

УДК 612.118.223.7+612.146.2

М. И. ТУРОВ, Я. С. СМУСИН, Р. В. БАБАХАНЯН

СКОРОСТЬ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ ИЗ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ
КРОВИ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Изучена скорость перехода (СП) из циркулирующей крови в другие ткани прозерина, эзерина и двух рядов фосфорорганических соединений (ФОС): метилтиофосфонатов и соответствующих им метилсульфометилатов с различной длиной алкоксильного радикала (метил, бутил, октил). Установлено, что СП значительно увеличивается под влиянием постоянного положительного заряда в молекуле вещества, а также зависит от гидрофобности молекулы вещества. Возрастание СП наблюдается при замене О-метильного радикала в фосфорильной части молекулы ФОС О-бутильным. Однако СП производных с О-октильным радикалом оказалась несколько ниже СП их аналогов с О-бутильным радикалом.

Скорость перехода ингибиторов холинэстераз (ХЭ) из циркулирующей крови в другие органы и ткани представляет собой важный, но малонизученный вопрос. До настоящего времени почти нет сведений о связи между химической структурой и скоростью их исчезновения из циркулирующей крови. Отчасти это объясняется отсутствием простого и доступного метода определения свободного вещества в биологических средах. В работе мы использовали простой тест определения времени, в течение которого половина введенного внутривенно количества вещества уходит в другие ткани или связывается форменными элементами крови и белками плазмы, т. е. времени, необходимого для снижения в два раза концентрации реакционноспособной части вещества, которая доходит до места своего фармакологического действия.

Методика

Опыты проводили на атропинизированных (5 мг/кг внутримышечно) кошках под наркозом (хлоразол—50 мг/кг и уретан—500 мг/кг внутривенно). На вращающемся барабане жимографа регистрировали сокращения передней берцовой мышцы в ответ на электрическое раздражение периферического отрезка седалищного нерва супрамаксимальными импульсами с различной частотой. Длительность импульсов—0,1 мсек. При параличе диафрагмы проводили искусственную вентиляцию легких. Регистрировали тетанические сокращения мышцы в ответ на раздражения нерва с частотой 250, 150 и 50 герц. В первой серии опытов для каждого из исследованных веществ определяли эффективную дозу ингибитора (ЭД). За ЭД принимали определенное ко-

личество вещества, когда внутривенное введение его приводило через 60 мин к угнетению синаптической ХЭ до такой степени, что мышца отвечала пессимальной реакцией на стимуляцию с частотой 150 и 250 герц, но сохраняла способность к тетаническому сокращению на стимуляцию с частотой 50 герц. Во второй серии опытов в наружную яремную вену вводили ингибитор в количестве 2 ЭД. По реакции мышцы, которая временно выключалась из кровообращения наложением жгута на лапу, определяли время, необходимое для снижения концентрации реакционноспособной части ингибитора в крови в 2 раза. В качестве исследуемых веществ использовали ингибиторы ХЭ обратимого действия—эзерин и прозерин, а из препаратов необратимого действия были взяты фосфорорганические соединения (ФОС): метилтиофосфонаты и соответствующие им метилсульфометилаты с различной длиной алкоксильного радикала.

Результаты

В опытах с ингибиторами ХЭ, молекула которых имеет положительный заряд, скорость снижения концентрации реакционноспособного вещества в циркулирующей крови оказалась гораздо выше, чем в опытах с их аналогами без заряда (табл. 1). Особенно большое различие

Таблица
Скорость исчезновения ингибиторов ХЭ из циркулирующей крови

Вещество	R	Токсичность (ЛД ₅₀) в мг/кг (для белых мышей)*	Эффективная доза (ЭД) в мкМ/кг	Время снижения концентрации ингиби- торов в крови в 2 раза (в минутах)
ГА-68	СН ₃	0,55	0,18	7-9
ГА-74	С ₄ H ₉	0,021	0,095	1-1,5
ГА-99	С ₈ H ₁₇	0,24	0,04	4
ГА-57	СН ₃	12,9	2,5	30
ГА-59	С ₄ H ₉	0,13	3,0	15-20
ГА-96	С ₈ H ₁₇	0,91	4,2	50
Прозерин		0,5	1,5	2
Эзерин		1,0	7,2	14

* Данные Я. С. Смуслина [2] и В. Л. Авдеевой [1].

в скорости (в 10—20 раз) наблюдалось между сульфидными и сульфониевыми аналогами с О-бутильным радикалом в фосфорильной части молекулы. При внутривенном введении сульфониевого соединения (ГА-74) достаточно было выключения лапы из кровообращения всего на 1—1,5 мин, в то время как для сульфидного аналога (ГА-59) это время составило 15—20 мин. Близкие результаты получены в опытах с прозеринном (содержащим четвертичный атом азота) и эзеринном (третичный атом азота). Время выключения лапы из кровообращения для прозерина составило 2 мин, для эзерина—14 мин (табл.).

Отчетливое влияние на скорость перехода веществ из циркулирующей крови в другие ткани оказывала длина алкоксильного радикала фосфорильной части молекулы ФОС. Так, в случае применения препаратов с сульфониевой группой время выключения лапы из кровообращения для соединений с О-метильным радикалом (ГА-68) оказалось равным 7—9 мин, а для соединений с О-бутильным радикалом намного меньше, всего 1—1,5 мин (ГА-74). Однако при О-октильном радикале (ГА-99) скорость исчезновения ингибитора из кровообращения снова уменьшилась. Аналогичная зависимость обнаружена и у соединений с сульфидной группой (ГА-57, ГА-59, ГА-96). Эта зависимость имеет такую же закономерность, как и токсичность, определяемая по средней смертельной дозе (ЛД₅₀) для исследуемых препаратов [1].

Обсуждение результатов

Результаты опытов показывают, что скорость перехода веществ, имеющих в своей молекуле постоянный положительный заряд, гораздо выше по сравнению с их незаряженными аналогами. Вероятно, это связано с более высокой скоростью взаимодействия (ориентации, сорбции) заряженных молекул с холинэстеразами.

Более сложным оказалось влияние гидрофобности молекулы. Скорость ухода из циркулирующей крови ГА-74 и ГА-59 выше, чем скорость их менее гидрофобных аналогов: ГА-68 и ГА-57 соответственно. Возможно, это обусловлено тем, что с увеличением гидрофобности молекулы возрастает сорбируемость вещества не только на специфических рецепторах (холинэстеразах), но также и на неспецифических рецепторах. Однако еще более значительное увеличение гидрофобности молекулы не только не приводит к дальнейшему увеличению скорости перехода из циркулирующей крови, но наблюдается даже обратный эффект. Возможно, что чрезмерное увеличение гидрофобности молекулы (ГА-99 и ГА-96) приводит к тому, что большая часть введенного в кровь вещества сорбируется на форменных элементах, интима сосудов и белках плазмы крови, а потом постепенно происходит десорбция неизмененного вещества и уход его из кровяного русла. Это предположение требует проверки.

В ы в о д ы

1. Переход ингибиторов холинэстераз, имеющих постоянный положительный заряд, из циркулирующей крови в другие органы и ткани происходит значительно быстрее, чем переход их незаряженных аналогов.
2. Скорость перехода ингибиторов холинэстераз зависит также от гидрофобности их молекулы.

Մ. Ի. ՏՈՒՐՈՎ, Յա. Ս. ՍՄՈՒՍԻՆ, Ռ. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ

ՇՐՋԱՆԱՌՈՂ ԱՐՅՈՒՆԻՑ ԽՈՒԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻ ԻՆԳԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԱՆՀԵՏԱՑՄԱՆ
ԱՐԱԳՈՒԹՅՈՒՆԸ՝ ԿԱԽՎԱԾ ՆՐԱՆՑ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻՑ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նարկոզի տակ գտնվող կատունների վրա փորձերում գրանցվել է առաջնային ուղեքային մկանի կծկումներ՝ ի պատասխան անուղղակի էլեկտրական զրգոման: Կատարվել է խոլինէսթերազայի ինգիբիտորի 2 էֆեկտիվ դոզայի շափով ներերակային ներարկում: Նյութի ներարկումից առաջ կատվի հետին թաթը, որի մկանը ենթարկվել է զրգոման, ժամանակավորապես ռետինե սեղմիչի միջոցով անջատվել է արյան շրջանառությունից: Որոշվել է այն ժամանակամիջոցը, որը պետք էր թաթը արյան շրջանառությունից հանելու համար, որպեսզի սեղմիչը հանելուց հետո զարգանա 1 էֆեկտիվ դոզային համապատասխան էֆեկտ: Իրա հիման վրա որոշվել է շրջանառող արյունից դեպի այլ հյուսվածքները նյութի անցման արագությունը: Պարզվել է, որ պրոզերինի անցման արագությունը շատ ավելի բարձր է, քան էզերինինը: Ֆոսֆորոզանական ինգիբիտորների ուսումնասիրվող համոլոգիկ 2 շարքերում նյութի մոլեկուլում անցման արագությունը մեծանում է հաստատուն դրական լիցքի ազդեցության տակ: Անցման արագության աճ է նկատվում նաև մոլեկուլի ֆոսֆորիլ մասում 0-մեթիլ ռադիկալը 0-բութիլով փոխանակման ժամանակ: Սակայն պարզվել է, որ անցման արագությունը 0-օկտիլ ռադիկալ ունեցող նյութերում ավելի ցածր է, քան նույնանման նյութերում 0-բութիլ ռադիկալով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авдеева В. Л. Автореф. канд. дисс. Л., 1971.
2. Смусин Я. С. В кн.: Судебно-медицинская экспертиза отравлений антихолинэстеразными веществами. М., 1968, стр. 143.