорог, вызванных тиосемикарбазидом, коразолом и кофеином, а также при электрошоке. Последние результаты хорошо согласуются с данными других исследователей /1/. Однако этот эффект карфедона часто проявляется лишь в высоких дозах, близких к $ЛД_{25}$. Важным является антигипоксическое действие этого препарата на нескольких моделях гипоксических состояний, которые превосходят таковое пирацетама /2/.

Так как карфедон химически отличается от пирацетама лишь наличием фенильного радикала, нами изучалась также возможная ноотропная активность его. Выяснилось, что карфедон по данным теста УРПИ несколько стимулирует когнитивные процессы у подопытных животных.

Карфедон не связывается ни с $ГАМК_{А}$, ни с $ГАМК_{Б}$ рецеп-

торами /3/. Другими авторами /4/ было показано, что карфедон влияет на активность ГАМК-трансаминазы.

В результате можно заключить, что карфедон обладает психостимулирующим действием, в сочетании с гипотензивным /4/, антигипоксическим, противосудорожным и транквилизирующим эффектами.

Литература

1. Бобков Ю.Г. и др. // Бюлл.экспер.биол. - 1983. - № 4. - С.50-53.
2. Перекалин В.В. и др. // Всесоюзный симпозиум "Химия,фармакология и клиника нейролептиков". - Тарту, 1986. - С. 84-87.
3. Ряго Л.К. Сравнительная фармакологическая характеристика производных гамма-аминомасляной кислоты: Дис. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1983.
4. Тюренков И.Н., Сажин В.А. // Фармакол. и токсикол. - 1986. - Т. 49. - № 6. - С. 31-34.

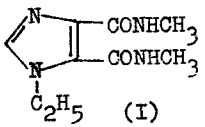
ФАРМАКОЛОГИЯ МЕТАБОЛИТОВ ЭТИМИЗОЛА

Н.С.Сапронов, Л.Б.Пиотровский, Е.И.Ткаченко, И.Я.Александрова, Т.Трновец

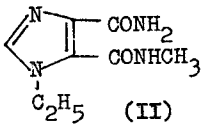
Институт экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

Институт экспериментальной фармакологии Словацкой АН, Братислава, ЧССР

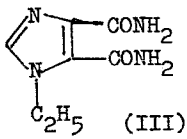
Фармакологические свойства этимизола, нашедшего широкое применение в практической медицине, на сегодняшний день хорошо изучены /2, 3, 4/. Исследования фармакокинетики и метаболизма этимизола - 1-этил-4,5-ди(метилкарбамоил)имидазола (1), проведенные в ИЭМ АМН СССР и ИЭФ САН /5, 8/ показали, что начальные стадии его деградации заключаются в последовательном отщеплении метильных групп от амидных атомов азота:



(I)



(II)



(III).

Структура метаболитов (II)-I-этил-4-карбамоил-5-метилкарбамоилимидазола и (III)- I-этил-4,5-дикарбамоилимидазола была доказана встречным синтезом и спектральными данными. Синтетические образцы соединений II и III по своим параметрам (данные ВЭЖХ, ^{13}C-ЯМР- и масс-спектры) оказались идентичными метаболитам, выделенным из крови и мочи животных /I, 7/.

Задачей настоящей работы явилось сравнительное исследование фармакологической активности соединений I-III.

Острые и хронические эксперименты выполнены на белых крысах-самцах (180-200 г) и кроликах-самцах (3 - 3,5 кг),полученных из питомника "Рапполово". Дыхательные движения и ЭЭГ у кроликов регистрировали одновременно на электроэнцефалографе "Орион" с электродами, предварительно вживленными в сенсомоторную область коры мозга, дорсальный гиппокамп и ретикулярную формацию среднего мозга. Возбудимость структур головного мозга оценивали по порогу и длительности разрядов последействия (РП), вызываемых электростимуляцией дорсального гиппокампа (50 Гц, I мс в течение 5 с). О влиянии препаратов на активность гипофизарно-надпочечниковой системы у крыс судили по содержанию II-оксикортикостероидов (II-ОКС) в плазме периферической крови, определяемому флюорометрическим методом /6/. В хронических опытах оценивали также массу надпочечниковой ткани. Противовоспалительные свойства соединений изучали онкометрическим методом на модели асептического воспаления лапы крыс, вызванного подлатеральной инъекцией каррагенина. О степени воспалительного процесса судили по выраженности отека конечности.

Как показало изучение возбудимости структур мозга, длительность РП после введения соединений II и III в дозах 2-5 мг/кг возрастает в 2-3 раза по сравнению с исходными значениями. В меньших дозах оба соединения эффекта не оказывали. В то же время этимизол вызывал увеличение длительности РП в

2,5 раза уже при введении его в дозе 0,5 мг/кг. Порог РП в ответ на стимуляцию дорсального гиппокампа при введении этимизола или его метаболитов существенно не изменялся.

Внутривенное введение испытуемых соединений сопровождалось дозозависимым увеличением частоты и амплитуды дыхательных движений. Так, при введении II и III в дозах I, 2 и 5 мг/кг дыхание учащалось до 75, I00 и I30 движений в минуту, соответственно, тогда как у контрольных кроликов частота дыхательных движений составляла 50-60 в минуту. Действие соединения III выражено слабее. При введении этимизола в дозах 0,5, I и 2 мг/кг частота дыхательных движений составляла 80, I00 и I40 в минуту, соответственно.

Через час после введения препаратов в дозах 5-I0-20 мг/кг уровень II-ОКС в плазме крови крыс возрастал в зависимости от дозы; при этом эффект метаболитов проявляется слабее по сравнению с этимизолом. При сочетанном двухнедельном введении с дексаметазоном этимизол предотвращал угнетающее действие последнего, повышая содержание II-ОКС в крови до контрольных величин; метаболиты его таким действием не обладали. В то же время все изученные препараты препятствовали атрофии надпочечниковой ткани, наблюдаемой при хроническом введении глюкокортикоида.

При изучении противовоспалительных свойств отмечено, что этимизол препятствует развитию отека и нормализует объем лапы к исходу второго дня. Введение метаболитов сопровождается менее выраженным уменьшением отека, что свидетельствует об их меньшей противовоспалительной активности по сравнению с этимизолом.

Как показало изучение токсичности препаратов, при внутрибрюшинном введении мышам LD_{50} составляет 220 мг/кг для этимизола, 230 мг/кг - для соединения III и 236 мг/кг - для соединения III.

Таким образом, проведенные в сравнительном плане исследования фармакологических свойств этимизола и его метаболитов показали, что последние по изученным параметрам сохраняют однонаправленное с этимизолом действие. Однако при одинаковой токсичности они в значительной степени уступают этимизолу по своей активности.

Литература

1. Александрова И.Я. и др. // Хим.-фарм. ж. - 1986. - № 2. - С. 164-168.
2. Бородкин Ю.С. и др. // Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации: Сб. тр. НИИ фармакологии АМН СССР. - М., 1986. - С. 44-53.
3. Заводская И.С. и др. // Фармакол. и токсикол. - 1982. - № 2. - С. 5-9.
4. Рыженков В.Е., Поскаленко А.Н. // Достижения современной фармакологии. - Л., 1982. - С. 255-268.
5. Трновец Т. и др. // Физиологически активные вещества - медицине. - Ереван, 1982. - С. 287.
6. Усватова И.Я., Панков Ю.А. // Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. - М., 1968. - С. 38-48.
7. Piotrovsky L.B., Alexandrova I.Ya., Soltes L. et al. // European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. - 1986. - Vol. 11. - № 2. - P. 87-89.
8. Soltes L., Bezek S., Trnovec T. et al. // Pharmacology. - 1983. - Vol. 26. - P. 198-204.

ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ КЛАССА ОКСИЛЕННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Г.И.Сидоренко, Т.П.Куртасова, О.Н.Дарашкевич
Белорусский НИИ кардиологии, Минск

Изучали влияние соединений оксиленных полисахаридов при аритмиях, воспроизводимых путем введения $CaCl_2$, $BaCl_2$, аконитина, строфантина, и при острой коронарной недостаточности, вызванной введением адреналина, изопротеренола, питуитрин-изопротеренола, а также окклюзией левой коронарной артерии. Судя по выживаемости животных и данным ЭКГ, введение соединений купировало и предупреждало развитие сердечных аритмий высоких градаций в 50-80% случаев, включая фиб-

рилляцию желудочков, а соединение 8I предупреждало появление ЭКГ признаков острой коронарной недостаточности и достоверно повышало выживаемость животных.

Предварительное введение соединения 8I, по данным ЭКГ, повышало устойчивость миокарда к повреждающему действию патогенных факторов и достоверно уменьшало активность ферментов креатинкиназы и лактатдегидрогеназы сыворотки крови.

Изучение механизма действия соединений окисленных полисахаридов показало, что они тормозят трансмембранный ток ионов кальция и являются комплексонами и ингибиторами фосфолипаз. Сочетание многофункционального эффекта с чрезвычайно низкой токсичностью (при внутривенном введении $LД_{50}$= = I000 - 5000 мг/кг) позволяет считать данный класс соединений весьма перспективным для изыскания кардиотропных и антифибрилляторных средств.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ТРИПТОФАНА НА ИЗОЛИРОВАННЫЕ СЕРДЦА ХОЛОДНОКРОВНЫХ И ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

Г.О.Силениеце, В.К.Рудзит
Латвийский НИИ кардиологии, Рига

В лаборатории биохимии Латвийского научно-исследовательского института кардиологии изучается кинурениновый путь межуточного обмена триптофана у кардиологических больных и параллельно ведутся фармакологические и ультраструктурные исследования ключевого метаболита триптофана - кинуренина и его производных - 3-оксикинуренина, ксантуреновой, 3-оксиантраниловой, хинолиновой и кинуреновой кислот. Опыты проведены на изолированных сердцах холоднокровных (лягушек) и теплокровных (изолированных предсердий крыс) животных. Установлено, что в опытах с изолированными сердцами лягушек кинуренин в концентрации $I0^{-6}$ моль/л в ряде случаев (I4/28) повышает частоту сердечных сокращений на 24 ± II % ($p < 0,00I$), иногда (I0/28) понижает на 26 ± 8 % ($p < 0,00I$), в 4/28 случаях частота сердечных сокращений

не изменялась, в 14% (4/28) наблюдали нарушения ритма сердца в виде отдельных или групповых экстрасистол. При этой концентрации сила сердечных сокращений под влиянием кинуренина в 7/17 экспериментах уменьшалась на 19 ± 5 % ($p < 0,001$), а в остальных случаях практически не менялась. Увеличивая концентрацию кинуренина в питательной жидкости до 10^{-5} моль/л, учащения ритма сердца больше не наблюдается, чаще отмечается замедление - 15/28 и нарушение его ритма - 7/28 (25%). При увеличении концентрации кинуренина до 10^{-4} - 10^{-3} моль/л зачастую встречается выраженная брадикардия до остановки сердца в диастоле на 30-60 с. Сходная картина наблюдается при изучении 3-оксикинуренина, ксантуреновой, 3-оксиантраниловой и хинолиновой кислот на изолированном сердце лягушки. Кинуреновая кислота не влияет на деятельность изолированного сердца и даже играет некоторую защитную роль при токсическом воздействии кинуренина.

В опытах с изолированными предсердиями крыс наблюдаются такие же изменения, как в опытах с изолированными сердцами лягушек.

Наши экспериментальные исследования подтверждают клинические наблюдения. В клинических исследованиях выявлен повышенный уровень кинуренина в сыворотке крови до и после нагрузки триптофаном у больных, страдающих приступами стенокардии покоя, мерцательной аритмией брадикардического типа, слабостью синусового узла, синусовой брадикардией, хронической атриовентрикулярной блокадой, кардиомиопатией (гипертрофической и дилятационной). Причем концентрации кинуренина, выявленные в сыворотке крови у вышеупомянутых больных, соответствуют концентрациям, при которых в опытах на изолированных сердцах наблюдаются явные изменения физиологических параметров деятельности изолированного сердца.

Таким образом, показано, что повышенное накопление кинуренина в крови является патогенетическим фактором повреждения сердца вообще и проводящей системы его, в частности. Это, по-видимому, и есть одна из причин остановки сердца и смерти больного, в организме которого циркулируют кинуренин и его ближайшие производные в увеличенном количестве.

ЦЕРУЛЕИН, АГОНИСТ ХЦК-8 РЕЦЕПТОРОВ, АНТАГОНИЗИРУЕТ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ВЫЗВАННОЙ ДЛИТЕЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ГАЛОПЕРИДОЛА И ПИРЕНПЕРОНА

А.Х.Соосаар, Э.Э.Васар, А.Э.Ланг
Лаборатория психофармакологии НИИОМП
Тартуского университета

Поздняя дискинезия является одним из наиболее тяжелых побочных эффектов длительного нейролептического лечения у больных шизофренией. Появление ее определяется двумя параллельно текущими процессами: развитием гиперчувствительности дофаминовых рецепторов под влиянием нейролептиков и деструктивными изменениями в подкорковых структурах переднего мозга, характерными для некоторых форм шизофрении. Имеются данные, что бензодиазепиновые транквилизаторы эффективно корригируют как гиперчувствительность дофаминовых рецепторов в экспериментах на животных, так и проявления поздней дискинезии у больных шизофренией, вызванные длительным применением нейролептиков. Установлено, что октапептид холецистокинина (ХЦК-8) - это не только сомедиатор дофамина, он находится также в ГАМК-ергических нейронах гиппокампа и коры больших полушарий. В связи с этим целью настоящего исследования было изучить влияние церулеина на гиперчувствительность мезолимбических дофаминовых рецепторов, вызванную длительным введением галоперидола и пиренперона у крыс.

Все опыты проводились на крысах-самцах массой 220-270 г. Галоперидол (0,5 мг/кг в день) и антагонист серотонин$_2$-рецепторов пиренперон (0,5 мг/кг в день) вводились в течение 15 дней. Спустя 72 часа после отмены галоперидола и пиренперона животных разделили на две группы. Одни были использованы для поведенческих исследований, а другие — для радиолигандных опытов. Перед началом поведенческих опытов (спустя 72 часа после отмены длительного введения) крысам вводили подкожно церулеин 40 мкг/кг или физ. раствор. Через 24 часа и 7 дней после введения церулеина определяли основные поведенческие эффекты фенамина (2 мг/кг), непрямого дофаминомиметика, - стереотипию и двигательное возбуждение. В

Таблица I

Влияние длительного введения галоперидола и пиренперона на поведенческие эффекты фенамина, церулеина и на параметры бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов

Длительное введение	Однократное введение	I-й день: Стереотипия в баллах	I-й день: Двигательная активность (число имп. в течение 5 мин)	7-й день: Стереотипия в баллах	7-й день: Двигательная активность (число имп. в течение 5 мин)	^{3}H-пентагастрин $K_д$ (нМ)	^{3}H-пентагастрин $Св_{макс}$ (фмолей/мг белка)	^{3}H-флунитразепам $K_д$ (нМ)	^{3}H-флунитразепам $Св_{макс}$ (фмолей/мг белка)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Физ. раствор	Физ. раствор	0	38±3,6	0	32±3,8				
Физ. раствор	Физ. раствор+фенамин	I,38±0,I2	I06±7,2	I,52±0,I5	II8±8,2	I,07±0,I0	40,2±2,0	2,56±0,20	2930±380
	Церулеин+фенамин	I,I3±0,I4	I05±6,4	I,09±0,I7$^+$	7I±6,9$^+$				
Галоперидол	Физ. раствор+фенамин	I,57±0,I5	I32±8,2	I,53±0,I7	I04±7,9	I,0I±0,I2	33,2±2,5$^+$	3,09±0,25	3280±270$^+$
	Церулеин+фенамин	I,20±0,I3	75±6,3$^+$	I,II±0,20$^+$	54±5,6$^+$				

Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пирен-перон	Физ. раст-вор+ фенамин	I,63±0,I2	I24±6,4	I,50±0,I8	80±5,3	0,87±0,I5	32,0±2,8+	3,00±0,25	2520±250+
	Церу-леин+ фенамин	I,50±0,I5	67±5,5+	I,28±0,20	52±4,2+				

Примечание: + - $p \leqslant 0,05$. $K_д$ - констант диссоциации; $Св_{макс}$ - число мест связывания

опытах радиолигандного связывания устанавливали параметры связывания ^{3}Н-флунитразепама и ^{3}Н-пентагастрина в корковых структурах переднего мозга.

Длительное введение галоперидола (0,5 мг/кг в день) вызывало достоверное понижение числа мест связывания ^{3}Н-пентагастрина и ^{3}Н-флунитразепама в переднем мозге (табл.I). Аналогичным действием обладало длительное введение пиренперона, антагониста серотонин$_{2}$-рецепторов. Длительное введение галоперидола и пиренперона приводило к усилению поведенческих эффектов фенамина. Однократное введение церулеина после длительного введения галоперидола и пиренперона устраняло стимулирующий эффект фенамина.

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное введение галоперидола и пиренперона вызывает понижение плотности бензодиазепиновых и ХЦК-8 рецепторов в кортикальных структурах переднего мозга. Можно полагать, что функциональная недостаточность ГАМК- и ХЦК-8-ергических механизмов является одной из причин развития гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. В пользу этого мнения говорит и тот факт, что однократное введение церулеина, агониста ХЦК-8 рецепторов, устраняет повышенную чувствительность дофаминовых рецепторов, вызванную длительным введением пиренперона и галоперидола в мезолимбических структурах. Эти данные хорошо согласуются с клиническими наблюдениями, что введение церулеина значительным образом уменьшает выраженность поздней дискинезии у больных шизофренией. Следовательно, изыскание новых непептидных высокоаффинных лигандов для ХЦК-8 рецепторов является перспективным и для определения веществ, корригирующих побочные эффекты длительного нейролептического лечения.

ВЛИЯНИЕ КАРФЕДОНА НА ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

О.Х.Тоомла, Л.Ю.Тоомаспоэг
Лаборатория психофармакологии НИИОМП
Тартуского университета

Иммунная система играет важную роль в сохранении гомеостаза организма. Поэтому необходимым является изучение влияния длительно применяющихся лекарственных препаратов на иммунные реакции еще на уровне доклинического фармакологического исследования.

Целью данной работы было иммунофармакологическое изучение нового психотропного препарата карфедона на специфические иммунные реакции организма. На первом этапе работы изучалось влияние карфедона на интенсивность выработки антител в ответ на введение антигена. В качестве антигена использовали эритроциты барана. Исследования проводили на кроликах обоего пола весом 2,7 - 5,0 кг. Кролики были разделены на группы по 3 животных в каждой. Вводимые дозы карфедона: 25 и 75 мг/кг два раза в сутки внутрибрюшинно. Контрольным кроликам вводили физиологический раствор два раза в сутки. Все группы животных иммунизировали эритроцитами барана: 0,5 мл 25 %-ной суспензии эритроцитов вводили в краевую вену уха через день, всего 5 раз. Введение карфедона начинали за 5 дней до начала иммунизации и заканчивали по окончании ее. Для оценки интенсивности синтеза антител против эритроцитов барана из краевой вены уха кролика брали по I мл крови без антикоагулянта на 9, I4 и I8 день, считая с начала иммунизации. Для выявления антител против эритроцитов барана в сыворотке крови животных использовали реакцию агглютинации в солевой среде по общепринятой методике.

В результате исследования выяснилось, что карфедон стимулирует выработку антител в ответ на введение антигена. Титры антител при дозе 25 мг/кг карфедона на 9, I4 и I8 день исследования - I:874, I:I707 и I:I024; при дозе 75 мг/кг - I:593, I:2048 и I:853 и в контрольной группе - I:394, I:5I2 и I:I7I, соответственно.

На втором этапе работы изучали влияние карфедона на раз-

витие анафилактического шока. Исследования проводили на кроликах обоего пола весом 2,5 - 4,6 кг. Животные были разделены на две группы по 3 в каждой. Кролики первой группы получали карфедон в течение 26 дней в дозе 50 мг/кг в сутки, а второй (контрольные) - физиологический раствор. Всех кроликов сенсибилизировали подкожным введением 0,3 мл баранной сыворотки. На следующий день инъекцию сыворотки повторяли. Через 20 дней производили инъекцию разрешающей дозы этой же сыворотки в количестве 2 мл в краевую вену уха.

Результаты исследования показали, что интенсивность анафилактического шока у кроликов, получавших 50 мг/кг в сутки карфедона, такая же, как и в контрольной группе.

Исследовали и возможное аллергизирующее действие карфедона по методике вызывания феномена Артюса-Сахарова в опытах на кроликах. Было выяснено, что у сенсибилизированных сывороткой крови барана животных подкожные инъекции карфедона не вызывали усиления местной воспалительной реакции. Также не отмечали аллергической реакции у кроликов, получавших только инъекции карфедона.

Таким образом, результаты данной работы показывают, что карфедон обладает иммуностимулирующими свойствами, но в то же время он не способствует развитию гиперчувствительности немедленного типа и не изменяет аллергической-воспалительной реакции кожи, вызванной введением чужеродного белка.

ВЛИЯНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНЫХ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПОВЕДЕНИЕ И СВЯЗЫВАНИЕ ^{3}Н-СПИПЕРОНА С МЕМБРАНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

К.З.Черешка, А.М.Жарковский
Кафедра фармакологии Тартуского университета

В настоящее время дофаминовые (ДА) рецепторы на основании их связи с аденилатциклазой делятся на два основных подтипа $Д_I$ и $Д_2$. Большинству дофаминоблокаторов и дофаминомиметиков присущи поведенческие эффекты путем влияния на $Д_2$ рецепторы, не связанные с аденилатциклазой. Роль $Д_I$

рецепторов, связанных с аденилатциклазой, остается неясной. В последние годы появились вещества с избирательным действием на $Д_I$ и $Д_2$ рецепторы, что позволяет уточнить функциональное значение этих рецепторов в реализации поведенческих эффектов агонистов и антагонистов ДА рецепторов.

Смешанный антагонист ДА рецепторов галоперидол вызывал у животных характерное торможение моторики и каталепсию. Таким же действием обладал антагонист $Д_I$ рецепторов SCH 23390. Его каталептогенный эффект наблюдался уже в дозе 0,005 мг/кг, однако, продолжительность каталепсии была меньше по сравнению с галоперидолом. Под влиянием сульпирида происходило угнетение спонтанной двигательной активности животных, но не отмечалось каталепсии. Смешанный агонист ДА рецепторов апоморфин в малых дозах (0,05 - 0,I мг/кг) вызывал угнетение спонтанной двигательной активности, зевание, а в больших дозах (0,3 - I,0 мг/кг) - характерную стереотипию (крысы) и синдром вертикализации (мыши). В отличие от апоморфина избирательный агонист $Д_2$ рецепторов Ly I7I555 во всем диапазоне доз угнетал лишь двигательную активность и зевательные движения у крыс. Агонист $Д_I$ рецепторов SKF 38393 также не вызывал характерного стереотипного поведения у крыс. После его введения в дозах I-20 мг/кг отмечалось некоторое возбуждение и эпизоды грумминга. Совместное введение SKF 38393 (I0 мг/кг) и Ly I7I555 (I мг/кг) провоцировало эмоциональное возбуждение у крыс с эпизодами стереотипии.

Как показали опыты связывания ^{3}H-спиперона ин витро, избирательные антагонисты и агонисты ДА рецепторов проявляли низкую аффинность к $Д_2$ рецепторам (табл. I). В опытах ин виво смешанный агонист ДА рецепторов галоперидол и антагонист $Д_I$ рецепторов SCH 23390 вытесняли ^{3}H-спиперон из мест связывания в стриатуме и коре мозга мышей. Однако этот эффект наблюдался в дозах, больших, чем те, которые необходимы для появления каталепсии. Угнетающее влияние на связывание ^{3}H-спиперона ин виво оказывал смешанный агонист ДА рецепторов апоморфин, в то время как избирательные агонисты $Д_I$ и $Д_2$ рецепторов на него не влияли во всем диапазоне исследуемых доз (табл. 2).

Таким образом, изучение избирательно действующих веществ на $Д_I$ и $Д_2$ рецепторы в сравнении со смешанными антагонистами и агонистами галоперидолом и апоморфином выявило ряд противоречий. Во-первых, избирательный агонист $Д_I$ рецеп-

торов SCH 23390 вызывает каталептогенный эффект, который до сих пор считается результатом блокады $Д_2$ рецепторов. Можно предположить, что эффекты SCH 23390 связаны с его влиянием на $Д_2$ рецепторы, тем более, что в опытах ин виво он вытесняет ^{3}Н-спиперон из мест связывания. Против такого предположения говорит тот факт, что дозы SCH 23390, вызывающие каталепсию, намного ниже тех, которые влияют на связывание ^{3}Н-спиперона ин виво. Кроме того, в биохимических опытах установлено, что SCH 23390 не усиливает высвобождения ацетилхолина, относительно слабо влияет на поведенческие эффекты стимуляторов $Д_2$ рецепторов. Во-вторых, избирательные агонисты ДА рецепторов не вызывают характерных признаков стереотипного поведения, свойственных апоморфину. Одновременно Ly 171555 и SKF 38393 практически не влияют на связывание ^{3}Н-спиперона. Возможно, низкая эффективность агониста $Д_2$ рецепторов связана с физико-химическими особенностями, в частности, низкой липофильностью соединения. Вместе с тем Ly 171555 вызывал поведенческие эффекты, свойственные малым дозам апоморфина. По современным представлениям, малые дозы апоморфина избирательно воздействуют на пресинаптические рецепторы или на особую популяцию ДА рецепторов, отличных от $Д_2$ типа. Однако многочисленные данные биохимических опытов свидетельствуют об избирательном действии Ly 171555 на $Д_2$ рецепторы. Таким образом, полученные результаты наводят на мысль, что поведенческие эффекты смешанных агонистов и антагонистов не могут, по-видимому, быть объяснены их избирательным влиянием на отдельные подтипы ДА рецепторов. Вероятно, необходимо участие обоих типов $Д_1$ и $Д_2$ рецепторов в реализации поведенческих эффектов агонистов и антагонистов, однако, какова доля и характер этого участия, неясно.

Таблица I

Влияние веществ на связывание ^{3}Н-спиперона (0,2 нМ) в опытах ин витро

Вещество	IC_{50} (мкМ)	
	стриатум	кора
Галоперидол	0,005	0,48
SCH 23390	1,5	1,3

(-)Сульпирид	0,82	-
Ly 171555	32	625
Апоморфин	2,7	4,1
SKF 38393	74	37

Таблица 2

Влияние агонистов и антагонистов дофаминовых рецепторов на связывание ^{3}H-спиперона (5 мг/кг з/бр) в опытах ин виво. ж - $P < 0,05$, жж - $P < 0,01$.

Вещество, доза мг/кг, п.к.	Специфическое связывание ^{3}H-спиперона ин виво в % к контролю	
	стриатум	кора
Контроль: физ.р-р	100 ± 11	100 ± 14
Галоперидол 1,0	26 ± 9жж	82 ± 16
SCH 23390 0,05	122 ± 17	155 ± 21
5,0	42 ± 12жж	123 ± 34
(-)Сульпирид 100,0	89 ± 11	106 ± 16
Апоморфин 2,0	27 ± 8жж	24 ± 10жж
Ly 171555 0,25	109 ± 10	148 ± 36
10,0	102 ± 18	124 ± 0,1
SKF 38393 10,0	63 ± 10	98 ± 12
20,0	86 ± 11	97 ± 23

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

А.С.Шаврин, А.М.Жарковский
Кафедра фармакологии Тартуского университета

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что транквилизаторы бензодиазепинового ряда оказывают свое действие путем усиления ГАМК-ергической передачи импульсов в ЦНС /2, 4, 6/. Структурной основой ГАМК-ергического компонента механизма действия бензодиазепинов является т.н. ГАМК-бензодиазепин-барбитуратный (ГББ) комплекс, связанный с хлорионофором /4, 5/.

В опытах радиолигандного связывания показано, что ГАМК повышает связывание бензодиазепинов и, наоборот, бензодиазепины увеличивают связывание ГАМК /I, 4/. Однако если усиление ГАМК-ергической передачи импульсов в ЦНС имеет значение в развитии поведенческих эффектов бензодиазепинов, то естественно предположить, что ГАМК-миметики будут оказывать бензодиазепин-подобное действие или потенцировать поведенческие эффекты последних.

Поэтому целью настоящей работы было проанализировать влияние ГАМК-миметиков, мусцимола и его аналога 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3-ола (ТГИП), отдельно или в комбинации с диазепамом на поведение в тестах, широко используемых для оценки бензодиазепиноподобной активности.

Опыты были проведены на мышах-самцах. Изучалось действие веществ на ориентировочную реакцию и двигательную активность (тест вращающегося стержня), на поведение животных в тесте конфликтной ситуации, экспериментальные судороги, вызванные коразолом, бикукуллином и максимальным электрошоком.

Как показали результаты опытов, мусцимол и ТГИП угнетали ориентировочную реакцию и снимали мышечный тонус, но не оказывали влияния на поведение мышей в условиях конфликтной ситуации.

Таблица I

Влияние мусцимола, ТГИП и их комбинации с диазепамом на поведение мышей в условиях конфликтной ситуации.
* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ (Манн-Уитни У-тест)

Вещество, доза мг/кг		Число взятий воды за 2,5 мин	
		-диазепам	+диазепам (2,5 мг/кг в/бр)
Контроль:	физ.р-р	4,0 ± 0,6	14,8 ± 2,2**
Мусцимол	0,5	3,3 ± 0,8	11,1 ± 2,1
ТГИП	0,5	4,2 ± 0,8	6,8 ± 1,8*
	1,0	3,8 ± 1,0	5,8 ± 0,8**
	2,5	4,0 ± 1,0	2,0 ± 0,4**
	5,0	3,4 ± 1,2	2,0 ± 0,5**

Таблица 2

Противосудорожная активность диазепама в отсутствии и присутствии ТГИП (5 мг/кг). Представлены $ЕД_{50}$ (мг/кг) границы доверительного интервала диазепама * $P < 0,05$

Судорожный агент	$ЕД_{50}$ (мг/кг) -ТГИП	+ТГИП
Коразол (100 мг/кг)	0,39 (0,246 ÷ 0,64)	0,81* (0,61 ÷ 1,06)
Бикукуллин (2,5 мг/кг)	1,16 (0,75 ÷ 1,80)	1,17 (0,62 ÷ 2,21)
Макс.электрошок	4,07 (3,04 ÷ 5,45)	4,30 (2,99 ÷ 6,19)

При повышении дозы ТГИП (10 - 20 мг/кг) и мусцимол (1 мг/кг) вызывали у животных атаксию. Хотя диазепам в дозах 1 - 2,5 мг/кг существенно не влиял на ориентировочную реакцию и мышечный тонус, при совместном введении с ГАМК-миметиками он вызывал значительное угнетение ориентировочной реакции и потерю мышечного тонуса. Напротив, в тесте конфликтной ситуации ТГИП и мусцимол антагонизировали транквилизирующему эффекту диазепама (табл. 1). ТГИП в дозах 1-2 мг/кг слегка усиливал судороги, вызванные малой дозой коразола (45 мг/кг), но не влиял на те, которые вызваны его высокими дозами (100 мг/кг) и лишь слегка уменьшал судороги, вызванные бикукуллином. ТГИП антагонизировал противосудорожному эффекту диазепама в отношении коразоловых судорог, но не влиял на противосудорожный эффект диазепама на судороги, вызванные бикукуллином и электрошоком (табл. 2).

Результаты полученных опытов свидетельствуют о том, что агонисты рецепторов ГАМК потенцируют лишь седативный и миорелаксирующий эффекты диазепама. Однако в тестах, характеризующих более транквилизирующую и антикоразоловую активность, ГАМК-миметики антагонизировали эффектам диазепама.

Для объяснения такого антагонизма можно выдвинуть две гипотезы. Во-первых, не исключено, что мусцимол и ТГИП воз-

действуют на другие медиаторные системы и тем самым антагонизируют эффектам диазепама. Так, у этих веществ обнаружено холиномиметическое действие /3/. С другой стороны, есть основание предполагать, что вещества воздействуют на ГАМК-рецепторы, не связанные с бензодиазепиновыми рецепторами. Не исключено, что активация этой популяции ГАМК рецепторов может приводить к ослаблению эффектов бензодиазепинов. По-видимому, поиск средств, обладающих транквилизирующим действием, среди агонистов $ГАМК_A$ рецепторов нельзя считать перспективным.

Литература

1. Жарковский А.М. // Бюлл.экспер.биол. - 1986. - № 9. - С. 298-301.
2. Costa E. // Life Sci. - 1975. - V. 17. - P. 167-186.
3. Ferkany J.W., Enna S.J.//Life Sci.- 1980.- V.27.- P. 143--149.
4. Tallman J.E., Thomas J.W., Gallager D.W.//Nature.- 1978.- V.274.- P. 383-385.
5. Ticku M.K.// Neuropharmacol. - 1983. - V.22, № 12B. - P. 1459-1470.
6. Zakusov V., Ostrovskaja R.H., Kozhekkin S.N. et. al. // Arch. int. Pharmacodyn. - 1977.- V.229. -P. 313-326.

МНЕСТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНАЛОГОВ ДЕЛЬТА-ПЕПТИДА СНА У КРЫС

П.Д.Шабанов, В.Н.Калихевич
Институт экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

Открытие эндогенных олигопептидов, модулирующих высшие функции мозга, стимулировало изучение различных аспектов их психотропного действия. В качестве примера можно привести детальное исследование пептидов нейрогипофиза (вазопрессин, окситоцин), начатое еще в 1966 г. в Утрехтском университете (Голландия) под руководством Д. де Вида. Среди недавно от-

крытых эндогенных пептидов выделяется нонапептид дельта-сна (Delta-EEG-sleep inducing peptide), названный так в связи с его способностью вызывать дельта-активность на электроэнцефалограмме. DSIP обладает довольно широким и разнообразным спектром фармакологической активности (гипногенное, антистрессорное, анксиолитическое действие, способность купировать абстинентный синдром и т.д.). В настоящей работе исследовано влияние DSIP и двух его аналогов на формирование условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и нарушения памяти, обусловленные различными повреждающими агентами.

Методы исследования. Опыты выполнены на 265 крысах самцах Вистар массой 180-200 г. УРПИ вырабатывали на основе однократного электроболевого подкрепления /2/. DSIP и его аналоги D-Phe^1-DSIP и D-Ala^2-DSIP (1 мг/кг) вводили внутрибрюшинно непосредственно после выработки УРПИ. Амнезию УРПИ вызывали с помощью введения скополамина (1 мг/кг за 0,5 часа до обучения), актиномицина Д (250 мкг/кг за 1 час до обучения) или нанесения электроконвульсивного шока (20 мА, 500 мсек, корнеально) сразу же после выработки. В качестве эталонных препаратов применяли Arg^8-вазопрессин и Lys^8-вазопрессин (Sigma, США). Сохранение реакции оценивали через 24 часа. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. DSIP = Lys^8-вазопрессин > D-Phe^1-DSIP > Arg^8-вазопрессин (вещества расположены в порядке убывающей активности) облегчали формирование УРПИ у крыс (табл. 1). При этом D-Ala^2-DSIP оказался неэффективным. После введения М-холинолитика скополамина лишь DSIP и D-Phe^1-DSIP способствовали сохранению УРПИ. Сходное действие отмечено у DSIP и на электрошоковой модели амнезии (табл. 2). В условиях угнетения биосинтеза РНК актиномицином Д антиамнестических эффектов не найдено для всех исследованных пептидов.

Таким образом, DSIP и его аналог D-Phe^1-DSIP стимулируют выработку УРПИ и оказывают выраженное антиамнестическое действие. Это в полной мере соответствует данным /4/, в которых показано развитие амнезии при нарушении структуры сна у животных и человека. В этих условиях введение DSIP

Таблица I

Влияние аналогов DSIP и вазопрессина на формирование УРПИ при тестировании через 24 часа после обучения крыс

Показатели / Вещество, доза (мг/кг)	Процент крыс, не зашедших в темную камеру	Латентный период захождения в темную камеру (с)	Суммарное время пребывания в освещенной камере (с)	Число захождений в темную камеру
Контроль	24± 8	58± 8	7I± 8	0,9±0,I
DSIP (I мг/кг)	70±I5**	I29±I9**	I29±I9**	0,3±0,I**
D-Phe[1]-DSIP (I мг/кг)	50±I7*	I04±I9*	I04±I9*	0,5±0,I*
D-Ala[2]-DSIP (I мг/кг)	40±I6	87±I9	88±I9	0,7±0,2
Arg[8]-вазопрессин (0,I мг/кг)	33±I7	7I±2I	7I±2I	0,6±0,I*
Lys[8]-вазопрессин (0,I мг/кг)	60±I6*	I26±I8**	I26±I8**	0,4±0,I*

*$P < 0,05$; **$P < 0,0I$.

Таблица 2

Влияние аналогов DSIP и вазопрессина на нарушения сохранения УРПИ у крыс

Показатели / Вещество	Процент крыс без амнезии УРПИ после		
	Введения скополамина	Введения актиномицина Д	Электроконвульсивного шока
Контроль	I5 ± 8	25 ± I0	46 ± 9
DSIP	50 ± I7*	22 ± I4	83 ± I7*
D-Phe[1]-DSIP	40 ± I6*	50 ± I7	-
D-Ala[2]-DSIP	30 ± I5	II ± II	-
Arg[8]-вазопрессин	I0 ± I0	50 ± I7	44 ± I8

восстанавливает нормальный сон, улучшает физическую и умственную работоспособность, оказывает противострессорное действие /3/. Полученные нами данные подтверждают концепцию /I/

о важности чередования фаз (структуры) сна для процесса консолидации следа памяти. Следует отметить, что DSIP не уступал по силе стимулирующего память действия такому известному нейропептиду, как вазопрессин. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения психотропных свойств данной группы олигопептидов.

Литература

1. Грановская Р.М. // Восприятие и память. - М., 1974. - 361 с.
2. Любимов Б.И. // Фармакол. и токсикол. - 1965. - Т. 28. - № 4. - С. 399-402.
3. Петков В. // Медико-биологическая информация. - София, 1984, - № 5. - С. 6-12.
4. Jouvet M. // Physiol. Rev. - 1967. - Vol. 47. - № 2. - P. 117-177.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬМОДУЛИНА

И.Юрявичюс, Г.Н.Хмель-Дунай, Д.Заблоцкайте
НИИ физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы им. З.Янушкявичюса, Каунас

Значительную роль в регуляции сокращений сердечной мышцы играют ионы кальция. Внутриклеточная концентрация ионов кальция в основном регулируется саркоплазматическим ретикулумом и сарколеммой, имеющей три кальций-транспортирующие системы: кальциевые каналы, натрий-кальциевую обменную систему и Ca^{2+}-АТФазу /1, 2/. В регуляции внутриклеточной концентрации кальция существуют обратные связи - активность кальций-транспортирующих систем зависит от концентрации ионов кальция в цитоплазме. Образование таких обратных связей осуществляется, возможно, благодаря формированию кальций-кальмодулинового комплекса /3, 4/.

При определении роли кальмодулина в физиологических

процессах используются вещества, которые, связываясь с кальмодулином, подавляют его активность или препятствуют активации кальмодулин-зависимых ферментов. Эти вещества, так называемые ингибиторы кальмодулина, принадлежат к разным группам фармакологически активных агентов /5/.

В настоящей работе исследовали действие наиболее активного ингибитора кальмодулина - кальмидозолиума - и одного из производных фенотиазина - хлорпромазина - на силу сокращения предсердия лягушки.

Влияние хлорпромазина на силу сокращения было исследовано в диапазоне концентраций от 10^{-7}М до 10^{-4}М, кальмидозолиума - от 10^{-7}М до 10^{-5}М. Предсердные полоски перфузировали раствором, содержащим исследуемые вещества, концентрации которых увеличивали последовательно десятикратно, время воздействия - по 30 минут.

Хлорпромазин и кальмидозолиум в концентрациях 10^{-7}М - - 10^{-5}М вызывали положительный инотропный эффект. Максимальное увеличение силы сокращения наблюдалось при концентрации веществ 10^{-5}М, в среднем оно составляло 47% и 15% по сравнению с исходной величиной для хлорпромазина и кальмидозолиума, соответственно. Хлорпромазин в концентрации 10^{-4} М вызывал уменьшение силы сокращения.

Положительное инотропное влияние хлорпромазина и кальмидозолиума может быть вызвано ингибированием таких кальмодулин-зависимых систем, как кальциевый насос сарколеммы, фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов. Однако существует и другая возможность возникновения положительного инотропного эффекта. Такие вещества, как хлорпромазин, способствуя выделению эндогенных катехоламинов /6/, могут активировать β-адренорецепторы. Для проверки этого предположения было исследовано действие хлорпромазина и кальмидозолиума на предсердные полоски, перфузируемые раствором, содержащим 10^{-6}М пропранолола (обзидана). Оказалось, что хлорпромазин в условиях блокирования β-адренорецепторов вызывает незначительное увеличение силы сокращения (в среднем на 7%). Положительное инотропное действие кальмидозолиума на фоне пропранолола не только не уменьшалось, а даже увеличивалось и составило 50%.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что

ингибиторы кальмодулина - кальмидозолиум и хлорпромазин - проявляют инотропное положительное действие. Однако механизмы действия этих веществ разные. Хлорпромазин увеличивает силу сокращения миокарда, по-видимому, через выброс эндогенных катехоламинов из нервных окончаний. Положительное инотропное действие кальмидозолиума может быть обусловлено ингибированием кальмодулин-зависимых процессов (кальциевого насоса сарколеммы и фосфодиэстеразы).

Литература

1. Chapman R.A. // Amer. J. Physiol. - 1983. - Vol. 245. - P. H535-H552.
2. Carafoli E. // Abh. Akad. Wiss. DDR. Abt. Math. Naturwiss. Techn. - 1984. - Vol. 1. - P. 87-93.
3. Lemers J.M.J. // J. Gen. Physiol. Biophys. - 1985. - Vol. 4. - P. 143-154.
4. Pifl Ch., Plank B., Wyskovsky W., Bertel O., Hellmann G., Suko J. // Biochim. Biophys. Acta. - 1984. - Vol.773. - P. 197-206.
5. Weiss B., Prozialeck W.C., Wallace Th. // Biochem.Pharmacol. - 1982. - Vol. 31. - P. 2217-2226.
6. Seeman Ph. // Pharmacol. Rev. - 1972. - Vol. 24. - P. 583-655.

III. КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В.Э.Васар, Л.С.Мехилане
Кафедра психиатрии Тартуского университета

В настоящей работе изучены особенности психотропного действия и терапевтическая эффективность аминалона, пирацетама, фенибута и диазепама в лечении больных депрессивным (49 чел.), неврастеническим (51) и ипохондрическим неврозом (45). Монокурс лечения аминалоном проведен у 35 больных (1,5 - 2,5 г в сутки), пирацетамом у 38 (2,4 г), фенибутом у 38 (0,75 - 1,5 г) и диазепамом у 34 больных (10-15 мг).

Продолжительность лечения - от 2 недель до 2 месяцев. При оценке психотропной активности исследуемых препаратов применялись клинические шкалы (шкала АМП, Тартуская шкала неврозов, индивидуальная карта № 1, разработанная Фармкомитетом Минздрава СССР). При применении пирацетама и фенибута у больных наблюдались улучшение внимания и памяти, психофизического тонуса, исчезновение физической и психической усталости. Субъективно они отмечали повышение волевой активности, стремление к деятельности, повышение темпа ассоциаций. Вместе с тем исчезали неприятные ощущения в области головы, головокружение, часто и головные боли. Стабилизировалась вегетативная лабильность, наблюдалось улучшение сна и аппетита. Аминалон по эффективности значительно уступал пирацетаму и фенибуту (табл. 1).

В отличие от аминалона и пирацетама, фенибут обладает и транквилизирующим эффектом. При этом характерно, что транквилизирующее действие фенибута не проявлялось во всех случаях тревоги и страха, как это характерно для диазепама.

Транквилизирующее действие фенибута было выраженным, если тревога и страх являлись следствием астении и утомления. В этих случаях вместе с ноотропным проявлялось и транквилизирующее действие фенибута. Диазепам у этих же больных также эффективно снимал тревогу и страх, но вместе с тем усугублял первичное астеническое состояние. Таким образом, можно заключить, что транквилизирующее действие фенибута является патогенетическим, зависящим от происхождения тревоги и страха. Известно, что фактор гипоксии имеет существенное значение в генезе как физического, так и умственного утомления, что сопровождается накоплением лактата и пирувата в крови.

Таблица I

Сравнительная эффективность аминалона, пирацетама и фенибута у больных неврозами: +++ выраженная или полная редукция синдрома, ++ значительное улучшение состояния, + незначительное улучшение состояния

Депрессивный невроз	Аминалон	Пирацетам	Фенибут
(300.4)			
депрессивный синдром	+	+	+
астено-депрессивный синдром	+	++	++
Неврастения (300.5)			
астенический синдром	++	+++	+++
фобически-астенический синдром	+	++	+++
депрессивно-астенический синдром	+	++	+++
Ипохондрический невроз			
(300.7)			
ипохондрический синдром	+	+	+
астено-ипохондрический синдром	+	+	+
ипохондрически-астенический синдром	++	++	++

На основе клинических данных можно заключить, что ноотропная активность фенибута проявляется значительно быстрее, чем пирацетама, и в целом его действие превышает действие последнего. Исходя из характера действия фенибута и пирацетама, пирацетам можно условно назвать ноотропом с сопут-

ствующим стимулирующим эффектом (нооаналептикотропным), фенибут - ноотропом, сочетающимся со слабым транквилизирующим, седативным и эугипнотическим (ноолептикотропным) действием.

Таблица 2

Действие аминалона, пирацетама, фенибута на отдельные симптомы у больных неврозами: +++ выраженная или полная редукция симптома, ++ значительное улучшение состояния, + сомнительное улучшение, (-) возможно ухудшение симптома

Симптомы	Аминалон	Пирацетам	Фенибут
Гиперэстезия	(-)	(-)	+
Раздражительность	(-)	(-)	++
Эмоциональная лабильность	0	+	++
Тревога, страх	0	+	++
Фобические и навязчивые расстройства	+	++	+++
Сонливость, вялость	++	+++	+++
Снижение побуждений	++	+++	+++
Снижение интересов	++	+++	+++
Повышенная утомляемость	++	+++	+++
Нарушения сна	(-)	(-)	++
Головные боли	+	++	++
Снижение аппетита	+	++	+++

СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ АМИЗИЛОМ И ПИРАЗИДОЛОМ НА КЛИНИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ И КОРТИКАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ДЕПРЕССИВНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Х.Я.Вяре, Л.А.Вяре
Кафедра психиатрии Тартуского университета

В психиатрии холиноблокатор амизил применяется в основном в качестве транквилизатора и рекомендуется при неглубоких невротических депрессиях, однако дифференцированные показания к его применению отсутствуют. В связи с этим ис-

следовали действие амизила (А) в сравнении с действием антидепрессанта пиразидола (П) у больных с реактивными, невротическими и климактерическими депрессивными состояниями.

Нами были проведены курсы лечения А в течение двух недель (суточная доза 8 мг) с последующим курсом лечения П такой же продолжительности (суточная доза 150 мг) у 21 стационарного больного. Возраст больных составлял от 29 до 47 лет. До лечения, в конце лечения А и после лечения П определялись изменения клинической симтоматики при помощи шкалы Гамильтона и кортикальных функций по методике, применяемой на кафедре психиатрии ТГУ. В сыворотке крови в тех же интервалах определялись некоторые биохимические показатели трансферазы (АлАТ, АсАТ), колестерин, В-липопротеиды, а электролиты (калий и натрий) - в сыворотке крови и в эритроцитах. Полученные данные обрабатывались при помощи т-теста.

Под влиянием курса лечения А достоверно ($p < 0,05$) уменьшались следующие показатели шкалы Гамильтона в баллах: психическая тревожность (от 2,9 ± 0,30 до 1,4 ± 0,05), расстройства сна и преждевременное пробуждение (от 1,5 ± 0,05 до 0,4 ± 0,05), расстройства засыпания (от 1,8 ± 0,06 до 0,8 ± 0,04) и волевой активности (от 2,0 ± 0,04 до 1,1 ± ± 0,03). Этот курс лечения вызывал и редукцию депрессивного настроения (от 2,9 ± 0,30 до 1,5 ± 0,05), но изменения оказались статистически несущественными.

Последующий курс лечения П вызывал достоверное уменьшение депрессивного настроения по сравнению как с исходным состоянием (от 2,9 ± 0,20 до 0,4 ± 0,11), так и с эффектом курса лечения А (от 1,5 ± 0,05 до 0,4 ± 0,11), заторможенности (соответственно от 1,1 ± 0,07 до 0 и от 0,5 ± 0,05 до 0), ажитации (соответственно от 0,8 ± 0,06 до 0 и от 0,3 ± ± 0,04 до 0). Под влиянием курса П продолжалось достоверное уменьшение тревожности, расстройств сна и улучшение волевой активности.

Под влиянием курса А функции запоминания и ассоциаций существенно не изменялись, но время проведения корректурного теста достоверно улучшалось (от 23,56 ± 0,69 до 19,51 ± ± 0,350), что указывает на улучшение функции внимания. Курс

лечения П вызывал тенденцию к улучшению кортикальных функций, но эти изменения оказались недостоверными.

У депрессивных больных наблюдалось увеличение по сравнению с нормой активности АлАТ (285 ± 14,7), АсАТ (195 ± ± 7,1), содержания липопротеидов (58 ± 1,4) и холестерина (6,52 ± 0,08) в сыворотке крови, которые под влиянием курса А достоверно нормализовались (соответственно до 108 ± 7,8, 104 ± 3,2, 48 ± 1,3, 5,65 ± 0,07), однако курс П снова вызывал достоверное ухудшение тех биохимических показателей, которые нормализировались под влиянием курса А. Нами установлено, что соотношение концентрации калия в эритроцитах и его содержания в сыворотке у депрессивных больных было понижено (17,4 ± 5,5) по сравнению с практически здоровыми (21,1 ± 6,9) - отклонение, достоверно нормализовавшееся (20,9 ± 6,7) под влиянием курса А. Учитывая роль калия в нейромедиаторных процессах, в частности в синтезе ацетилхолина, возможна его связь с патогенезом депрессий. Из приведенных данных видно, что применение холиноблокатора А оказывает нормализирующее действие на нарушенные ионное равновесие и функции печени - эффект, который отсутствует у тетрациклического антидепрессанта П.

Согласно нашим данным, премедикация амизилом в комплексе антидепрессивного лечения у невротических больных имеет преимущества из-за улучшения нарушенных биохимических сдвигов. Действие А проявляется в уменьшении психической тревожности, расстройств сна и улучшении волевой активности, но для устранения депрессивной симптоматики применяемый курс А оказался малоэффективным. Антидепрессант пиразидол обладает более широким спектром действия, вызывая кроме того и устранение депрессивного настроения, заторможенности и ажитации.

Наблюдаемые биохимические отклонения нуждаются в дальнейшем изучении с целью уточнения их возможных взаимосвязей с патогенетическими механизмами депрессии.

ПРАЗОЗИН И ПРОПРАНОЛОЛ - ВЛИЯНИЕ НА ПСИХИЧЕСКУЮ И СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

Б.И.Донников, С.Н.Анхимюк, Н.В.Малышева, А.П.Скутелис
Латвийский НИИ кардиологии, Рига
НИИ профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, Москва

Обследовано 134 больных - мужчин, с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии (ГБ), которые были рандомизированы в группы непрерывной контролируемой терапии празозином (пратсиол пр-ва фирмы "Орион", Финляндия) в дозах 2 - 20 мг в сутки, пропранололом в дозах 80-160 мг в сутки, гипотиазидом в дозах 50-100 мг в сутки, - и контрольная группа, где больные в течение года не получали регулярной гипотензивной терапии.

При помощи клинической шкалы для оценки психического состояния больных гипертонической болезнью (Зайцев В.П.), теста MMPI (Березин Ф.Б. и соавт.), векторной шкалы оценки половой конституции мужчин (Васильченко Г.С.), шкалы "Сексуальная формула мужская" (Васильченко Г.С.) оценивали динамику психического состояния и сексуальной функции на протяжении года терапии.

Изменения психического статуса и половой функции в группах больных, получивших гипотиазид, и в контрольной не носили характера, отличавшегося от таковых во время контрольного плацебопериода. Однако в группе терапии гипотиазидом через год наблюдения обнаружили достоверное снижение степени выраженности неврастенического синдрома, что коррелировало с достижением у этих больных гипотензивного эффекта. На фоне года монотерапии празозином нами установлены выраженное и достоверное снижение степени выраженности невротических синдромов, проявлявшиеся в редукции тревожных, астенических и депрессивных радикалов, повышении уровня активности и энергичности, не связанных с достижением гипотензивного эффекта. В этой группе больных динамика суммарных показателей половой функции не отличалась от таковых во время плацебопериода, однако через год произошли достовер-

ные изменения двух парциальных показателей: повышение половой предприимчивости и увеличение времени полового акта в терапевтически благоприятных пределах, что также не коррелировало с гипотензивным эффектом. При лечении пропранололом на протяжении года наблюдения установлены достоверные изменения психического статуса в виде углубления и развития астенических и депрессивных расстройств, которые не коррелировали с достижением гипотензивного эффекта. Суммарные показатели половой функции в этой группе больных достоверно и выраженно снизились, вне зависимости от сексуальной конституции и гипотензивного эффекта.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что празозин и пропранолол обладают самостоятельным действием на центральную нервную систему и проявления сексуальной функции у больных ГБ П. Активирующее действие празозина, по-видимому, объясняется не только его вазодилатирующим эффектом, но и возможной блокадой активности центральных ингибиторных нейронов. Депрессогенное действие пропранолола обуславливается не только центральным бета-блокирующим эффектом, но и непосредственным биохимическим влиянием на процессы обмена катехоламинов в центральной нервной системе.

При длительной терапии больных гипертонической болезнью П стадии необходимо учитывать действие гипотензивных препаратов на психическое состояние и половую функцию, что позволяет избегать широко распространенных сегодня отказов больных от предлагаемой терапии и/или невыполнения врачебных рекомендаций.

ПРИМЕНЕНИЕ ТИДАЗИНА - ИЗБИРАТЕЛЬНОГО СТИМУЛЯТОРА H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ - В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Л.К.Гавровская
Институт экспериметальной медицины АМН СССР, Ленинград

За последние годы все большее внимание клиницистов привлекают новые методы исследования желудочной секреции

с применением различных препаратов для ее стимуляции. Используемые раздражители гуморальной фазы желудочной секреции не могут отвечать всем требованиям изучения функционального состояния париетальных клеток. Большое разнообразие этих стимуляторов секреции и их различная активность не позволяют получить сопоставимые данные для оценки кислотообразования, а также судить о состоянии и динамике секреторной функции желудка у одного и того же больного при определении тактики лечения. Применение таких адекватных стимуляторов, как гистамин, пентагастрин затруднено вследствие способности их вызывать значительные побочные реакции, вплоть до коллапса.

В связи с этим представляет большой практический интерес возможность изучения секреторной функции желудка с помощью веществ, избирательно действующих на H_2-гистаминовые рецепторы.

В отделе фармакологии НИИЭМ АМН СССР впервые создан новый стимулятор желудочной секреции тидазин. Подробный фармакологический анализ свойств этого препарата как на изолированных органах, так и на целостном организме позволил установить механизм его действия, связанный с избирательным возбуждением H_2-рецепторов и активацией аденилциклазной системы /I, 2/. В опытах на собаках с фистулой желудка тидазин обладал значительно более длительным действием на кислотообразующую функцию, по сравнению с гистамином. Кривая секреции удерживалась на максимальном уровне более I часа, что позволило объективно регистрировать фактическую часовую выработку соляной кислоты. Способность препарата к пролонгированному действию связана с устойчивостью его к действию инактивирующих гистамин ферментов. Это свойство препарата обуславливает и другое ценное свойство-способность тидазина вызывать секреторный эффект как при парентеральном, так и при пероральном применении.

Следует отметить, что при пероральном введении доза тидазина лишь в 2 раза больше, чем при парентеральном. В отличие от других стимуляторов тидазин способен стимулировать функцию не только париетальных клеток желудка, продуцирующих соляную кислоту, но и функцию главных, пепсинообразую-

щих клеток. Концентрация пепсина в желудочном соке, вырабатываемом под действием тидазина, в 5 раз больше, чем при применении гистамина /I/.

Фармакологический анализ показал избирательную активность тидазина в отношении желудочных желез, низкий уровень побочного действия и эффективность препарата как при парентеральном, так и при пероральном введении.

В период клинического изучения тидазина в качестве стимулятора желудочной секреции он применялся в II -ти клиниках страны у 1095 больных преимущественно с гастродуоденальной патологией - у 650 мужчин и 328 женщин от 16 до 72 лет; у 77 мальчиков и 100 девочек от 5 до 14 лет. Среди обследованных были больные язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, хроническим гастродуоденитом, хроническим гастритом, поллинозами, аллергическим диатезом и бронхиальной астмой. Влияние тидазина на секрецию желудка изучалось в "субмаксимальных" и, у взрослых больных, в "максимальных" пробах в соответствии с результатами экспериментальных исследований. Кислотообразование в желудке исследовалось методом фракционного извлечения желудочного содержимого тонким зондом с помощью вакуумной установки. После извлечения желудочного содержимого- "голодного" остатка - изучали базальную секрецию в течение получаса, затем вводили шприцом прямо в зонд, аспирацию желудочного сока в этом случае проводили через 30 минут. Учитывая длительное действие препарата, стимулированную секрецию исследовали в течение полутора часов. Кроме оценки секреторной функции под действием препарата изучали переносимость его и вероятность побочных эффектов.

Результаты клинических исследований показали, что тидазин, вводимый как перорально, так и парентерально, переносится хорошо, даже больными поллинозами и бронхиальной астмой /3, 4/, не дает побочных эффектов, за исключением кратковременного покраснения лица. Тидазин достаточно быстро вызывает усиление секреции. Максимальное действие препарата при "субмаксимальной" пробе отмечается (для парентерального введения - у взрослых 1,25 мг/кг, детей - 1 мг/кг, для перорального - 1,8 мг/кг) при этих способах введения

соответственно на 30 и 45 минутах и продолжается I час. "Максимальной" пробе у взрослых соответствует доза 2 мг/кг.

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования препарата тидазин показали преимущества этого стимулятора желудочной секреции перед существующими в клинической практике. Возможность использования тидазина - перорального теста для исследования секреторного аппарата желудка - создает удобства для врачей и больных. Препарат может найти широкое применение в гастроэнтерологической практике, включая и педиатрию.

Литература

I. Гавровская Л.К., Гольфарб В.Л. // Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии пищеварения и всасывания. - Киев, 1981. - С. 58.
2. Гавровская Л.К., Гольдфарб В.Л. // Всесоюзная конференция по физиологии и патологии кортико-висцеральных взаимоотношений, посвящ. 50-летию отдела физиологии висцеральных систем им. акад. К.М.Быкова. - Л., 1981б.-С.160.
3. Комаров Ф.И. и др. // Клин. мед. - 1981. - № 5. - С. 20--24.
4. Комаров Ф.И. и др. // Клин. мед. - 1986. - № 3. - С. 87--89.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СВОЙСТВ СЛОУ-ТРАЗИТЕНЗИНА - НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСПРЕНОЛОЛА С ДИУРЕТИКОМ

Х.Х.Кибарскис, Л.З.Лауцевичус, П.П.Жюкас, В.Б.Будрис
Вильнюсский университет им. В. Капсукаса
Вильнюсская 6-ая клиническая больница

Из Фармакологического комитета Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Минздрава СССР в нашу клинику поступил новый препарат и по решению Комитета должен был пройти клиническое изучение. Форма выпуска препарата: драже, содержащие тразикор slow release 160

мг и гигротон 20 мг (Базель, Швейцария). Слоу-тразикор-блокатор бета-адренорецепторов пролонгированного действия, а второй компонент - тиазидный диуретик, близкий к гипотиазиду. Кроме лечения гипертонии слоу-тразитензин применяется при стенокардии. Действующее соединение тразикор (окспренолол) более 15 лет применяется в Европе и других странах мира, ему посвящено свыше 1600 публикаций. В настоящее время в клиниках изучается SR (slow release) лекарственная форма, обладающая пролонгированным действием.

Мы обследовали 80 больных 6-той Вильнюсской городской клинической больницы и поликлиники в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст - 42 года). Среди них было 61 мужчина и 19 женщин. У 54 больных в условиях специализированного стационара установлен диагноз гипертонической болезни: у 21 - I-ая, у 23 - II-ая, у 10 - III-я стадия, а у 26 больных - симптоматическая гипертензия. Распределение пациентов: I-я группа - принимала только испытуемый препарат (56 человек), 2-я группа - лица, для которых монотерапия недостаточно эффективна и приходилось добавить диуретики (гипотиазид), вазодилататоры (апрессин). Схема лечения: отменены все гипотензивные средства, принимавшиеся до этого на 3-5-7 день (в зависимости от гипотензивного препарата) для адаптации и стабилизации артериального давления. Дозировка препарата: 1-2-3 таблетки в сутки, в зависимости от характера гипертензии, стадии заболевания и индивидуальной реакции больного. Если в течение 5-7 дней лечения тремя таблетками препарата не получен желаемый эффект, слоу-тразикор комбинировали с диуретиками, вазодилататорами или центрально действующими препаратами. Исследовали больных до и после лечения новым препаратом. Кроме анамнеза, электрофизиологических, лабораторных исследований проводили эхоскопию-графию сердца, реографию сосудов конечностей, инвазивные исследования с катетеризацией правого сердца, определяли минутный объем, АД измеряли методом Короткова.

Таблица I

Средние значения ($\bar{x}$) и стандартные отклонения ($\pm\sigma$) артериального давления (систолического - $АД_С$ и диастолического $АД_Д$, расчетного среднего - $АД_{ср.}$), частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема сердца (МОС), общего периферического сопротивления (ОПС), общей толщины перегородки (ОТП) и толщины левой задней стенки желудочка (ЛЗСЖ) до и после лечения слоу-тразитензином

Показатель	До лечения		После лечения	
	$\bar{X}$	$\pm\sigma$	X	$\pm\sigma$
$АД_С$, мм рт. ст.	I87	26	I46	II
$АД_Д$, мм рт. ст.	II2	I2	86	4,8
$АД_{ср.}$, мм рт. ст.	I34	I6	I04	3,8
ЧСС, уд/мин	78	I3	70	9,6
МОС, л/мин	6,I	I,5	5,0	0,85
ОПС мм рт.ст. / л/мин	23,4	9,3	23,2	6,8
ОПП + ЛЗСЖ, см	2,I5	0,23	2,II	0,I5

Больным с церебральным вариантом гипертонической болезни методом ультразвуковой флоуметрии измеряли темпоральное давление. В результате лечения темпоральное АД снизилось в среднем на 30 мм рт.ст., а темпоро-брахиальный коэффициент - в среднем на 0,I. Велоэргометрию проводили для определения снижения кровяного давления под действием препарата. Отмечено уменьшение среднего значения АД, нагрузочной тахикардии, возрастание переносимости к физическим нагрузкам. Эффективность терапии оценивалась по 4-балльной шкале от (+) до (++++).

Таблица 2

Эффективность гипотензивной терапии слоу-тразитензином

Эффект терапии	Количество больных
Отличный - нормализация давления (++++)	38 (47,5%)
Хороший (+++)	I9 (23,7%)

Умеренный (++)	13 (16,3%)
Незначительный (+)	8 (10,0%)
Без эффекта	2 (2,5%)
Всего	80 (100,0%)

Хотя препарат обладает хорошей субъективной переносимостью, при длительном применении наблюдались и побочные эффекты (табл. 3).

Таблица 3

Побочные эффекты препарата слоу-тразитензин

Симптомы	Количество больных
Гипотензия	2 (2,5%)
Брадикардия	2 (2,5%)
Нарушения проводимости	1 (1,25%)
Нарушения сна	1 (1,25%)
Слабость, усталость	1 (1,25%)
Гипокалемия	1 (1,25%)

Применяя слоу-тразикор мы не наблюдали обструктивных явлений легких, нарушений желудочно-кишечного тракта, сердечной недостаточности.

В результате работы мы пришли к следующим выводам:

1) слоу-тразитензин, наряду с уменьшением ударного и минутного объема сердца, урежением сердечных сокращений, диуретическим действием, снижает артериальное давление; 2) препарат снижает как общее, так и темпоральное (регионарное) артериальное давление, а также темпоро-брахиальный коэффициент, поэтому пригоден для лечения церебрального варианта гипертонической болезни; 3) для больных с гипертонической болезнью I (II) стадии достаточно эффективна монотерапия, а для больных II (III) стадии клинический эффект может быть получен при комбинированном применении слоу-тразитензина с диуретиком (гипотиазидом), вазодилататором (апрессином) или центрально действующим препаратом; 4) препарат более эффективен при гипертонической болезни, менее - при симптоматических гипертензиях.

ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ (ДЕПАМИД) В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Ю.А. Лийвамяги
Кафедра психиатрии Тартуского университета

Пубертатный возраст со своими бурными перестройками как биологических, так и социально-психологических отношений растущего организма и созревающей личности является трудным периодом в лечении эпилепсии. У больных, наряду с нарастанием аффективных расстройств в виде усиления раздражительности, обидчивости, конфликтности и дисфории с ухудшением социальной адаптации, также учащаются припадки, что углубляет интеллектуальные изменения. В то же время традиционные антиэпилептические средства, как правило, ограничивают снабжение нервных клеток энергией, что является нецелесообразным особенно в условиях растущего организма.

С 1964 г. в клинике для лечения эпилепсии успешно применяется вальпроат натрия как противосудорожное средство нового типа. Механизм действия препарата связывает с повышением содержания тормозного медиатора ГАМК в ЦНС, вследствие чего понижается возбудимость и судорожная готовность головного мозга.

Задачей нашего исследования было поставлено проведение длительного лечения депамидом больных эпилепсией подросткового возраста с целью более глубокого изучения эффективности и особенностей лечения у данного контингента больных. Депамид применялся как стационарно, так и амбулаторно в течение 2-14 месяцев (в среднем 6 мес.) у 19 больных (9 женского, 10 мужского пола в возрасте 11-19 лет) с разными типами припадков (с парциальными приступами - 11, тонико-клоническими - 3, с "малыми" формами - 3 и с абортивными припадками - 2). Перед исследованием, в ходе курса лечения через каждый месяц до конца исследования всем больным проводились лабораторные исследования крови, мочи и функциональные пробы печени. Клиническое состояние больных оценивалось при помощи специальной шкалы, которая заполнялась до начала исследования, на

второй и четвертой неделе, а в дальнейшем - каждый месяц до конца лечения. У I5 больных производили также ЭЭГ-исследования до и после окончания лечения. Данные обрабатывались при помощи t-теста Стьюдента.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что депамид является слабым противосудорожным препаратом, но при комбинированном применении с другими антиэпилептическими средствами заметно повышается эффективность лечения. Депамид наиболее эффективно подавлял "малые" формы пароксизмов, притом влияние его выявилось уже через несколько дней после начала лечения и было стойким. Частота генерализированных тонико-клонических припадков также заметно уменьшалась, но часть из них трансформировалась в абортивные приступы. Парциальные припадки оказались наиболее резистентными к лечению. Так, из II больных у 4 припадки исчезали, у 3 наблюдалось умеренное улучшение, а у 4 даже участились. У этих больных под влиянием лечения тоже выявилась тенденция к замене типичных эпилептических припадков на абортивные. В ходе лечения депамидом в психическом состоянии больных в первые дни лечения отмечались явления седации: вялость, пассивность, а у 2 даже ухудшение равновесия и выраженная сонливость (начальная суточная доза депамида - 0,7 г). После I-3 недель лечения явления седации постепенно исчезли, а начиная с 3-4 месяца более заметной стала эмоциональная уравновешенность больных (уменьшались обидчивость, раздражительность, капризность), улучшались умственная работоспособность, память и внимание. В ходе терапии при средней дозе депамида 0,8 г в сутки удалось несколько снизить дозы других антиэпилептических средств. Анализы лабораторных исследований находились в пределах нормы, хотя количество тромбоцитов имело тенденцию ($p < 0,I$) к снижению.

Как видно из изложенного, депамид в комплексном лечении больных эпилепсией подросткового возраста имеет ряд ценных качеств: повышение противопароксизмального влияния других антиэпилептических средств, благоприятное действие на эмоциональную сферу и умственную работоспособность больных.

НООТРОПИЛ И ФЕНИБУТ В ЛЕЧЕНИИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Ю.А.Лийвамяги
Кафедра психиатрии Тартуского университета

Ноотропные препараты нашли широкое применение для коррекции интеллектуальных нарушений у детей. В то же время недостаточно подробно изучено влияние этих средств на клиническое состояние больных при отдельных заболеваниях.

Задачей данной работы было более подробно выявить особенности действия лечения ноотропилом и фенибутом у больных детей с интеллектуальными нарушениями. С этой целью проводились монокурсы лечения ноотропилом у 43 больных (из них больные с задержкой умственного развития - 19, больные олигофренией в степени дебильности - 24, средний возраст - 9,2 года, от 5-12 лет; девочек - 16, мальчиков - 27) и фенибутом у 36 больных (из них больные с задержкой умственного развития - 24, с дебильностью - 12; средний возраст - 7,5 года, от 5-12 лет; девочек - 11, мальчиков - 25). Лечение ноотропилом проводилось как амбулаторно, так и стационарно (средняя доза - 1,3 г в сутки в течение 14-109 дней, в среднем - 58 дней), лечение фенибутом - только амбулаторно (средняя доза - 0,8 г а сутки, длительность лечения - 15-94 дня, в среднем - 36 дней). Перед началом терапии проводились стандартные клинические и лабораторные исследования. Кроме того, клиническое состояние больных оценивалось при помощи специальной шкалы, выработанной нами для оценки детской психопатологии, которая заполнялась до лечения и один раз в неделю в ходе лечения. Полученные цифровые данные обрабатывались при помощи t-теста Стьюдента.

В ходе лечения ноотропилом достоверные ($p < 0,05$) изменения в клиническом состоянии больных отмечались только начиная с 6-ой недели. Но очень важно, что улучшались именно такие трудно поддающиеся терапевтическому влиянию симптомы, как умственная утомляемость и нарушение внимания. Уменьшались также плаксивость и сомато-вегетативные нарушения (тупые головные боли, неустойчивость пульса и темпера-

туры тела и др.). Эти благоприятные сдвиги в клиническом состоянии больных наблюдались только в группе больных с задержкой умственного развития. У больных олигофренией со 2-4 недели лечения, напротив, несколько усилилась раздражительность, неусидчивость, нарушения сна и сомато-вегетативные нарушения. У них после 6-ой недели лечения уменьшались лишь плаксивность и боязливость. Интерес вызывает то обстоятельство, что после 7-8 недели лечения заметно уменьшались т.н. моносимптомные невротические расстройства (энурез, энкопрез, тики, заикание).

Фенибут аналогично ноотропилу также вызывал улучшение физической и психической работоспособности ($p < 0,01$) и внимания ($p < 0,05$), но эти сдвиги в психическом состоянии больных наступили значительно раньше, уже к концу 2-ой недели лечения (преимущественно в группе больных с задержкой умственного развития). У больных олигофренией к концу I-ой недели лечения заметно редуцировались плаксивность и неусидчивость, а улучшение психической работоспособности, внимания и ночного сна наступило после 3-4-недельного лечения. У больных с интеллектуальными нарушениями наиболее резистентными к лечению оказались нарушения мышления, боязливость и сомато-вегетативные расстройства.

Побочные эффекты примененных лекарств наблюдались в ходе лечения ноотропилом у 3 больных в виде заметного усиления раздражительности, агрессивности, неусидчивости и уменьшении глубины сна, что было причиной отмены препарата. Лечение фенибутом отменили у 2 больных: в связи с аллергической сыпью у I и усилением психомоторной возбудимости - у I больного.

Наши исследования показали, что ноотропил и фенибут являются ценными препаратами в лечении интеллектуальных нарушений у детей, но для достижения благоприятных сдвигов в психическом состоянии больных необходимо более длительное применение препаратов (не менее I,5 - 2 месяцев). В отличие от ноотропила спектр действия фенибута шире, и благоприятные сдвиги наступают после 2-3-недельного лечения, преимущественно у больных с задержкой умственного развития.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.Д.Микажан, М.Л.Эренштейн, Э.А.Пуле,
И.Л.Рогозина, А.П.Скутелис, У.В.Калныньш
Латвийский НИИ кардиологии, Рига

В последнее десятилетие проводятся многочисленные исследования по медицинскому использованию карнитина и его производных. Новый отечественный препарат милдронат (М) по своей структуре является ближайшим аналогом природного метаболита карнитинового цикла - γ -3-метилбутиробетаина - и может выступать в качестве антиметаболита природных бетаинов. В связи с этим, ингибируя в окисление жирных кислот, М может оказывать благоприятное воздействие на метаболизм миокарда в сторону лучшего использования жировых резервов, а также меньшей стресс-реакции в ответ на перенапряжение при физической нагрузке. Одним из основных факторов, ответственных за нарушение метаболизма и кровообращения в этих случаях, является повышение уровня катехоламинов.

Нами было проведено экспериментально-клиническое изучение влияния М на миокард. Исследовалось влияние М на катехоламиновое (изадрин, адреналин) поражение миокарда. Наряду с организованной была использована также органная модель (изолированные сосуды кролика), отражающая не только инфарктный вариант ИБС, но и наиболее часто встречающийся в жизни коронароспазм и ишемию различного генеза. В клинике М применяли для лечения 30 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-II функционального класса. Препарат назначали по 0,25 3-5 недель в виде монотерапии. До и после курса лечения проводили общеклинические исследования, методом импеданскардиографии определяли показатели центральной гемодинамики, а физическую работоспособность - велоэргометрическим методом.

Экспериментальные исследования показали, что, мало влияя на тонус неспазмированных сосудов, М на 48 % уменьшает спазм сосудов, вызванный адреналином (10^7 г/л). Анализ данных морфологического исследования миокарда выявил, что пре-

дварительное введение 25 мг/кг М предохраняет от катехоламинового поражения все отделы сердца. Изменения коронарных артерий кардиомицитов, интерстициальной ткани у крыс, получавших М, были выражены в меньшей степени, чем у животных контрольной группы. У больных ИБС в результате проведенного курса лечения уменьшалась частота приступов стенокардии, кроме приступов при холоде. Артериальное давление и частота сердечных сокращений как правило не менялись. Систолический и минутный объемы сердца в большинстве случаев увеличивались. Общее периферическое сопротивление менялось неоднозначно. Большинство показателей толерантности к физической нагрузке (ТФН) - пороговая мощность (в ВТ), общая продолжительность нагрузки (в мин), двойное произведение - указывали на улучшение физической работоспособности. Средняя мощность пороговой нагрузки статистически достоверно увеличилась на 18% (P= =0,05). Достоверно уменьшилась выраженность ишемических изменений (EST) на ЭКГ и скорость восстановленных реакций.

Результаты проведенных исследований показали, что милдронат обладает антиангинальным действием, способствует ограничению распространенности и выраженности признаков ишемии миокарда, увеличивает ТФН. Целесообразно продолжить изучение М в качестве средства для лечения ИБС.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА КАК АНТИДОТА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ (Amanita phalloides)

И.Р. Мисявичюс
Вильнюсский университет
Вильнюсская 6-ая городская клиническая больница

Некоторые токсикологи считают бензилпенициллин антидотом при острых отравлениях бледной поганкой (Amanita phalloides). Полагается, что бензилпенициллин вытесняет токсины бледной поганки из соединения с альбуминами плазмы крови и ускоряет их выведение с мочой /3/. Бензилпенициллин вводится внутримышечно до 0,5 - 1 млн. ЕД/кг массы тела в сутки /4/; отмечается хороший эффект /5/, особенно в сочетании с липое-

вой кислотой, цитохромом С и методами активной детоксикации /I, 2/. Однако имеются и отрицательные высказывания об эффективности бензилпенициллина.

В токсикологическом отделении Вильнюсской 6-ой городской клинической больницы нами наблюдалось 29 случаев острых отравлений бледной поганкой. Диагноз отравления устанавливался на основании описания грибов самыми больными, употребившими их в пищу, идентификации грибов больными или их родственниками по предъявленным им рисункам подозрительных грибов, осмотра принесенных грибов, а также на основании более или менее характерной клинической картины.

Характерным для отравлений бледной поганкой является длительный бессимптомный период после употребления грибов в пищу - до 8-I2 часов и более. Потом появляются признаки острого гастроэнтероколита (тошнота, рвота, боли в области кишечника, понос), которые могут держаться несколько дней. Нередко наблюдается токсическая энцефалопатия, нарушение водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, возникает коллапс и другие угрожающие синдромы. В дальнейшем выявляется острое токсическое поражение печени и почек, которое может осложниться острой печеночно-почечной недостаточностью. Согласно литературным данным, летальность при отравлениях бледной поганкой высока. Токсичность грибов и прогноз отравлений зависит от многих факторов - принятой дозы грибов, особенностей погоды и местности, где они растут, лечебных мероприятий и пр. Из наблюдавшихся нами больных умерло 4 (I3,8%).

В I985 г. в комплексном лечении больных с острыми отравлениями бледной поганкой нами применен бензилпенициллин в больших дозах - 40-60 млн.ЕД в сутки внутримышечно, а в некоторых случаях - натриевая соль бензилпенициллина внутривенно капельно. Бензилпенициллин, как средство антидотной терапии, применялся в течение первых 3-6 дней после отравления. Кроме того, использовались липоевая кислота и цитохром С, также в качестве средств антидотной терапии. Липоевая кислота вводилась подкожно, внутримышечно или внутривенно капельно в больших дозах - до 0,5 г, иногда - до I г в сутки. Цитохром С (0,25% до 20-40 мл) вводился внутримы-

шечно медленно или внутривенно капельно. В комплексном лечении применялись обычные методы очищения пищеварительного тракта (промывание желудка, дача слабительных, активированного угля), форсированный диурез, в наиболее тяжелых случаях - гемодиализ, гемосорбция. Также использовались различные методы коррекции нарушенных функций организма.

Результаты лечения позволяют считать, что бензилпенициллин может применяться в комплексном лечении острых отравлений бледной поганкой.

Литература

1. Bleschke H., Pohle W., Wöllner-Siebert G., Lachhein L. // Dt. Gesundh.-wesen. - 1982. - Bd.37. - H. 5. - S. 204 - - 207.
2. Hanrahan J.P., Gordon M.A. // JAMA. - 1984. - Vol. 251.- № 8. - P. 1057-1061.
3. Moroni F., Fantozzi R., Masini E., Mannaioni P.F. // Arch. Toxicol. - 1976. - Vol. 36. - № 2. - P. 111-115.
4. Touchard P. // Bull. méd. lég., toxicol. - 1978. - № 2. - P. 247-261.
5. Vesconi S., Langer M., Iapichino G., Costantino D., Busi C., Flume L. // Crit. Care Med. - 1985. - № 5. - P.402- -406.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПИРИБЕДИЛА И ПРЕПАРАТОВ, БЛОКИРУЮЩИХ Д2 РЕЦЕПТОРЫ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ТУРЕТТА У ДЕТЕЙ

В.В.Пушков, О.Г.Кенунен

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева

Синдром Туретта (СТ, генерализированный тик) продолжает оставаться одним из малоизвестных широкому кругу врачей состояний, несмотря на чрезвычайный интерес, который представляет данное заболевание, относящееся к пограничной области между невропатологией и психиатрией, для каждой из

этих дисциплин. Клиническую картину заболевания составляет сочетание тикозных генерализованных гиперкинезов с вокальными расстройствами и своеобразными психическими нарушениями. Наиболее распространенным в настоящее время является представление о ведущем значении в патогенезе СТ гиперфункции дофаминергических структур. Применяющиеся для лечения этого состояния нейролептики, главным образом галоперидол и пимозид, в ряде случаев не позволяют добиться успеха и, кроме того, вынужденно длительный их прием зачастую приводит к серьезным осложнениям.

При исследовании нейровегетативного статуса больных СТ нами было показано, что большинству из них свойственно изменение сердечного ритма по брадиаритмическому типу /I/. Анализ этого симптома позволил сделать предположение, согласующееся с гипотезой о нарушении при СТ баланса между центральными дофаминергическими и холинергическими процессами в сторону преобладания первых и одновременным дефицитом центрального холинергического звена /2/. В связи с этим нами было предпринято изучение эффективности в устранении импульсивно-компульсивного синдрома препаратов, избирательно влияющих на дофаминовые рецепторы, - миметика пирибедила в малых дозах и атипичных нейролептиков метоклопрамида (церукала) и сульпирида (эглонила).

Пирибедилом лечили I0 человек. У 6 из них (возраст - от I0 до I4 лет) проводилось одновременно ЭКГ обследование. После приема препарата в дозах 30-45 мг/сутки 3 раза в день спустя 5 и более суток отмечено изменение характера сердечного ритма по симпатическому типу: увеличение частоты и уменьшение его вариабельности. При этом сокращались продолжительность сердечного цикла, в среднем на I9,0 ± 4,2 % ($p < 0,0I$), и длительность всех его фаз.

Клиническая симптоматика редуцировалась половине из I0 наблюдений. У 3 больных на фоне уменьшения моторных тиков произошло усиление вокализации. У 2 детей препарат был неэффективен.

Церукалом лечили 36 больных обоего пола в возрасте от 7 до I7 лет, находившихся в разной стадии развития СТ, с давностью заболевания от I до 9 лет. Препарат применяли в

дозах 30 - 60 мг/сутки 3 раза в день.

ЭКГ обследование на фоне лечения проведено у 6 больных. Спустя 4-5 суток после начала терапии у всех детей на ЭКГ отмечали признаки симпатической активности: учащение и стабилизацию ритма. Длительность сердечного цикла сократилась в среднем на 10,0 ± 2,7 % ($p < 0,01$). Одновременно отмечали улучшение состояния пациентов.

В целом из 36 наблюдений в 20 случаях симптоматику удалось устранить полностью, у 9 больных редукция симптомов была неполной (уменьшение частоты и амплитуды тикозных гиперкинезов или устранение их части, уменьшение вокальных проявлений заболевания), в 7 случаях эффект был незначителен или практически отсутствовал. Длительность поддерживающего лечения (сохранение достигнутой эффективной дозы) - от 6 месяцев до 1 года. В 2 случаях зарегистрировано привыкание к препарату. Длительность ремиссии - 1 и 2 месяца. Зависимость эффективности дозы от возраста, массы тела, длительности заболевания и выраженности симптоматики не установлена. Во всех 36 случаях применения препарата отмечен отчетливый седативный эффект, выражавшийся в устранении агрессивных реакций и аффективных взрывов, нормализации сна. У 3 больных в случаях неэффективности церукала полное устранение основных симптомов заболевания было достигнуто комбинированным приемом минимальных доз церукала и пимозида, также бывшего неэффективным при изолированном применении. Максимальный эффект церукала проявлялся на 5-6 сутки от начала приема препарата.

Применение близкого к церукалу по химической структуре и фармакологическим свойствам сульпирида у 5 больных с СТ привело к полной редукции синдрома. Суточная доза составляла 600 мг.

Таким образом, использование малых доз дофаминомиметика пирибедила, обусловливающих его действие на пресинаптические дофаминовые рецепторы и избирательно блокирующих Д2 рецепторы метоклопрамида и сульпирида, приводило к устранению как основной клинической симптоматики, так и сопутствующего симптома - брадиаритмии. Это, вероятно, может свидетельствовать об общности механизмов возникновения последних

и существенной роли Д2 рецепторов в патогенезе СТ.

Литература

1. Щелкунов Е.Л. и др. Некоторые аспекты патофизиологии синдрома Туретта // Ж. невропатол. и психиатр. - 1984. - № 3. - С. 359-364.
2. Stahl S.M., Berger P.A. Neuroleptic effects in Tourette syndrome predict dopamine excess and acetylcholine deficiency // Biol. Psychiat. - 1982. - Vol. 17. - № 9. - P. 1047-1053.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДОКСЕПИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

М.М.Саарма, Т.К.Аган

Кафедра психиатрии Тартуского университета

Целью настоящей работы является изучение клинического действия антидепрессанта доксепина. Исследованный контингент составляет 10 больных с эндогенной депрессией, из них у 7 - диагноз инволюционная меланхолия и 3 больных - маниакально-депрессивный психоз. Среди исследованных было 2 мужчин и 8 женщин. Средний возраст больных - 55 лет (от 43 до 64 лет), длительность заболевания - от 0,5 года до 16 лет. Наблюдались следующие варианты депрессивного синдрома: тревожная депрессия - 4, ипохондрическая - 3, заторможенная - 2 и истерическая депрессия - 1 больной.

Динамика клинического состояния оценивалась при помощи клинических шкал: Тартуская общая психиатрическая шкала, шкала Гамильтона и шкала АМП. До начала курсового применения доксепина больные в течение недели не получали психотропных препаратов. Начальную суточную дозу - 75 мг доксепина - постепенно повышали до максимальной (225 мг). Продолжительность лечения составляла 6 недель. Максимальная доза, 225 мг, принималась только у 4 больных, у остальных она не превышала 100 мг в сутки. Анализ клинических шкал (табл. 1)

Таблица I

Изменения суммарной оценки клинических шкал в ходе лечения доксепином

Дни курса лечения	Тартуская общая шкала	Шкала Гамильтона	Шкала АМП
	оценка	сумма	сумма
До лечения	2,0	24,I	32,6
7 день		I8,I*	28,6
2I день		I4,3**	22,0*
42 день	3,8**	8,8**	I5,3**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,0I$

свидетельствует о высокой антидепрессивной эффективности препарата. Оценка Тартуской общей психиатрической шкалы повышается в ходе лечения с 2,0 до 3,8 ($t = 5,65$; $p < 0,0I$), суммарная оценка шкалы Гамильтона понижается с 24,I до 8,8 ($t = 6,99$; $p < 0,0I$) и шкалы АМП - с 32,6 до I5,3 ($t = 5,I0$; $p < 0,0I$). Улучшение клинического состояния обнаруживается начиная с конца первой недели курса лечения и постепенно углубляется к концу его. Доксепин обладает широким антидепрессивным влиянием, о чем свидетельствует улучшение всех компонентов депрессивной симптоматики (табл. 2). Наиболее выраженными действиями явились исчезновение расстройств сна, улучшение настроения, ослабление внутреннего напряжения и тревожности. Начиная со 2-3 недели лечебного курса доксепин оказывает терапевтическое воздействие и на заторможенность. Благоприятное влияние доксепина на соматические и вегетативные расстройства депрессивных больных позволяет ожидать высокую эффективность при лечении депрессивных больных с ипохондрической симптоматикой.

Таким образом, на основе предварительных данных можно заключить, что доксепин является высокоэффективным антидепрессантом при лечении больных с эндогенной депрессией, в частности, с выраженной тревожной депрессией.

Таблица 2

Динамика компонентов депрессивной симптоматики в ходе лечения доксепином по шкале Гамильтона

Дни курса лечения	Компоненты депрессии (в %)					
	Настроение	Заторможенность	Тревога	Расстройства сна	Соматизация	Ипохондрия
До лечения	I00	I00	I00	I00	I00	I00
3-ий день	82	98	84	62	94	I00
7-ой день	75	I00	68	50	8I	I00
I4-ый день	60	79	63	50	72	82
2I-ый день	57	73	58	37	63	80
28-ой день	47	5I	53	22	55	70
35-ый день	33	46	44	I2	56	70
42-ой день	32	38	32	I2	58	73

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО НЕЙРОЛЕПТИКА ЗОТЕПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Л.Ю.Тоомаспоэг, О.Х.Тоомла, М.М.Саарма,
К.А.Ару, Л.К.Сильд
Лаборатория психофармакологии НИИ ОМП,
Кафедра психиатрии Тартуского университета
Республиканская Тартуская психоневрологическая клиническая больница

В 1970 г. в Японии синтезировано новое нейролептическое средство - зотепин. В настоящее время этот препарат проходит клиническую апробацию на кафедре психиатрии ТГУ. Целью данной работы было выяснение действия зотепина на иммунологический статус больных шизофренией. В группу иследованных включали больных с хроническим течением заболевания и преимущественно с выраженной негативной симптоматикой. Клинико-иммунологические исследования были проведены у 13 больных, средний возраст которых составил 30 лет и длительность заболевания - 8,3 года. Больные находились на стационарном лечении в республиканской Тартуской клинической психоневрологической больнице. Клинико-иммунологические исследования у них проводились трижды: до начала лечения, спустя один и два месяца, в течение которых больные получали 100-300 мг зотепина в день в виде монотерапии. Для оценки состояния психических больных использовалась Тартуская общая шкала и шкала АМП. Для оценки клеточного иммунитета у больных шизофренией определялось количество Т-лимфоцитов по их способности к розеткообразованию с эритроцитами барана. Т-клетки обеспечивают выраженность клеточных иммунологических реакций, таких как реакции гиперчувствительности замедленного типа, цитотоксичности, гомотрансплантационные реакции. Особенностью теста розеткообразования является то, что к поверхности Т-лимфоцитов прикрепляются эритроциты барана. Эти частицы образуют розетки, которые можно легко наблюдать. Показано, что Т-клетки имеют рецепторы для эритроцитов барана. Т-лимфоциты составляют 30-90% всех лимфоцитов периферической крови.

Согласно нашим результатам, количество Т-лимфоцитов у больных шизофренией в начале лечебного курса не отличалось от такового у здоровых лиц (соответственно 77,6 ± 1,8 % и

77,5 ± I,0 %). В середине курса лечения процент Т-лимфоцитов у больных шизофренией был 80,3 ± I,3 % и к концу его - 8I,9 ± I,4 %. Увеличение числа Т-лимфоцитов в ходе лечения не было статистически достоверным, но в конце лечебного курса процент Т-лимфоцитов у больных шизофренией был достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Из I3 больных, получавших зотепин, у 4-х возникло обострение психиатрической симптоматики, в связи с чем зотепин заменили другими нейролептиками. У 9-и больных, которые получали зотепин в течение 2-х месяцев, показатели в начале лечения (75,6 ± ± 2,I %) и в конце его (8I,8 ± I,2 %) отличались между собой статистически достоверно ($p < 0,0I$). При этом следует отметить, что у всех 9-и больных число Т-лимфоцитов к концу лечебного курса было больше, чем в начале. Среднее значение Т-лимфоцитов к концу лечения и в этой группе больных являлось существенно большим, чем у здоровых доноров ($p < 0,05$). До начала лечения показатели количества Т-лимфоцитов у больных шизофренией колебались в широких пределах. Обращает на себя внимание, что по этим результатам больных можно было разделить на две группы: с малыми (70-74 %) и большими (82-86 %) фоновыми значениями. В конце курса лечения зотепином наблюдалось существенное уменьшение разбросанности показателей: это сходно с распределением соответствующих показателей у здоровых лиц. Следует отметить, что в ходе курса лечения зотепин стимулировал увеличение как малых, так и больших фоновых значений Т-лимфоцитов. В группе больных, у которых лечение зотепином было прекращено, подобного увеличения процента Т-лимфоцитов не наблюдалось. Корреляции между количеством Т-лимфоцитов и показателями примененных клинических шкал (Тартуская общая шкала и шкала АМП) обнаружено не было. Таким образом, увеличение клеточного иммунитета, стимулированное зотепином, прямо не связано с улучшением психического состояния больных.

В известной нам литературе мало прямых указаний на динамику содержания Т-лимфоцитов у больных шизофренией в ходе лечения нейролептическими препаратами. Данные о действии нейролептиков на розеткообразующую способность лимфоцитов in vitro противоречивы. Показано, что у больных,

длительно леченных разными нейролептиками, имеет место отчетливое снижение популяций Т-лимфоцитов (Бояров В.П.,1978). По данным О.Х.Тоомла (1985), галоперидол при длительном введении в терапевтических дозах больным шизофренией повышает патологически пониженную реактивность лимфоцитов,причем отмечена следующая закономерность: чем ниже реактивность лимфоцитов, тем больше галоперидол ее повышает. В то же время галоперидол угнетал повышенную активность иммунной системы.

Учитывая наши результаты о том, что содержание Т-лимфоцитов у больных шизофренией, получавших зотепин, в конце курса лечения существенно превосходит подобный показатель у здоровых лиц, можно заключить: зотепин при продолжительном применении имеет сильный стимулирующий эффект на клеточную иммунную систему. Дальнейшее исследование влияния этого препарата на разные иммунологические механизмы человека может обнаружить новые его свойства, в силу которых зотепин можно было бы использовать при лечении многих болезней, протекающих с различными нарушениями в иммунной системе.

ВАЛИУМ-РЕТАРД В ЛЕЧЕНИИ СОСТОЯНИЙ ТРЕВОГИ

Я.Х.Шлик
Лаборатория экспериментальной и клинической психофармакологии НИИ ОМП

Данная работа является частью поискового исследования, входящего в совместную научную работу, проводимую Институтом психиатрии АМН СССР и фирмой Hoffmann- La Roche & Co Ltd, по проблеме "Показания и эффективность непрерывного длительного лечения состояний тревоги бензодиазепинами". Препарат Valium CR в виде капсул назначался в случайно выбранных дозах - 5, 10 и 15 мг - по одной капсуле вечером. Лечение проводилось в основном амбулаторно, другие препараты не применялись. Необходимым условием было добровольное согласие пациента. Активному лечению предшествовал 2-

недельный прием плацебо в идентичных капсулах, после чего плацебо-респондеры были исключены из исследования. Согласно предложенным критериям, в стадию активного лечения вошло 20 пациентов, из которых 17 женщин и 3 мужчин, средний возраст - 38,7 года. При нозологической неоднородности данной группы (неврастения - 7, ипохондрический невроз - 5, соматогенный невроид - 3, психогенное развитие личности - 3, невроз страха - 2 пациента) общим был непсихотический уровень расстройств с наличием выраженной тревоги, чувства страха, внутреннего напряжения, эмоциональной лабильности, раздражительности, нарушений сна, сомато-вегетативных нарушений. Длительность заболевания составляла больше года у 9, меньше года - у 11 больных, из последних 9 больных было первичными. За 6-недельным периодом активного лечения следовал 3-недельный период приема идентичного плацебо. Таким образом, весь период исследования продолжался 11 недель.

Выраженность клинической симптоматики оценивалась с помощью двух обзорных шкал: тревоги (ASI) и депрессии (DSI), а также шкалы тревоги Гамильтона (HAMA). В то же время пациенты производили субъективную оценку состояния с помощью трех шкал самооценки: тревоги (SAS), симптомов отмены (SWS) и депрессии (SDS). Изменения в скорости психомоторной деятельности оценивались с помощью теста шифровки (DSST). Комплекс исследований проводился до и после инициального периода плацебо, после 1-, 3- и 6-недельного лечения активным препаратом и после 1- и 3-недельного окончательного периода плацебо (всего 7 исследований на пациента). В течение всего периода исследования пациенты вели специальные дневники. Основными задачами данной работы, наряду с оценкой эффективности 6-недельного курса лечения, было выявить количество пациентов, нуждающихся по окончании курса в дальнейшем лечении, а также частоту возникновения симптомов отмены и возврата симптоматики в окончательный период плацебо.

Анализ полученных объективных и субъектвных данных показал, что значительное улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели активного лечения у 15 больных. Отсутствие эффекта или минимальные сдвиги наблюдались у 5 больных. 6-недельный курс лечения полностью прошли 17 пациентов,

т.к. после 3-х недель лечения I пациент был исключен из исследования ввиду ухудшения состояния, а двое не явились на контроль по неизвестным причинам. Из этих I7 пациентов клинического выздоровления удалось добиться у I2, улучшения состояния - у 3. Отсутствие эффекта наблюдалось в 2 случаях. Следует отметить, что отсутствие эффекта после первой недели лечения было плохим прогностическим признаком, лучший прогноз лечения наблюдается при длительности заболевания меньше I года. В конце первой недели заключительного периода плацебо из оставшихся I5 пациентов симптомы отмены были выражены у 5, из них в 2-х случаях потребовалось исключение из исследования и назначение транквилизаторов. Симптомы отмены наблюдались в большей степени у пациентов, имеющих худшие показатели по шкалам оценок состояния к концу периода активного лечения. После окончания 3-недельного периода плацебо четверо из оставшихся II пациентов нуждались в дальнейшем амбулаторном лечении, причем дальнейшее применение транквилизаторов не было целесообразным. Как после первой, так и третьей недели заключительного периода плацебо наблюдалось уменьшение траты времени на выполнение теста шифровки, что отражает снятие тормозящего действия валиума на психомоторную деятельность, которое было умеренно выражено во время активного лечения.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА "СКОПОДЕРМ ТТС"

П.П.Яансон, Л.С.Мехилане
Кафедра психиатрии Тартуского университета

Препарат скоподерм ТТС входит в группу лекарственных средств, апплицируемых на кожу, и употребляется в виде пластыря, содержащего I,5 мг скополамина. За сутки через кожу всасывается 0,5 мг, таким образом достигается стабильное содержание скополамина в плазме крови в течение 72-х часов.

Задачей нашего исследования было выяснение противоукачивающих свойств препарата, изучение возможных побочных явлений со стороны деятельности вегетативных и психомоторных

функций, изучение действия препарата на пониженную функцию (органического и функционального характера) вестибулярного аппарата. Исследования проводились на двух группах больных. В первую группу были включены 30 больных с разными психическими расстройствами, в симптомокомплекс которых вошли нарушения равновесия, тошнота, рвота. Во вторую группу вошло 22 больных с нарушениями функций вестибулярного аппарата. Аппликацию препарата проводили 4 раза подряд, каждый пластырь был аппликирован 3 дня. Отдельно зафиксировали состояние больного перед аппликацией, после аппликации плацебо и на 2-ой и 12-ый день в курсе лечения и спустя 48 часов после удаления последнего пластыря. Изучали вегетативные функции, нарушения в психических функциях, противорвотное и противоукачивающее действие препарата. У больных второй группы проводились электронистагмографические исследования. Выяснилось, что препарат не нарушает вегетативные функции у исследуемых лиц и психомоторную деятельность больных и здоровых, что позволяет применять его в условиях повседневной деятельности и работы без снижения общего психофизического тонуса. Препарат не устраняет рвоту психогенного характера и нарушения равновесия при недостаточности мозгового кровообращения. Он хорошо устраняет нарушения равновесия функционального характера. При назначении препарата больным с нарушениями равновесия следует провести исследования для исключения органического поражения вестибулярного аппарата, так как при аппликации препарата на пораженную половину наблюдалась гиперрефлекторная реакция непораженного аппарата, при этом отмечалось усиление нарушений равновесия. Препарат имеет мягкое гипнотическое действие, поэтому необходима осторожность при назначении его водителям транспорта, операторам.

О КЛИНИЧЕСКОМ СПЕКТРЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКА "ЗОТЕПИН"

П.П.Янсон, М.М.Саарма
Кафедра психиатрии Тартуского университета

Целью настоящего исследования является изучение клинической эффективности зотепина (2-хлор-II(2-диметиламиноэтокон) дибензо (b,f)-тепин) при лечении больных шизофренией. В группу исследуемых включали пациентов с хроническим течением болезни, преимущественно с выраженной негативной симптоматикой и резистентных к традиционным методам лечения.

Препарат применялся перорально в дозе от 100 до 300 мг в сутки. Длительность курса лечения составляла 60 дней. Клиническое состояние оценивалось при помощи клинических шкал (Тартуская общая психиатрическая шкала, шкала АМП, шкала для регистрации побочных явлений) в начале лечебного курса, на 30-ый день лечения и в конце его. В эти же сроки брались анализы крови и функциональные пробы печени.

Среди исследованных больных было 6 мужчин и 6 женщин. Их средний возраст составлял 30 лет (от 18 до 52 лет), длительность заболевания - в среднем 8 лет (от 1 до 14 лет). Распределение больных по диагнозам: параноидная шизофрения - 6 чел., простая форма шизофрении - 6 чел. Достоверное улучшение состояния при курсовом применении зотепина наблюдалось у 8 больных (5 больных с простой формой шизофрении и 3 - с параноидной шизофренией). Средняя оценка Тартуской общей психиатрической шкалы повышалась у них от 1,6 до 3,0, сумма шкалы АМП понижалась от 46,2 до 24,2. В результате лечения наблюдалось улучшение общего самочувствия, повышение активности: больные активнее включались в деятельность отделения, охотно принимали участие в трудовой терапии, улучшались эмоциональные контакты с персоналом и другими больными, повышался интерес к окружающему.

Из числа больных, у которых зотепин вызывал ухудшение клинического состояния, у 3 была параноидная, у 1 - вялотекущая форма. У всех этих больных в анамнезе имела место продуктивная симптоматика, хотя до лечения она четко не выражалась. В ходе применения зотепина у них появились пара-

ноидные бредовые идеи со страхом и неадекватной моторной активностью. Побочных и выраженных сопутствующих явлений при применении этого препарата не наблюдалось. Лишь у двух больных появились незначительные экстрапирамидные явления.

В итоге первоначальный клинический опыт применения зотепина (лодопина) указывает на его благоприятное терапевтическое воздействие на отрицательную симптоматику у больных шизофренией.

Авторский указатель

Аган Т.К. 149
Акере В.Я. 99
Александрова И.Я. 103
Алликметс Л.Х. 3, 12, 41, 44
Андерманис А.В. 88
Андреева Т.Н. 46
Андрес К.Х. 91
Анхимюк О.Н. 131
Арак Э.Х. 47
Артюх М.А. 49
Ару К.А. 152

Балденков Г.Н. 46
Башко В.К. 67
Боровик Л.Г. 51
Брилене Т.А. 51
Брилис В.И. 51
Брице М.А. 49
Будникас В.А. 53
Будрис В.Б. 135

Васар В.Э. 126
Васар Э.Э. 8, 109
Вахинг В.А. 6
Визас В. 66, 76
Витолиня Р.О. 56
Вольбекас В.Ю. 59
Воронина Т.А. 62
Вяре Л.А. 128
Вяре Х.Я. 128

Гавровская Л.К. 132
Гайдялис П.Г. 64
Гасперавичене Г.А. 64
Гасюнас В. 66
Голубева В.В. 88
Голубева М.Б. 82
Григорьев В.М. 77
Гринберг Б.А. 67
Гунар В.И. 97

Дадьков И.Г. 82
Дарашкевич О.Н. 106
Даукшас В.К. 64
Денене А. 70
Донников Б.И. 131
Дубур Г.Я. 56

Жарковская Т.А. 72
Жарковский А.М. 12, 101, 114, 117
Жлабис П.А. 64
Журавков Ю.Л. 82
Жюкас П.П. 135

Заблоцкайте Д. 76, 123
Залесская Н.И. 82
Захаревский А.С. 77
Зейля А.Я. 67

Игнатенко Ф.Д. 49

Калихевич В.Н. 120
Калныньш У.В. 143

Кастрон В.В. 56
Кенунен О.Г. I44
Кибарскис Х.Х. I35
Кийвет Р.А. I5, 80
Киклевич И.Е. 82
Кименис А.А. 56
Клуша В.Е. 88
Кожухов А.Н. I7
Кондротас А.А. 53
Конопля Н.А. 82
Копелевич В.М. 44, 97
Кузьмицкий Б.Б. 82
Куренная Г.С. 46
Куртасова Т.П. I06

Лабанаускас Л.К. 64
Ланг А.Э. 8, I09
Лапин И.П. 20, 85
Лапинскас В.В. 22
Лаужикене Н.Н. 64
Лауцевичус Л.З. I35
Лауцювене Д. 68
Ленцнер А.А. 5I
Лиепа И.Р. 88
Лийвамяги Ю.А. I39, I4I
Лубас А. 66, 76

Майметс М.О. I0I
Малышева Н.В. I3I
Мелентович Л.А. 77
Мелзобс М.Я. 99
Мехилане Л.С. 24, I26, I56
Микажан В.Д. 46, I43
Миляускас Р. 27
Мирзаев С. 85
Мисиньш И.П. 88
Мисявичюс И.Р. I44
Мицкене В. 27
Мицкис А. 27
Муцениеце Р.К. 88
Мышлякова Н.В. 88

Насек В.М. 82
Нурманд Л.Б. 29, 33, 44

Оттер М.Я. 44, 9I, 93, I0I

Перекалин В.В. I0I
Пиотровский Л.Б. I03
Полевой Л.Г. 93, I0I
Прикулис А.А. 67
Пуле Э.А. I43
Пурванецкене Б.П. 64
Пурвиньш И.В. 99
Пурвиня С.П. 99
Пушков В.В. I44
Пшеничный В.Н. 82
Пыльд М.А. 80

Раал А.Э. 47
Райжене Д. 66, 76
Раманаускас Ю.Ю. 22, 32
Рейтарова Т.Е. 97
Репчите М.А. 32
Римшене Г. 27
Рогозина И.Л. 46, I43
Розанов А.Я. 97
Розанов В.А. 97
Рочка В.-С. 68
Рубитель А.В. 20
Рудзит В.К. I07
Рыжов И.В. 85
Ряго Л.К. I5, 33, 80, I0I

Саарма М.М. I49, I52, I58
Саарма Ю.М. 36

Сапронов Н.С. 103
Свирскис Ш.В. 88
Середенин С.Б. 62
Сидоренко Г.И. 106
Силе В.Я. 88
Силениеце Г.О. 107
Сильд Л.К. 152
Скутелис А.П. 131, 143
Соосаар А.Х. 8, 109
Станкайтис В.Ю. 53
Стивриня М.И. 56
Стома О.В. 82

Ткаченко Е.И. 103
Тоомаспоэг Л.Ю. 113, 152
Тоомла О.Х. 113, 152
Трновец Т. 103
Тюваева Р.Ф. 51

Урмонене А.В. 59

Фреймане З.Р. 49

Харро Я.Э. 15
Хиониди Э.А. 77
Хмель-Дунай Г.Н. 76, 123
Хуссар Ю.П. 41

Черешка К.З. 114

Шабанов П.Д. 120
Шаврин А.С. 38, 117
Шлик Я.Х. 154
Шустер Я.Я. 99

Эренштейн М.Л. 46, 143

Юрявичюс И. 76, 123

Яансон П.П. 156, 158
Янковскис С.К. 99
Яутакене И.Ю. 32

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Л.Х.Алликметс. 140 лет экспериментальной научной фармакологии в мире 3
В.А.Вахинг. Начало научной клинической фармакологии в Тартуском университете 6

I. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Э.Э.Васар, А.Х.Соосаар, А.Э.Ланг. Методологические сложности при изучении гиперчувствительности мезолимбических дофаминовых рецепторов после длительного введения галоперидола 8
А.М.Жарковский, Л.Х.Алликметс. Разработка методов скрининга антипсихотических средств 12
Р.А.Кийвет, Л.К.Ряго, Я.Э.Харро. Роль фактора стресса у подопытных животных при рецепторном скрининге вещества анксиолитического действия 15
А.Н.Кожухов. Проблемы материально-технического обеспечения доклинических испытаний 17
И.П.Лапин, А.В.Рубитель. Диагностика отрицательных плацебо-реакторов и абсолютных плацебо-нереакторов по стабильности выбора цвета 20
В.В.Лапинскас, Ю.Ю.Раманаускас. Динамика развития местно-раздражающего действия в эксперименте 22
Л.С.Мехилане. К методике клинического изучения лекарственных средств в пограничной психиатрии ... 24
Р.Миляускас, В.Мицкене, Г.Римшене, А.Мицкис. Спектральные профили высоких частот электрокортикограммы - новый метод оценки фармакологических веществ центрального действия 27
Л.Б.Нурманд. Проблема адаптации к лекарственному воздействию 29

Ю.Ю.Раманаускас, И.Ю.Яутакене, М.А.Репчите. К вопросу поиска веществ, обладающих местно-анестезирующими свойствами 32
Л.К.Ряго, Л.Б.Нурманд. Модели и методы изучения ноотропов: этапная схема скрининга новых потенциальных ноотропов 33
Ю.М.Саарма. Методические принципы клинической апробации новых психотропных лекарств 36
А.С.Шаврин. Дискриминация лекарственных веществ как метод для скрининга препаратов с анксиолитическими свойствами 38
Ю.П.Хуссар, Л.Х.Алликметс. Методологические и методические аспекты гистоморфологического изучения токсичности и хронического повреждающего действия фармакологических препаратов 41

II. ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Л.Х.Алликметс, М.Я.Оттер, Л.Б.Нурманд, В.М.Копелевич. Фармакология кальция оксибутирата 44
Т.Н.Андреева, В.Д.Микажан, Г.Н.Балденков, М.Л.Эренштейн, Г.С.Куренная, И.Л.Рогозина. Экспериментальное исследование фармакодинамических свойств форидона 46
Э.Х.Арак, А.Э.Раал. О рациональности использования водных извлечений ромашки душистой 47
М.А.Артюх, М.А.Брице, Э.Р.Фреймане, Ф.Д.Игнатенко. Поиск биологически активных веществ среди производных имидазотиазолов 49
В.И.Брилис, Т.А.Бриленe, Л.Г.Боровик, Р.Ф.Тюваева, А.А.Ленцнер. Новые данные к механизму действия элеутерококка 51
В.А.Будникас, А.А.Кондротас, В.Ю.Станкайтис. Экспериментальное изучение влияния тимотропина, реаферона α_2 и соматогена на функциональную активность Т-системы лимфоцитов 53

Р.О.Витолиня, В.В.Кастрон, М.И.Стивриня, Г.Я.Дубур, А.А.Кименис. Исследование кардиотропного действия соединений в ряду фуро-I,4-дигидропиридина ... 56
В.Ю.Вольбекас, А.В.Урмонене. Влияние финоптина на кардиоваскулярные эффекты ангиотензинамида 59
Т.А.Воронина, С.Б.Середенин. Перспективы изыскания транквилизаторов и ноотропов на основе мембраноактивных веществ 62
П.Г.Гайдялис, В.К.Даукшас, Л.К.Лабанаускас, Н.Н.Лаужикене, П.А.Жлабис, Б.П.Пурванецкене, Г.А.Гасперавичене. Некоторые вопросы механизма противовоспалительного действия производных кетонов и аминокетонов 64
В.Гасюнас, А.Лубас, Д.Райжене, В.Визас. Изучение антифибрилляционных свойств новых противоаритмических веществ 66
Б.А.Гринберг, В.К.Башко, А.Я.Зейля, А.А.Прикулис. Исследование механизма действия ингибиторов моноаминоксидазы - потенциальных антидепрессантов хинолинового ряда 67
Д.Лауцювене, В.-С.Рочка. Изучение антимоноаминоксидазной активности нового производного пиримидина . 68
А.Денене. Изыскание гиполипидемических средств среди производных (2-(пиразолил-I)-4-пиримидинилтио) уксусных кислот 70
Т.А.Жарковская. Характеристика экспериментальной модели бензодиазепинового синдрома абстиненции ... 72
Д.Заблоцкайте, И.Юрявичюс, Г.Н.Хмель-Дунай, А.Лубас, Д.Райжене, В.Визас. Изучение механизма антиаритмического действия соединения из класса местных анестетиков 76
А.С.Захаревский, Э.А.Хиониди, В.М.Григорьев, Л.А.Мелентович. Миорелаксирующая активность некоторых производных дикарбоновых кислот 77
Р.А.Кийвет, Л.К.Ряго, М.А.Пыльд. Стресспротективное действие фенибута на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс 80

Б.Б.Кузьмицкий, М.Б.Голубева, И.Г.Дадьков, Ю.Л.Журавков, Н.И.Залесская, И.Е.Киклевич, Н.А.Конопля, В.М.Насек, В.Н.Пшеничный, О.В.Стома. Фармакодинамика и фармакокинетика иммуномодулирующего соединения ряда 8-азастероидов 82
С.Мирзаев, И.В.Рыжов, И.П.Лапин. Различия между транквилизаторами разных групп и этанолом по влиянию на предпочтение темноты у мышей 85
Р.К.Муцениеце, И.Р.Лиепа, Ш.В.Свирскис, А.В.Андерманис, Н.В.Мышлякова, В.В.Голубева, В.Я.Силе, И.П.Мисиньш, В.Е.Клуша. Динамика и разнонаправленность регулирования нейроэндокринного дисбаланса нейропептидами в условиях стресса у крыс ... 88
М.Я.Оттер, К.Х.Андрес. Суточные ритмы фармакологических эффектов солей гомопантотеновой кислоты ... 91
М.Я.Оттер, Л.Г.Полевой. Влияние ноотропных веществ на условный рефлекс пассивного избегания 93
В.А.Розанов, В.М.Копелевич, Т.Е.Рейтарова, А.Я.Розанов, В.И.Гунар. Анализ влияния новых ГАМК-конъюгатов на систему ГАМК головного мозга с учетом возможности их биотрансформации 97
И.В.Пурвиньш, Я.Я.Шустер, С.П.Пурвиня, М.Я.Мелзобс, С.К.Янковскис, В.Я.Акере. Специфическая активность готовой лекарственной формы целукарпина 99
Л.К.Ряго, А.М.Жарковский, М.О.Майметс, В.В.Перекалин, Л.Г.Полевой, М.Я.Оттер. Фармакологическая характеристика I-(4-фенил-2-пирролидон)-ацетамида - карфедона 101
Н.С.Сапронов, Л.Б.Пиотровский, Е.И.Ткаченко, И.Я. Александрова, Т.Трновец. Фармакология метаболитов этимизола 103
Г.И.Сидоренко, Т.П.Куртасова, О.Н.Дарашкевич. Изучение кардиотропных свойств соединений из класса окисленных полисахаридов в эксперименте 106
Г.О.Силениеце, В.К.Рудзит. Фармакологическое влияние метаболитов триптофана на изолированные сердца холоднокровных и теплокровных животных 107

А.Х.Соосаар, Э.Э.Васар, А.Э.Ланг. Церулеин, агонист ХЦК-8 рецепторов, антагонизирует гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, вызванной длительным введением галоперидола и пиренперона 109
О.Х.Тоомла, Л.Ю.Тоомаспоэг. Влияние карфедона на иммунные реакции 113
К.З.Черешка, А.М.Жарковский. Влияние избирательных агонистов и антагонистов дофаминовых рецепторов на поведение и связывание ^{3}Н-спиперона с мембранами головного мозга 114
А.С.Шаврин, А.М.Жарковский. Влияние агонистов ГАМК-рецепторов на поведенческие эффекты бензодиазепинов 117
П.Д.Шабанов, В.Н.Калихевич. Мнестические эффекты аналогов дельта-пептида сна у крыс 120
И.Юрявичюс, Г.Н.Хмель-Дунай, Д.Заблоцкайте. Исследование инотропного действия ингибиторов кальмодулина 123

III. КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

В.Э.Васар, Л.С.Мехилане. Оценка эффективности ноотропных препаратов в лечении больных невротическими расстройствами 126
Х.Я.Вяре, Л.А.Вяре. Сравнение действия курса лечения амизилом и пиразидолом на клиническую симптоматику и кортикальные функции у больных с непсихотическими депрессивными состояниями 128
Б.И.Донников, О.Н.Анхимюк, Н.В.Малышева, А.П.Скутелис. Празозин и пропранолол - влияние на психическую и сексуальную функции при длительной контролируемой терапии больных гипертонической болезнью II стадии 131
Л.К.Гавровская. Применение тидазина - избирательного стимулятора H_2-гистаминовых рецепторов - в гастроэнтерологии и педиатрии 132

Х.Х.Кибарскис, Л.З.Лауцевичус, П.П.Жюкас, В.Б.Будрис. Исследование гипотензивных свойств слоу-тразитензина - нового производного окспренолола с диуретиком 135
Ю.А.Лийвамяги. Вальпроат натрия (депамид) в лечении эпилепсии у больных подросткового возраста ... 139
Ю.А.Лийвамяги. Ноотропил и фенибут в лечении интеллектуальных нарушений у детей 141
В.Д.Микажан, М.Л.Эренштейн, Э.А.Пуле, И.Л.Рогозина, А.П.Скутелис, У.В. Калныньш. Эффективность применения милдроната при ишемической болезни сердца 143
И.Р.Мисявичюс. Применение бензилпенициллина как антидота при острых отравлениях бледной поганкой (Amanita phalloides) 144
В.В.Пушков, О.Г.Кенунен. Результаты применения пирибедила и препаратов, блокирующих Д2 рецепторы, при лечении синдрома туретта у детей 146
М.М.Саарма, Т.К.Аган. Опыт применения доксепина в лечении больных эндогенными депрессиями 149
Л.Ю.Тоомаспоэг, О.Х.Тоомла, М.М.Саарма, К.А.Ару, Л.К.Сильд. Иммуностимулирующее действие нового нейролептика зотепина при лечении больных шизофренией 152
Я.Х.Шлик. Валиум-ретард в лечении состояний тревоги 154
П.П.Яансон, Л.С.Мехилане. Изучение спектра действия препарата "Скоподерм ТТС" 156
П.П.Яансон, М.М.Саарма. О клиническом спектре действия нейролептика "Зотепин" 158