

В. Л. АВДЕЕВА, Р. В. БАБАХАНЫН

К МЕХАНИЗМУ БРОНХОСПАСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Исследовалось бронхоспастическое действие 11 новых фосфорорганических соединений (ФОС). Из них 5 соединений представляют собой О-алкил-гексилметил-тиофосфонаты. Изучался механизм бронхоспастического действия этих препаратов. Установлено, что в механизме изучаемого бронхоспазма прежде всего имеет значение как антихолинэстеразное действие, так и прямое холиномиметическое действие.

В связи с тем, что в клинике отравлений антихолинэстеразными веществами нередко наблюдается тяжелое удушье вследствие спазма бронхов, изучение механизма бронхоспазма, вызываемого фосфорорганическими соединениями (ФОС), может способствовать выяснению вопросов токсикодинамики этого вида отравления.

В опытах на 70 кошках мы изучили бронхоспастическое действие 11 новых ФОС, синтезированных в лаборатории акад. М. И. Кабачника в ИНЭОС АН СССР. Изучаемые ФОС представляют собой два ряда соединений: I ряд типа $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})\text{SC}_4\text{H}_9$, которые содержат в алкоксильной группе разветвленный радикал от $n=0-4$, и II ряд — типа $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{O}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})\text{SC}_6\text{H}_{13}$, $n=1-6$.

Регистрацию бронхоспазма в опытах производили по методике Концетта-Ресслера в модификации Т. М. Турпасава, основанной на графической регистрации избытка воздуха, не вошедшего в легкие животного при искусственном дыхании с постоянным объемом вдвухаемого и отсасываемого воздуха [1, 2]. Этот метод дает возможность уловить незначительные изменения тонуса бронхиальной стенки, оценить их количественно и сравнить различные соединения между собой по силе их бронхоспастического действия.

С помощью этого метода была установлена минимальная доза для исследуемых препаратов, вызывающая полный смертельный бронхоспазм, который, как правило, развивался через 3—5 мин. после введения препарата. Оказывалось, что по мере удлинения алкоксильных радикалов как в I, так и во II ряду соединений вначале отмечалось усиление бронхоспастического действия, которое затем удерживалось на наиболее высоких цифрах, а при последующем удлинении радикала бронхоспастическое действие уменьшалось. Отсюда следует, что наиболее бронхоспастическим действием обладают соединения с $n=3-5$.

Серия опытов была посвящена выяснению механизма бронхоспазма, вызываемого исследуемыми ФОС. С этой целью изучалось: влияние двусторонней ваготомии, произведенной на высоте бронхоспазма, развивающегося от введения бронхоспастической дозы исследуемых ФОС; влияние двусторонней ваготомии, произведенной до введения минимальной бронхоспастической дозы; холинолитическое действие атропина и действие реактиватора холинэстеразы (ТМБ-4).

В наших исследованиях ваготомия на высоте бронхоспазма временно снимала его, однако вскоре бронхоспазм развивался до полного закрытия просвета бронхов, и животное погибало. Предварительная ваготомия, произведенная до введения минимальной бронхоспастической дозы, не приводила к существенным изменениям в развитии бронхоспазма (отмечалось лишь более замедленное его развитие).

Известно, что на всех окончаниях блуждающего нерва, в том числе и на его окончаниях в мускулатуре бронхов, выделяется ацетилхолин. Скорость этого выделения более или менее постоянна при неизменном тоне блуждающего нерва. В обычных условиях эта секреция ацетилхолина поддерживает нормальный тонус бронхиальной мускулатуры, не вызывая ее спазма, так как немедленно по выделению ацетилхолина подвергается распаду под влиянием холинэстеразы.

Введение атропина в наших опытах в дозе 1 мг/кг приводило к быстрому и полному снятию развившегося бронхоспазма, а при предварительном введении атропина в этой же дозе бронхоспазм не возникал. Реактиватор холинэстеразы (ТМБ-4), вводимый на высоте бронхоспазма, развившегося от введения изучаемых ФОС, значительно снимал бронхоспазм (на 75—85%).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в механизме изучаемого бронхоспазма, вызываемого исследованными нами ФОС, важное значение принадлежит антихолинэстеразному эффекту, однако большое значение имеет и прямое холиномиметическое действие.

Кафедра судебной медицины

1-го Ленинградского ордена Трудового

Красного Знамени медицинского института

им. акад. И. П. Павлова

Поступила 7/IX 1972 г.

Վ. Լ. ԱՎԴԵՅԱՆ, Լ. Վ. ԲԱՐԱՆԱՆՅԱՆ

ՎԱԳՈՒՍԱՀԱՏՄԱՆ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՖՈՍՖՈՐՕՐԳԱՆԱԿԱՆ
ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆԵՐԱՐԿՈՒՄԻՑ ԱՌԱՋԱՑ ԲՐՈՆԽՈՍՊԱԶՄԻ
ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՎՐԱ

Ա Մ Փ Ն Փ Ն Մ

Ուսումնասիրվել է 11 նոր ՖՕՄ-երի բրոնխոսպաստիկ ազդեցությունը:
Նրանցից հինգը իրենցից ներկայացնում են Օ-իզո-ալկիլ-բութիլ-մեթիլ ֆոս-

ֆոնատներ, իսկ վեցը՝ 0-ալկիլ-հեքսիլ-մեթիլտիոֆոնատներ: Ուսումնասիրվել է այս պրեպարատների բրոնխոսպաստիկ ազդեցության մեխանիզմը: Պարզվել է, որ ուսումնասիրվող բրոնխոսպազմի մեխանիզմում կարևոր նշանակություն ունի ինչպես անտիխոլինէսթերազային, այնպես էլ խոլինոմիմետիկ ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Турнаев Т. М. Физиологический журнал СССР, 1953, 6, стр. 732.
2. Konzett H., Rossler R. Arch. exp. Path. u Pharm., 1940.