

В. М. САМВЕЛЯН, В. Г. САРКИСЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БЕЛЫХ КРЫС И КРОЛИКОВ

В предыдущей работе [13] нами были приведены результаты исследований на белых мышах противоотечной активности химических соединений, обладающих различным фармакологическим действием.

Целью настоящей работы является изучение отобранных при предварительных исследованиях наиболее активных соединений методом экспериментальной терапии отека мозга у крыс.

Методика. Методика воспроизведения и оценки величины отека-набухания головного мозга белых мышей и крыс подробно описана нами [14].

Калибровочная кривая со статистически обработанными величинами коэффициента K_1 , отражающего соотношения веса сырого мозга к весу тела интактных крыс, весящих от 120 до 260 г, позволяет определить наличие или отсутствие отека мозга у подопытных животных.

Достоверность метода оценки была исследована в контрольных опытах при различных методах воспроизведения отека мозга, описанных в литературе, на крупных лабораторных животных [1—2, 4—5, 8—11, 16—18, 20, 24—25].

Отек-набухание мозга у белых крыс вызывался методами: а) травматического повреждения черепа и мозгового вещества, б) нарушением осмотического равновесия организма, в) сдавливанием области четверохолмия инородным телом, г) раздражением седалищного нерва кристаллом винной кислоты.

Было обнаружено, что при травматическом повреждении отек мозга у 85% животных развивался на 4-й день после травмы. При нарушении осмотического равновесия внутрибрюшинным введением воды, отек мозга у 90% крыс развивался при 21—22% водной нагрузке. При сдавливании области четверохолмия и раздражении седалищного нерва отек у 80% животных развивался на 4—5-й день после операции. Два последних теста недостаточно удобны ввиду того, что зачастую животные погибают до окончания подопытного периода с признаками гемиплегий, кровоизлияний, что затрудняет учет полученных результатов.

На моделях травматического и осмотического отеков мозга были изучены 28 соединений, обладающих холинолитическим (центральным и периферическим), адренолитическим, нейроплегическим действием, обладающих противовоспалительной, антигистаминной активностью. Были изучены некоторые гормональные и витаминные препараты. Некоторые из изученных соединений синтезированы в ИТОХ АН АрмССР (директор — академик АН АрмССР А. Л. Мнджоян).

Экспериментальная терапия травматического отека проводилась в течение 3 дней, внутримышечными инъекциями препаратов в дозах, соответствующих— $1/6 LD_{50}$. При осмотическом отеке вещества вводились профилактически в дозах, соответствующих $1/5 LD_{50}$.

Один из наиболее активных препаратов, отобранный в опытах на крысах, был изучен на 22 кроликах, 11 из которых служили контролем. Опыты ставились как на интактных животных, так и слегка наркотизированных внутривенным введением уретана (0,9 г/кг). Для воспроизведения отека мозга у кроликов мы воспользовались методикой, примененной в подобных исследованиях П. П. Денисенко [6], учитывая, что изученный нами препарат № 7351 по химическому строению очень схож с метамизилом [12].

Тренировался участок теменной кости диаметром 25 мм. Удалялась твердая мозговая оболочка. Обнажался седалищный или блуждающий нерв и центральный конец раздражался электрическими импульсами от 3 до 10 вольт, с частотой 50—250 герц с длительностью 0,1—0,5 мсек в течение 5—15 мин. Выбухание мозга (повышение внутричерепного давления) регистрировалось при помощи специального плексигласового онкометра, затянутого тонкой резиновой мембраной, ввинченного в трепанационное отверстие. Онкометр соединяли резиновой трубкой с водным манометром и онкометрическую кривую записывали на ленте кимографа. Наблюдения велись в течение 4 час. Препарат № 7351 вводился внутривенно, в дозе 3 мг/кг за 30 мин. до начала трепанации. Во всех опытах определяли значение коэффициента K_1 (сырой мозг/вес тела) и K_2 (сырой мозг/сухой остаток).

Результаты опытов. Противоотечная активность изученных соединений при экспериментальной терапии отека мозга приведена в табл. 1.

В случае травматического отека хорошие результаты были получены с фубромеганом, урутином, препаратом 7351, атропином, мочевиной, оксикаином, уротропином, дибенамином, кортизоном, метамизилом, большинство из которых проявило активность и в опытах на мышах.

Осмотический отек значительно (на 60—90%) тормозили: амизил, препарат 7351, уротропин, уросульфан, кортизон, мочевина. Оба вида отеков значительно (на 50—90%) тормозили: препарат 7351 > уротропин = амизил > уросульфан > кортизон = № 7313 > мочевина > урутин > тиомочевина > атропин > метамизил > этпенал.

Ввиду того, что развитие отека мозга обусловлено многообразием патогенетических факторов, нам казалось целесообразным исследовать различные комбинации активных веществ с меньшими действующими дозами ($1/10$ — $1/12 LD_{50}$). С этой целью изучено 30 различных комбинаций активных веществ на обеих моделях отеков. Результаты опытов по наиболее активным комбинациям приведены в табл. 2. Наилучшие результаты получены, в основном, при сочетании нейротропных средств с не нейротропными соединениями.

Противоотечная активность препарата № 7351 при травматическом и осмотическом отеке на калибровочной кривой представлена на рис. 1.

Таблица 1

Сравнительная противоотечная активность (крысы)

Количество соединений	Вещество	% противоотечного действия	
		травматический отек	осмотический отек
1	Новокаин	36	30
2	Амизил	59,5	90
3	Метамизил	51	54
4	№ 7351	68	90
5	Ганглерон	51	18
6	Атропин	68	50
7	Оксикаин	76,5	34
8	Этпенал	51	50
9	Кватерон	36	34
10	Фубромеган	90	34
11	Аминазин	36	54
12	Дибенамин	68	34
13	№ 8037	36	31,6
14	Дибазол	36	25
15	Уротропин	60	90
16	Уросульфам	68	72
17	Кортизон	68	67,5
18	Аскорбиновая кислота	51	18
19	Рутин	36	34
20	Урутин	90	54
21	Мочевина	68	65
22	Тиомочевина	68	54
23	Бромурал	36	10
24	Бром. вод. амил-тиомочевина	68	10
25	Димедрол	42,5	54
26	Мебедрол	42,5	34
27	7313	68	67,5
28	7314	51	34

В контроле: травматический отек — 85%, осмотический — 90%.

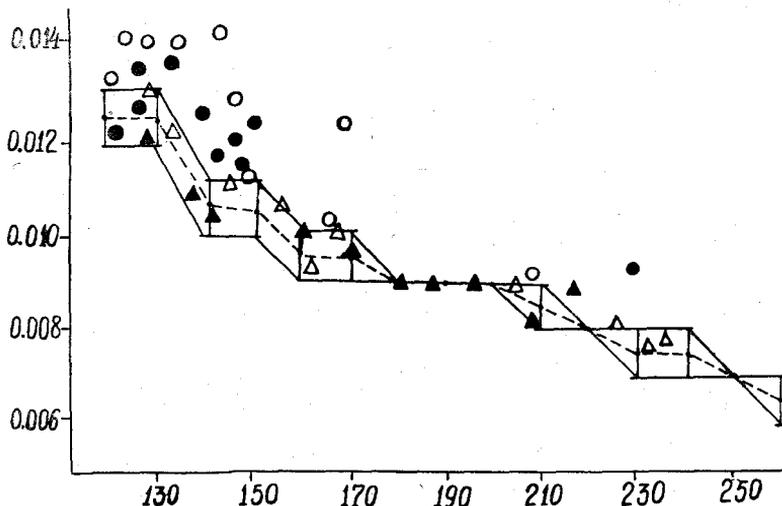


Рис. 1. Величина отека мозга на калибровочной кривой. Абсцисе — вес крыс в г. Ординат — значение коэффициента K₁. Условные обозначения: ● — травматический отек (контроль), ○ — осмотический отек (контроль); ▲ — травматический отек при лечении препаратом № 7351, △ — осмотический отек при однократном введении препарата № 7351.

Таблица 2

Противоотечная активность сочетания активных препаратов

Комбинации препаратов	% снятия отека		Дозы в мг/кг
	травматический отек	осмотический отек	
№ 7351 + фубромеган	90	90	5/20
№ 7351 + рутин	90	81	5/30
Метамизил + рутин	90	81	8/30
Фубромеган + урутин	90	80	30/04 мл
Фубромеган + уротропин	90	72	25/10
Фубромеган + рутин	70	50	25/20
Уросульфан + урутин	90	54	50/04 мл
Оксикаин + урутин	59,5	72	20/04 мл

В контрольных опытах на кроликах раздражение седалищного или блуждающего нерва вызывало повышение внутричерепного давления спустя 5—10 мин. после прекращения раздражения. К концу 3 часа наблюдений внутричерепное давление повышалось на 14—18 см водного столба. При предварительном введении препарата № 7351 внутричерепное давление повышалось в незначительной степени и было всегда почти вдвое ниже, чем в контрольных опытах (рис. 2).

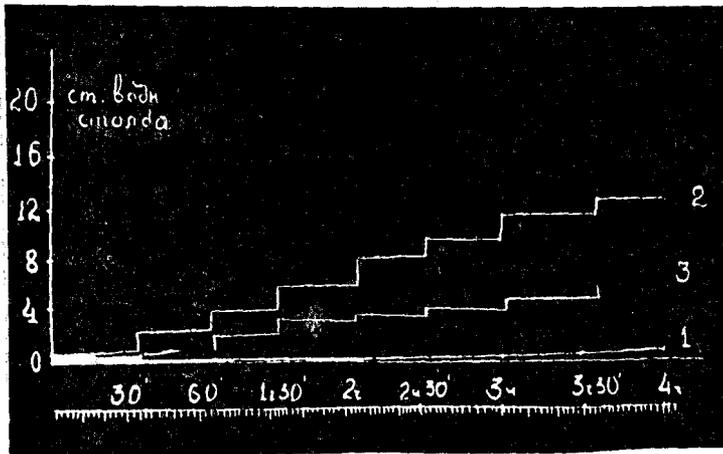


Рис. 2. 1—Внутричерепное давление в сантиметрах водного столба у кролика при отсутствии электрического раздражения. 2—Внутричерепное давление у другого животного после 10-минутного раздражения центрального конца блуждающего нерва. 3—Внутричерепное давление у третьего животного после раздражения центрального конца блуждающего нерва на фоне действия препарата № 7351.

Вес сырого мозга подопытных кроликов был на 0,25—2,18 г меньше, чем вес мозга контрольных. Высушивание мозга до постоянного веса не показало особой разницы в весе сухого остатка леченных и контрольных животных. Не отмечалось также особой разницы между весом мозга наркотизированных и ненаркотизированных животных (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные данные веса сырого мозга и сухого остатка контрольных и леченных животных

Контрольные				Леченные			
вес в г				вес в г			
количество животных	вес кроликов	вес сырого мозга	вес сухого остатка	количество животных	вес кроликов	вес сырого мозга	вес сухого остатка
1	1820	10,60	2,19	1	2130	9,70	2,13
2	2740	9,90	1,94	2	2550	9,84	2,10
3	2780	9,97	1,95	3	2570	9,85	2,17
4	2880	11,12	2,25	4	2870	9,57	2,16
5	2960	11,00	2,19	5	2940	9,78	2,16
6	3000	10,95	2,25	6	3160	10,10	2,37
7	3150	10,80	2,17	7	3200	8,62	1,94
8	3170	10,80	2,16	8	3300	9,75	1,96
9	3300	10,36	1,87	9	3460	10,60	2,35
10	3500	10,75	2,16	10	3470	10,55	2,32
11	3840	10,95	2,20	11	3820	9,71	2,32
Среднее	3030	10,65	2,13	среднее	3024	9,76	2,18
Кoeffициент $K_1 = 0,0035$				Кoeffициент $K_1 = 0,0032$			
Кoeffициент $K_2 = 5,00$				Кoeffициент $K_2 = 4,50$			

Гистологическое изучение мозга подтвердило терапевтический эффект препарата.

Обсуждение результатов. Тот факт, что большинство изученных веществ, обладающих различным фармакологическим действием, в той или иной степени тормозят развитие отека мозга, можно объяснить разнообразием патогенетических факторов, участвующих в формировании отеочной реакции. Имеются данные о защитном противоотечном эффекте хлоропромазина, резерпина, антигистаминных и адренолитических соединений [21—23].

Способность таких препаратов, как 7351, амизил, метамизил, гангле-рон, оксикаин и других ганглиолитиков, значительно тормозить развитие отека мозга отчасти можно объяснить присущей им холинолитической, в частности мускаринолитической активностью, при помощи которой осуществляется блокада проведения патологических импульсов в ретикулярной формации ствола мозга и подтверждается огромная роль нервнорефлекторного патогенетического звена в механизме развития отека мозга.

Значение преимущественно мускаринолитического действия отчетливо выступает при сопоставлении убывающего ряда сравнительной противоотечной активности препаратов: № 7351 > уротропин = амизил... этпенал. Бросается в глаза тот интересный факт, что на первом месте по терапевтическому эффекту стоит препарат № 7351, а на последнем — этпенал, несмотря на то, что они являются представителями одного го-

мологического ряда и отличаются друг от друга тем, что взамен изопророкси группы (№ 7351) этпенал у основного углерода имеет этокси группу. Видимо, преобладанием центрального М-холинолитического эффекта метамизил в опытах на кроликах выгодно отличается от спазмолитина своим выраженным противоотечным действием [6]. Противоотечное действие М-холинолитических соединений, возможно, обусловлено уменьшением рефлекторных воздействий, в частности на сосуды мозга, неизбежно возникающих при черепно-мозговой травме [2, 7, 8, 15, 19].

Однако создается впечатление, что противоотечная активность таких препаратов, как метамизил, № 7351 и амизил, не целиком обусловлена их специфическим холинолитическим действием, так как при почти одинаковой холинолитической активности степень терапевтического противоотечного действия их различна. Это различие можно будет установить только при более разностороннем и глубоком изучении неспецифических, сугубо «тканевых» свойств этих соединений.

Такие вещества, как аспирин, уротропин, уросульфам, урутин тормозят отек мозга, вероятно, за счет уменьшения проницаемости биологических мембран, что служит поводом для применения их при различных воспалениях и аллергических реакциях. В то же время они действуют и центрально, влияя на гипофизарно-адреналовую систему, например, аспирин.

Н. И. Гращенко и сотр. [5], а также ряд зарубежных исследователей черепно-мозговую травму рассматривают как стрессовую реакцию. Усиленное выделение кортикостероидов и адреналина при этом можно расценивать как проявление защитной реакции организма в целях поддержания сосудистого тонуса и уменьшения проницаемости гисто-гематических барьеров.

Большое значение в проницаемости эндотелия стенки мозговых сосудов играет агрегатное состояние гиалуроновой кислоты. Известно, что аскорбиновая кислота, гепарин и, вероятно, рутин являются ингибиторами гиалуронидазы, чем и обусловлен их терапевтический эффект в наших экспериментах. Дальнейшее изучение интимных механизмов действия активных противоотечных лекарственных веществ позволит по возможности целенаправленно сочетать препараты для полного предупреждения и лечения отека-набухания мозга.

В ы в о д ы

1. Изучено 28 соединений различного фармакологического действия на моделях травматического и осмотического отеков мозга у крыс. Оба вида отеков значительно (на 50—90%) тормозят: препарат 7351 > уротропин = амизил > уросульфам > кортизон = № 7313 > мочеви́на > урутин > тиомочевина > атропин > метамизил > этпенал.

2. Исследовано 30 различных комбинаций активных лекарственных веществ с меньшими действующими дозами. Обнаружено, что наилучших результатов можно достичь при сочетаниях: препарат 7351 + фуброме-

ган, 7351 + рутин, метамизил + рутин, при введении которых можно добиться предупреждения и лечения отека мозга крыс в 80—90% случаев.

3. Препарат № 7351, обладающий выраженным центральным М-холинолитическим действием, при предварительном введении значительно тормозит развитие травматического и рефлекторного отека мозга у кроликов.

Институт кардиологии и сердечной
хирургии Минздрава АрмССР

Поступило 6.III 1967 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Վ. Գ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

**ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԵՎ ՀԱԳԱՐՆԵՐԻ ԳԼԵՈՒՂԵՂԻ
ԱՅՏՈՒՅԱՆՈՒՌՈՉՄԱՆ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿ ԹԵՐԱՊԻԱՆ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նկարագրված են 28 դեղանյութերի համեմատական հակաալտուցային ակտիվության ուսումնասիրության տվյալները: Ուղեղի ալտուցն ստացված է տրավմատիկ ու օսմոտիկ մեթոդներով և վերջինիս առկայությունն ու ինտենսիվությունը գնահատվում են հեղինակի մշակած հատուկ կորի միջոցով:

Հետազոտությունների հետևանքով բացահայտվեց, որ տրավմատիկ և օսմոտիկ մեթոդով ստացված ալտուցի վրա լավագույն բուժիչ ազդեցություն ունեն հետևյալ միացությունները՝ պրեպարատ N 7351 > ուրոտրոպին = ամիզիլ > ուրոսուլֆան > կորտիզոն = N 7313 = միզանյութ > ուրութին > տիոմիզանյութ > ատրոպին > մետամիզիլ > էթպենալ:

N 7351 պրեպարատը պրոֆիլակտիկ ներերակային սրսկման դեպքում զգալի կերպով արգելափակում է ուղեղի ալտուցի առաջացումը և լիկվորի ճրնչման բարձրացումը ճաղաքների մոտ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акидинова Н. С. Тез. докл. студ. научн. конф. Кишиневского мед. ин-та, Кишинев, 28, 1956.
2. Арутюнов А. И. Физиолог. обоснов. нейрохирургич. операций. М., Медгиз, 197, 1954.
3. Бадмаев К. Н. Архив патологии, 4, 35, 1957.
4. Вирозуб И. Д., Сергиенко Т. М. Вopr. нейрохир., т. 16, 6, 50, 1952.
5. Гращенков Н. И., Кассиль Г. Н., Боева Е. М. и др. Вopr. нейроэндокринной патологии. Горький, 1962.
6. Денисенко П. П. Фарм. и токсикол., т. 25, 3, 269, 1962.
7. Егоров Б. Г. и Кандель Э. И. Вopr. нейрохир., 2, 3, 1958.
8. Клосовский Б. Н. Вopr. нейрохир., т. 9, 6, 38, 1945.
9. Лесницкая В. Л., Морозов В. В., Пашкова В. С., Иванова И. А. Отек мозга в эксперименте и клинике. Симферополь, 1959.
10. Приходченко И. А. Пробл. нейрохирургии. Киев, 1955.
11. Розин М. А. Воспроизвед. заболеваний у животных для эксперимент. терапевт. исслед. Медгиз, Л., 172, 1954.
12. Самвелян В. М. Изв. АН АрмССР (биолог. науки), 3, 15, 1965.

Биологический журнал Армении, XXI, № 5—3

13. Самвелян В. М. Биологич. журн. Армении АН АрмССР, 10, 78, 1966.
14. Самвелян В. М. Патолог. физиолог. и Экспер. терапия. 4, 80, 1966.
15. Угрюмов В. М., Авицин А. П., Вихерт Т. М., Зотов Ю. В. и др. *Вопр. нейрохир.*, 4, 1, 1960.
16. Четвериков Н. С. и Кислов В. А. *Невропат. и психиат.*, II, 3, 18, 1942.
17. Чиковани К. П., Чубинидзе А. И., Любарская К. В. *К физиолог. обоснов. нейрохир. операций.* М., Медгиз, 209, 1954.
18. Шлыков А. А. 5-я сессия нейрохирургич. совета, М.—Л., 61, 1940.
19. Шлыков А. А., Угрюмов В. М., Щербакова Е. Я., Зотов Ю. В. *Черепно-мозговая травма.* М., 133, 1962.
20. Beranek R., Fantis A., Gutmann E., Vrbova G. Praha, *Nakladatelsvit Ceskoslovenske Akad. Ved.* 123, s. 11, 1955.
21. Bulle P. H. *Proceedings*, v. 94, 3: 553, 1957.
22. Girerd R. J. *Dipasquale G. Stein et oth.*, *Arch. Int-Pharmacodyn.*, 33, 11, 27, 1961.
23. Hendley E. D. and Schiller A. A. *Arm. J. Phystol.* 180: 378, 1955.
24. Small R. G. and Krehl W. A. *I. of Neuropathol. and Experim. Neurof.* 2, 2, 192, 1952.
25. Stern W. E. *J. Neurosyrgery*, 16, 6:676, 1957.