



УДК 577.1:591.481:615.221

ПОВЫШЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ФЕНАЗЕПАМА

(к вопросу о механизме антистрессорного действия бензодиазепинов)

МОЛОЧКИНА Е. М., ПАПИН А. А., КАИПОВА Г. Д., КОРОТКИНА Р. Н.,
БУРЛАКОВА Е. Б., КАРЕЛИН А. А.

*Институт химической физики АН СССР, Институт хирургии
им. А. В. Вишневского АМН СССР, Москва

В последнее время в клинике широко применяют отечественный транквилизатор 1,4-бензодиазепинового ряда феназепам [1]. Основной целью его назначения в предоперационном периоде хирургическим больным является обеспечение адекватного антистрессорного эффекта, то есть подавление (устранение) психоэмоционального напряжения.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важной роли интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран в механизме развития эмоционально-болевого и эмоционального стресса у животных и человека [2—10]. В плане изучения механизма антистрессорного действия феназепама важно установить, как влияет этот препарат на интенсивность ПОЛ в головном мозгу у животных. Постановка такой задачи является необходимой и потому, что ранее были получены данные, казалось бы, противоречащие проявляющемуся по клиническим показателям антистрессорному действию феназепама, то есть было обнаружено его прооксидантное действие в модельной системе и усиление ПОЛ в печени крыс после внутрибрюшинного введения препарата [11].

Объектом исследования были 90 самцов белых крыс со средней массой тела 200 г, содержащихся на обычном рационе вивария. Раствор феназепама готовили из сухого порошка путем солюбилизации его в 0,9%-ном растворе NaCl с помощью твина-80. Препарат вводили внутрибрюшинно в количествах 0,5 и 5,0 мг на кг массы тела животного. Крысам контрольной группы вводили 3%-ный раствор твина-80 в 0,9%-ном растворе NaCl. Одной из групп животных одновременно с феназепамом внутрибрюшинно вводили таламонал (2,0 мл/кг), содержащий 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фентанила. Крыс забивали через 1, 4, 6, 24, 48 и 72 ч после введения феназепама или 0,9%-ного раствора NaCl. Мозг

после этого быстро извлекали, промывали холодным 0,9%-ным раствором NaCl, измельчали в микроизмельчителе ткани. Экстракцию липидов из ткани мозга проводили смесью хлороформа и метанола по методике Кейтса [12]. Об уровне ПОЛ судили по антиокислительной активности (АОА) липидов, которую определяли на метилолеатной модели [3]. На рисунке каждая точка на кривых соответствует 2—4 определениям АОА. У каждой точки обозначены границы доверительного интервала величины Δ АОА (в % от АОА_{контр.}, $p=0,05$). Число групп контрольных животных, у которых определяли АОА липидов мозга, было 16. На рисунке заштрихована область значений Δ АОА (в %), значимо не отличающихся от 0 (в пределах $p=0,05$).

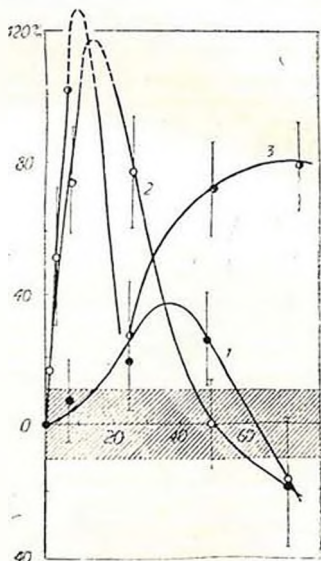


Рис. Изменение антиокислительной активности (АОА) липидов головного мозга крыс после введения феназепама. По оси абсцисс—время после внутрибрюшинного введения препаратов животным (ч); по оси ординат—изменение АОА в % $\left(\frac{\Delta \text{АОА (опыт-контр.)}}{\text{АОА}_{\text{контр.}}} \right)$ после введения 5 мг/кг (1), 0,5 мг/кг (2) феназепама и совместного введения (3) феназепама (5 мг/кг) с таламоналом (2 мл/кг)

На рисунке представлены изменения АОА липидов головного мозга крыс (в % по отношению к абсолютной величине исходной АОА) после однократного введения феназепама в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг. Видно, что феназепам существенно повышает АОА липидов мозга, то есть подавляет ПОЛ. В обоих случаях (как при высокой, так и при низкой дозах) после

введения феназепама характер кривых изменения АОА липидов аналогичен, то есть сначала отмечается подъем, затем возвращение к исходному уровню, за которым следует небольшое понижение АОА по сравнению с нормой. Выраженное и продолжительное увеличение АОА липидов головного мозга под действием феназепама позволяет предположить, что способность феназепама повышать АОА липидов мозга вносит значимый вклад в защитный антистрессорный эффект, оказываемый этим веществом на животных и человека.

Поскольку в схему премедикации хирургических больных помимо феназепама (основного компонента) входит также таламонал, представлялось важным изучить совместное влияние феназепама и таламонала на АОА липидов мозга. Кривая 3 на рисунке демонстрирует изменения АОА липидов мозга крыс после одновременного введения феназепама и таламонала. Во все сроки наблюдения АОА существенно повышена по сравнению с исходным уровнем, и намного выше (кроме срока 24 ч), чем АОА липидов при введении одного феназепама. Если понижение АОА через 72 ч после введения феназепама связано с некоторым его повреждающим действием (как это показано для гепатоцитов [11]), можно предположить, что таламонал способствует снятию этого повреждающего эффекта. Более выраженное увеличение АОА липидов мозга после совместного введения феназепама и таламонала является, на наш взгляд, обоснованием целесообразности включения последнего в комбинации с бензодиазепинами при введении их в организм с антистрессорной целью.

Возвращаясь к действию феназепама, хочется отметить тот факт, что прирост АОА при введении малой дозы феназепама существенно больше такового, вызванного высокой дозой. Этот, на первый взгляд, парадоксальный результат можно, по нашему мнению, объяснить двойственным влиянием препарата на клеточный метаболизм: с одной стороны, его прооксидантным действием при включении в липиды [11], с другой — повышение АОА вследствие рецепторного связывания феназепама нервными окончаниями [13]. Учитывая, что в печени или нет бензодиазепиновых рецепторов или их очень мало по сравнению с мозгом, с этих же позиций можно объяснить и разницу в действии феназепама (5 мг/кг) на АОА липидов мозга и печени (повышение в первом и понижение [11] во втором случае). Разумеется, мы не исключаем и другие возможности объяснения описанных экспериментальных фактов.

INCREASED RAT BRAIN LIPID ANTIOXIDATIVE ACTIVITY AFTER PHENAZEPAM INJECTION

(concerning the mechanism of stressprotective action of Lenzodiazepines)

MOLOCHKINA Ye. M., PAPIN A. A., KAYIPOVA G. D., KOROTKINA R. N.,
*BURLAKOVA Ye. B., KARELIN A. A.

*Institute of Chemical Physics, USSR Academy of Sciences, Moscow
A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, USSR Academy of Medical
Sciences, Moscow

Intraperitoneal injections of phenazepam have been found to result in a marked and prolonged increase in rat brain lipid antioxidative activity (AOA).

Since lipid peroxidation intensification (and AOA decrease) are one of the essential features of stress injuries, it is quite reasonable to believe that it is the phenazepam capacity to raise rat brain lipid AOA that contributes markedly to the stressprotective effect of the drug in human beings and animals. A more pronounced AOA increase after joint administration of phenazepam and thalamonal indicates the expediency of tandem administration of thalamonal with benzodiazepines in stress conditions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Феназепам (под ред. А. В. Богатского). Киев, Наукова думка, 1982.
2. Богдадова Е. Д., Казан В. Е., Кулиев И. Я. и др. Иммунология, № 2, с. 65—66 1981.
3. Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М., Наука, 1975.
4. Месерсон Ф. З., Казан В. Е., Прилипко Л. А., Рожницкая И. И. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 87, № 1, с. 404—406, 1979.
5. Прилипко Л. А. Роль процессов перекисного окисления липидов в повреждении мембранных структур мозга при стрессе и гипероксии. Автореф. докт. дисс., М., 1983.
6. Прилипко Л. А., Орлов О. М., Иванова Е. М. Докл. АН СССР, т. 265, № 4, с. 1010—1014, 1982.
7. Шведова А. А., Казан В. Е., Кулиев И. М. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 93, № 4, с. 24—26, 1982.
8. Месерсон Ф. З., Казан В. Е., Прилипко Л. А., Рожницкая И. И. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 90, № 12, с. 661—663, 1980.
9. Месерсон Ф. З., Павлова В. И., Коробейникова Э. Н. Вopr. мед. химии, т. 26, № 6, с. 827—832, 1980.
10. Молодавкин Т. Н., Пожоровский М. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 100, № 7, с. 36—38, 1985.
11. Молочкина Е. М., Каипова Г. Д., Короткина Р. Н., Карелин А. А., Папин А. А. Вopr. мед. химии, т. 31, № 3, с. 17—21, 1985.
12. Кейтс М. Техника липидологии. М., Мир, 1975.
13. Каипова Г. Д. Влияние модификаторов ГАМК-ергической системы на липиды клеточных мембран. Автореф. канд. дисс., М., 1986.

Поступила 23. IV 1987