

В. М. САМВЕЛЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОТЕКА-НАБУХАНИЯ МОЗГА У БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Проблема терапии отека-набухания головного мозга в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем не только нейрохирургии, но и большого ряда тяжелых заболеваний. Отеком мозга сопровождаются такие судорожные состояния, как хорей, эклампсия, кататонические формы шизофрении, эпилепсия, тетанус [11, 31, 32]. З. Л. Турье [22] предполагает, что отек мозга при гипертонии является основной причиной проявлений криза.

Вопросы патогенеза отека-набухания мозга представлены в некоторых обзорных работах [6, 7, 19, 20, 34].

При лечении отеков мозга широкое применение находил принцип осмотерапии—влияние гипертонических растворов поваренной соли, глюкозы, декстрана, белка, гипертонической плазмы, коллоидных растворов морской капусты, гуммарабика, хлористого кальция, мочевины [14, 26, 30, 36, 39, 40]. Однако, как отмечают Е. М. Мальм [23] и К. И. Бадмаев [8], в вопросах осмотерапии существует исключительный схематизм подхода к процессам осмоса в организме, и поэтому вещества, зачастую вводимые с целью осмотерапии, действуют как раздражители и вызывают ряд патологических цепных реакций и нежелательных осложнений.

За последние годы появились клинические наблюдения относительно благоприятного действия новоканна и ряда других холинотитических и ганглиоблокирующих веществ—пентамина, гексония, арфонада, тетмона, мекаммина, метамизила [12—16, 24, 33]. Применялись препараты антигистаминного действия, нейролегические—амизазин, резерпин, дипразид, димедрол, ларкагтил [7, 17, 35], гормональные—кортизон, гидрокортизон, витамины [10, 18, 37].

Целью нашей работы является экспериментальная терапия отека мозга у белых мышей для систематического изучения сравнительной противоотечной активности большого количества лекарственных веществ.

Методика. Методика и оценка экспериментального воспроизведения отека-набухания мозга подробно описана нами в предыдущей работе [27]. Описано получение специальных калибровочных кривых соотношения веса сырого мозга к весу тела животного (коэффициента K_1) для различных весовых категорий интактных белых мышей и крыс.

Статистически обработанные соотношения коэффициента K_1 с доверительными границами достоверности для животного определенного ве-

са в каждом отдельном опыте позволяют определить наличие или отсутствие отека мозга. Если точка, соответствующая значению коэффициента K_1 , выходит за пределы верхней границы этой кривой, можно говорить о наличии отека (рис. 1).

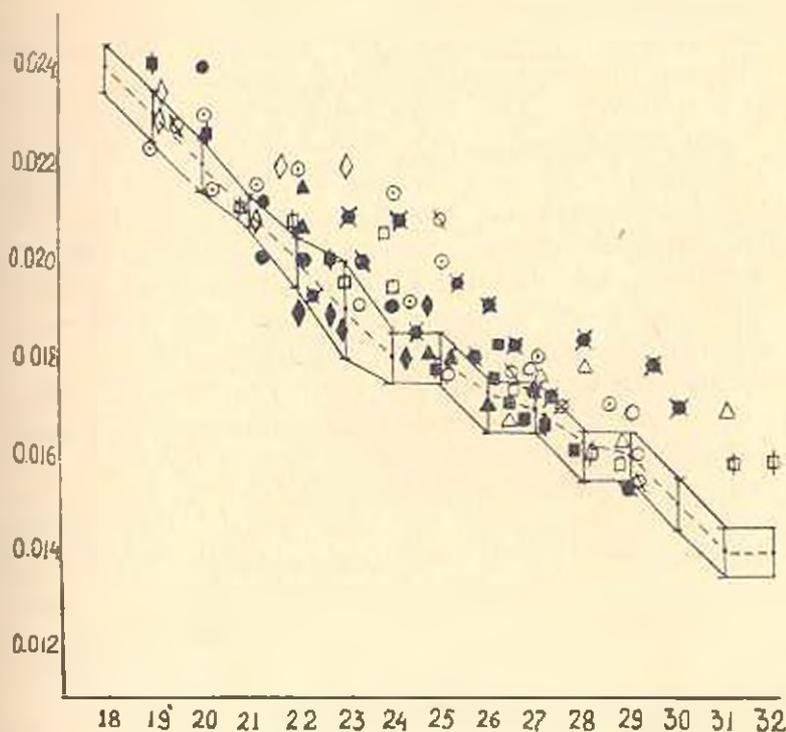


Рис. 1. Результаты экспериментальной терапии отека мозга. Оценка результатов опытов с использованной отработанной шкалы значения коэффициента K_1 (соотношение веса сырого мозга к весу тела) для различных весовых категорий белых мышей. Отек в контроле:

кружок с точкой — травматический отек; кружок темный, дважды перечеркнутый — осмотический отек.

Травматический отек

Осмотический отек

- Аминазин — темный кружок перечеркнутый
- Ганглерон — темный треугольник
- Оксиданн — темный квадрат
- Фуромеган — темный ромб
- Мочевина — темный кружок
- Уросульфан — темный квадрат перечеркнутый

- светлый кружок перечеркнутый
- светлый треугольник
- светлый квадрат
- светлый ромб
- светлый кружок
- светлый квадрат перечеркнутый

В результате проведенных ранее экспериментов нам удалось установить, что наиболее доступными и адекватными моделями для серийного изучения лекарственных средств являются методики травматиче-

* Приведены результаты 50% случаев опытов, чтобы не перегружать графическое изображение.

ского и осмотического отека. Травматический отек у наркотизированных белых мышей мы вызывали трепанацией теменной кости, диаметром 3—4 мм. Толстой иглой наносилось 20 уколов на глубину 0,5 см. Контрольные опыты показали, что у 75% мышей отчетливый отек мозга развивается на 4 день после травмы.

Осмотический отек вызывался путем внутривентрикулярного введения воды в количестве, соответствующем 21% веса животного. В среднем через 60 минут 75—80% животных погибало с признаками отека мозга.

Исследовались 31 соединения как применяемых в медицине, так и впервые синтезированных в ИТОХ АН АрмССР. Экспериментальная терапия травматического отека проводилась в течение трех дней подкожными инъекциями препаратов в дозах $\frac{1}{4}$ LD₅₀ и средних терапевтических доз. При осмотическом отеке вещества вводились профилактически за 30—35 мин до водной нагрузки в больших дозах, соответствующих $\frac{1}{4}$ LD₅₀. В опытах использовано всего 700 мышей.

Результаты опытов. Данные контрольных опытов воспроизведения отека-набухания мозга белых мышей и результаты экспериментальной терапии приведены в таблице. Из данных таблицы видно, что развитие травматического отека мозга в различной степени тормозят многие соединения. Умеренно (на 55—45%) тормозят амизил, 7351, тиомочевина, аскорбиновая кислота, рутин, димедрол, милонтин. Значительно (на 70—60%) тормозят: кортизон, оксикаин, ганглерон, арпенал, кватерон, фубромеган, амиазин, мочевила, бромурал, аспирин, уросульфат, 6-метилтиоурацил, урутин. Полностью тормозят (на 100%) развитие травматического отека мозга уротропин, дибазол и препарат 8037.

В опытах с осмотическим отеком, когда лекарственные вещества вводились однократно за 30 мин до водной нагрузки, хорошим профилактическим действием обладали лишь немногие вещества. Так, умеренно, на 50—48% предотвращают отек мозга ганглерон, оксикаин, фубромеган, мочевила. На 30—35% тормозят тиомочевина, гепарин, аскорбиновая кислота, диуретин, препарат 7351, амизил, аспирин, кортизон, урутин, гекеоний, уротропин, димедрол. Значительно (на 65—55%) предохраняют от осмотического отека мозга лишь рутин и амиазин. На одну из 31 соединений не было в состоянии полностью предупредить развитие осмотического отека мозга.

На обеих экспериментальных моделях наиболее активными оказались амиазин, ганглерон, оксикаин, фубромеган, мочевила, уросульфат и урутин, которые предупреждали развитие и травматического и осмотического отека у 45—100% животных (рис. 1).

Обсуждение результатов. Патогенез отека-набухания мозга связан с таким многообразием факторов, вызывающих и усугубляющих отек, что необходимо при отборе лекарственных веществ с целью экспериментальной терапии учесть все стороны фармакологического действия препаратов, способных блокировать развитие процесса в любом из звеньев этой цепи патологических реакций.

Исходя из факта, что одной из патогенетических причин возникно-

Таблица I
Сравнительная противоотечная активность соединений

Кодовое соединение	Название препарата	Фармакологическое действие	Травматиче- ский отек	Осмотиче- ский отек
			"противоотечного действия"	
1	Амизил	центральные холиноли- тики и ганглиолитики	45	32
2	7351	.	45	32
3	Ганглерон	.	60	48
4	Оксикаин	.	60	48
5	Этпенал	.	30	0
6	Арвенал	.	60	16
7	Гексоний	.	30	32
8	Кватерон	ганглиолитики	60	0
9	Фубромеган	.	60	48
10	7066	.	30	0
11	Аминазин	транквилизаторы и ней- роплегические	60	60
12	Резерпин	.	30	0
13	Милонтин	.	52,5	24
14	Дибенамин	адренолитики	30	16
15	8037	.	100	0
16	Фенамин	адреномиметики и сти- муляторы Ц. П. С.	30	16
17	Дибазол	.	100	0
18	Кофени	.	26,2	16
19	Диуретин	мочегонный	30	40
20	Аспирин	противовоспалительные	60	32
21	Атофан	.	37,5	16
22	Уротропин	.	100	32
23	Уросульфам	.	60	48
24	Кортизон	гормональные и вита- минные препараты	62,2	32
25	6-Метилтиоурацил	.	60	16
26	Аскорбиновая кислота	.	45	40
27	Рутин	.	45	64
28	Урутин	.	60	32
29	Мочевина	производные мочевины	60	48
30	Тиомочевина	.	45	32
31	Бромурал	.	60	0
32	Бромисто-водородная амлилотномочевина	.	37,5	24
33	Димедрол	антигистаминный	45	32
34	Гепарин	антикоагулянт	**	36

* В контроле: травматический отек 75%, осмотический — 80%.

** Погибают все от кровотечения.

нения отека мозга являются нейрогуморальные расстройства, и применение в клинике некоторых ганглиоблокирующих и холинолитических средств дает определенный лечебный эффект, мы исследовали ряд препаратов, синтезированных в ИТОХ. Препараты ганглерон, оксикаин, этпенал, 7351, арвенал обладают выраженным холинолитическим действием и преимущественно блокируют «Н» и «М» холинорецепторы центральной нервной системы [1—3, 28—30].

Препараты кватерон, фубромеган, 7066 были отобраны как ганглио-литические вещества, блокирующие преимущественно холинорецепторы периферической нервной системы [4, 5, 25].

Исходя из противоотечного действия мочевины, мы исследовали ее Биологический журнал Армении, XIX, № 10—6

2. Предложенный нами метод оценки результатов экспериментального воспроизведения и терапии отека-набухания мозга у белых мышей вполне пригоден для широкого изыскания противотечных средств.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 14.VII 1965 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ՍՊԻՏԱԿԻ ՄՐԱՆԻՐԻ ՈՒՂԵՂՐԻ ԱՅՏՈՒՅՔԻ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿԻ ԹԵՐԱՊԻԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ռ ի մ

Նկարագրված են 34 զեղանյութերի համեմատական հակաալոցացային ակտիվության ուսումնասիրության սվյալները: Ուղեղի ալոցացն ստացվում է արավմատիկ և օսմոտիկ մեթոդներով, իսկ վերջինիս առկայությունը և ինտենսիվությունը զննատվում են հեղինակի կողմից մշակված հատուկ կորի միջոցով:

Հետազոտությունների հետևանքով հայտնաբերվեց, որ արավմատիկ և օսմոտիկ մեթոդով ստացված ալոցացի վրա լավագույն բուժիչ ազդեցությունն ունեն հետևյալ միացությունները՝ ամինադին > ցանդլերոն = օքսիկահին = միքանյութ = ֆուրրամեզան = ուրուսոլֆան = ուուտին: Տվյալ մեթոդը հարմար է մեծ քանակությամբ զեղանյութերի հակաալոցացային հատկությունների ուսումնասիրության համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян Н. Е. Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1959.
2. Акопян Н. Е. Диссертация. Ереван, 1954.
3. Акопян Н. Е. Арпенал и опыт его клинического применения. Ереван, 1964.
4. Акопян Н. Е. и Алексанян Р. А. Фармакол. и токсикол. 4, 316, 1960.
5. Алексанян Р. А. Изв. АН АрмССР (биол. серия), т. 13, 3, 55, 1960.
6. Арутюнов А. И. Физиологич. обоснов. нейрохирургич. операций. М., 1954.
7. Бадмаев К. И. Вопросы нейрохирург. 2, 43, 1956.
8. Бадмаев К. И. Труды II Всероссийской научно-практич. конфер. нейрохирургов. Медгиз, 1954.
9. Бочаров А. А., Лушникин А., Боршаговский М. И. Нов. хирург. Архив, 10, 49, 1961.
10. Виноградова Н. Н. Вопр. нейрохир. 6, 38, 1962.
11. Вяземский Н. М. Вопр. нейрохир., т. 12, в. 1, 39, 1947.
12. Гилевич Ю. С. Хирургия, 6, 26, 1959.
13. Гинешинский А. Г. и Васильева В. Ф. Бюлл. exper. биол. и мед., 7, 3, 1961.
14. Гуревич Т. Э. Сов. врач. газ. 17, 1252, 1934.
15. Донисенко П. И. Фармакол. и токсикол. 3, 269, 1963.
16. Егоров Б. Г. и Кандель Э. И. Вопр. нейрохир. 2, 3, 1958.
17. Землич В. Ф., Шербакова Е. Я. Вопр. нейрохир. 4, 49, 1960.
18. Кириллов В. Медработник, 53, 4, 1955.

19. Классовский Б. Н. Труды Института нейрохир. им. Бурденко, т. 1, 21, 1948.
20. Лееницкая В. Л., Морозов В. В., Пашкова В. С., Иванова А. П. Отек мозга в эксперименте и клинике. Симферополь, 1949.
21. Либов А. С., Крохов Ю. С., Лопатни В. А. и Дзуцов Н. К. Вестник хирург. им. Грекова, 5, 78, 1962.
22. Лурье З. Л. Клин. мед., т. 27, 12, 71, 1949.
23. Мальм Е. Н. Невропат. и психиатр., 3, 87, 1937.
24. Меликсетян С. А. Труды объедин. научн. конфер. молодых нейрохир. Медгиз, 291, 1962.
25. Миджоян А. Л. и Самвелян В. М. Матер. Закавказ. съезда физиол., фармакол. и биохим. Баку, 1962.
26. Поволоцкий Ш. И. Мат. 4 пленума патофизиол. Сибири и Дальн. Востока. Томск, 29, 1962.
27. Самвелян В. М. Патофизиол. и эксперим. терап., 4, 1966.
28. Самвелян В. М. Диссертация. Ереван, 1954.
29. Самвелян В. М., Герасимян Д. А. Изв. АН АрмССР, (биол. серия), т. 16, 12, 11, 1963.
30. Самвелян В. М. Изв. АН АрмССР, (биол. серия), т. 16, 2, 11, 1963.
31. Снесарен П. Е. Теоретич. основы патол. анатомии псих. заболеваний. Медгиз, 1950.
32. Третьяков К. Н. Тр. кафедры нервн. болезн. Саратовск. мед. инстит., 85, 1948.
33. Угрюмов В. М., Авицин А. П. и др. Вопр. нейрохир., 4, 1, 1960.
34. Эйдинова М. Б. Невропат. и психиатр., Т. 10, 4, 116, 1941.
35. Bulle P. H. Proseedings, v. 94, 3, 553, 1957.
36. Clasen R. A., Prouty R. et oth. Surg., Gynecol. and Obstetr., 104, 591, 1957 (РЖБ, 14, 432, 1958).
37. Hendley E. D., Schiller A. A. Am. J. Physiol., 180, 378, 1959.
38. Garrault M., Arsic M., Sabbadini E. Med. ref. ж., 8, 65, 1960.
39. Maciver J. N., Lassman L. P. et oth. Lancet, v. 11, 7048: 544, 1958.
40. Raison J. G. Lancet, v. 2, 7003, 984, 1957.