

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, А. Е. КАРАПЕТАН, С. А. СИСАКЯН, А. Т. ТУСУЗЬЯН

## ОБ АДРЕНОЗАЩИТНОМ СВОЙСТВЕ ИНДОМЕТАЦИНА

Индометацин-1 (пара-хлорбензоил-5-метокси-2-метилиндолил 3-уксусной кислоты) в клинической практике применяется как антиревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее средство [2, 11, 13].

В 1971 году было открыто [6] новое свойство индометацина, проявляющееся в его способности ингибировать простагландины.

По ходу наших исследований, касающихся изучения адренергических влияний на сердечную мышцу в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов, было выявлено, что индометацин обладает адренозащитным свойством и предотвращает гибель подопытных животных. Это послужило основанием для проведения серии исследований, которые и являются предметом настоящего сообщения.

*Материал и методика.* Тесты на адренонегативную активность индометацина были поставлены на мышах и крысах по известной методике [12].

Первоначально был определен антагонизм индометацина с адреналином. Для этого были использованы мыши весом 18—20 г., у которых определялась  $LD_{50}$  индометацина и адреналина гидрохлорида, которая вызывала гибель 50% контрольных животных. Далее подопытным животным спустя час после внутрибрюшинного введения 1/10 дозы  $LD_{50}$  индометацина внутримышечно вводились возрастающие дозы (до сублетальных и летальных) адреналина гидрохлорида. Аналогичные опыты ставились на крысах с определением дозы индометацина, снижающей  $LD_{67}$  адреналина гидрохлорида до  $LD_{24}$ .

Расчеты велись методом пробит анализа по Литчфилду и Уилкоксона [9].

Для выявления адренонегативного действия индометацина изучалось состояние сосудистых и мышечных структур миокарда крыс. 6 контрольным животным внутримышечно вводился адреналин гидрохлорид в дозе 2 мг/кг. Опытным крысам (6 животных) до введения адреналина внутримышечно вводился индометацин в дозе 50 мг/кг. Через час после введения адреналина животные забивались, извлекалось сердце, фиксировалось в ацетоне и в дальнейшем обрабатывалось по ранее описанной одним из нас методике [4, 5]. На микроскопических препаратах измерялся диаметр капилляров, подсчитывалась их обменная поверхность и емкость капиллярного русла [1, 5].

У части крыс, получавших адреналин и индометацин в сочетании с адреналином по вышеуказанной схеме, изучалась морфологическая картина миокарда. Эти животные спустя 24 часа после введения указанных препаратов забивались путем декаптации, после прекращения сокращений извлекалось сердце, фиксировалось в 10% нейтральном формалине, кусочки заливались парафином. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону.

Для выяснения природы адренонегативных свойств индометацина был проведен ряд исследований. Для обнаружения  $\alpha$ -адренолитического эффекта были поставлены



опыты на кошках с регистрацией тонуса третьего века и артериального давления [12]. На фоне воздействия адреналина гидрохлорида и изадрина (в дозе 0,5—3 мг/кг) производилась инфузия индометацином (3 мг/кг).

*Результаты исследования и их обсуждение.* Полученные данные показывают, что при внутримышечном введении адреналина гидрохлорида  $LD_{99.5}$  для мышей равняется 5, а для крыс 2 мг/кг (наблюдение велось в течение одного часа после введения препарата).

Эти исследования показали, что индометацин обладает выраженным антагонистическим свойством в отношении адреналина гидрохлорида. Предварительное внутрибрюшинное введение мышам индометацина в дозе 39 мг/кг (от 1/10  $LD_{50}$ ) увеличивает величину средней смертельной дозы адреналина в 2,3 раза. Так, если  $LD_{50}$  адреналина составляет 2,5 ( $2,08 \div 3,0$ ) мг/кг, то после профилактического введения индометацина она составляет 5,8 ( $4,8 \div 6,9$ ) мг/кг. Аналогичные исследования, проведенные на крысах, также показали наличие антагонистического свойства индометацина в отношении адреналина гидрохлорида. Так, например, индометацин в дозе 7,6 мг/кг снижает  $LD_{67}$  адреналина гидрохлорида до  $LD_{34}$ . Следует отметить, что предохраняющая доза индометацина для мышей примерно в 2 раза выше, чем у крыс, что, по-видимому, обусловлено видовой чувствительностью этих животных. Следует отметить, что  $LD_{50}$  для адреналина у мышей также высокая (2,5 мг/кг). У крыс  $LD_{50}$  адреналина гидрохлорида равна 1,0 мг/кг, что говорит о большой чувствительности этих животных к катехоламинам.

При вскрытии животных, погибших после введения адреналина, отмечалось резкое полнокровие сердечной мышцы, отек и кровоизлияние в легочной ткани. Отмеченные изменения не наблюдались у животных, получавших индометацин за час до введения адреналина гидрохлорида.

Адренозащитное действие индометацина подтверждается также данными, полученными при исследовании капиллярной системы миокарда крыс. Так, введение крысам адреналина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг уменьшает число выявляемых капилляров, следовательно, и обменную поверхность капилляров до 32 мм<sup>2</sup> (у интактных крыс обменная поверхность капилляров на 1 мм<sup>3</sup> равна 47,64 мм<sup>2</sup>). В отличие от этого, предварительное введение крысам индометацина улучшает кровоснабжение миокарда.

Так, комбинированное введение индометацина с адреналин гидрохлоридом увеличивает число выявляемых капилляров и их обменную поверхность более чем в 2 раза (табл.).

На рис. 1—3 представлены данные, иллюстрирующие морфологическую картину капиллярной сети интактного миокарда, а также миокарда крыс после введения одного адреналина и индометацина в сочетании с адреналин гидрохлоридом.

У части крыс, получавших индометацин и в последующем смертельные дозы адреналина, при микроскопическом исследовании мио-



карда было отмечено отсутствие некробиотических изменений. Не были обнаружены или слабо выражены изменения в мышечных волокнах миокарда при изучении их с помощью поляризационного микроскопа.

В отличие от этого, в миокарде крыс, получавших только адреналин в токсических дозах, были отмечены множественные мелкие некротические участки: отчетливо просматривались эозинофильные мышечные волокна с деструкцией ядер и глыбчатым распадом миофибрилл. Местами отмечалась также макрофагальная и лейкоцитарная реакция, а также исчезновение поперечной исчерченности мышечных волокон. Описанные изменения наблюдались преимущественно в области левого желудочка. При просматривании срезов в поляризационном микроскопе в тех же участках сердца обнаруживались мышечные волокна с измененными миофибриллами, что выражалось в повышенной анизотропии А дисков.

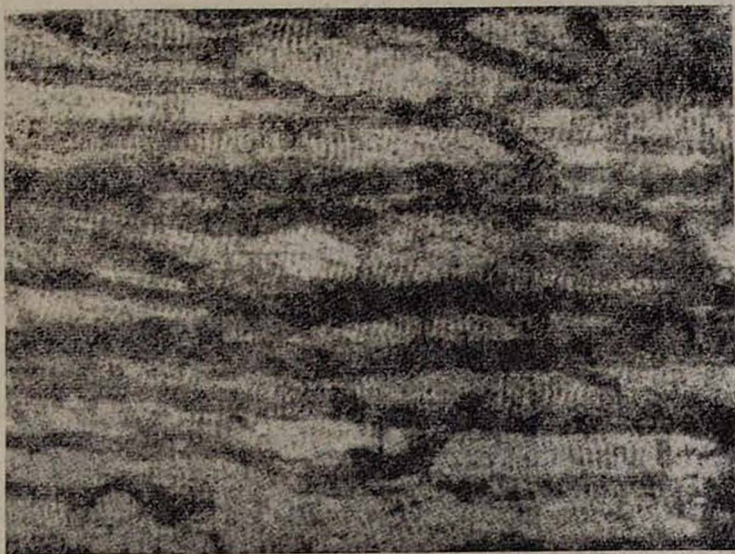


Рис. 1. Капиллярная сеть интактного миокарда крысы. Видны параллельно идущие капилляры и поперечная исчерченность мышечных волокон. Об. 40, ок. 7. Здесь и на рис. 2—3 окраска по видоизмененному методу Гомори.

Для выяснения природы адренонегативных свойств индометасина опыты были поставлены на кошках с регистрацией тонуса третьего века и артериального давления.

Как видно из рис. 4 внутривенное введение адреналина значительно повышает артериальное давление и тонус мигательной перепонки кошки. Из того же рисунка видно, что внутривенное введение индометасина в дозе 0,5—3 мг/кг не изменяет тонуса мигательной перепонки и несколько поднимает артериальное давление. Повторное введение



адреналина на фоне продолжающейся инфузии индометацина вызывает увеличение давления и повышение тонуса мигательной перепонки, равные по величине сдвигам, наблюдавшимся до инфузии индометацина, что свидетельствует об отсутствии  $\alpha$ -адренолитической способности у индометацина. На рис. 4 приведены также данные экспериментов с изадрином. Видно, что индометацин не обнаруживает способности оказывать какое-либо влияние на гипотензивный эффект изадрина. Следовательно, индометацин лишен также  $\beta$ -адренолитического влияния.

Таким образом, результаты наших экспериментов показывают, что индометацин обладает довольно выраженным адренонегативным эффектом, однако не обладает ни  $\alpha$ -адренолитическим, ни  $\beta$ -адренолитическими свойствами. Следовательно, адренозащитный эффект индометацина обусловлен другими механизмами, изучение которых является предметом наших дальнейших исследований.



Рис. 2. Капиллярная сеть миокарда крысы через 30 мин. после введения адреналина гидрохлорида. Просвет капилляров неравномерный. Местами обнаруживается поперечная исчерченность мышечных волокон. Об. 40, ок. 7.

Способность индометацина предотвращать гибель животных от последующего введения адреналина гидрохлорида, а также улучшать микроциркуляцию миокарда с одновременным снижением интенсивности некробиотических процессов в мышечных элементах, является ранее неизвестным качеством препарата, которое значительно расширяет его терапевтическую ценность. Это совершенно новое свойство препарата, выявленное в эксперименте, позволяет наметить пути его клинического применения при тех патологических состояниях, где имеют





Рис. 3. Капиллярная сеть миокарда крысы (за 60 мин. до введения адреналина гидрохлорида был введен индометацин). Видны параллельно расположенные капилляры с поперечно идущими анастомозами. Об. 40, ок. 7.

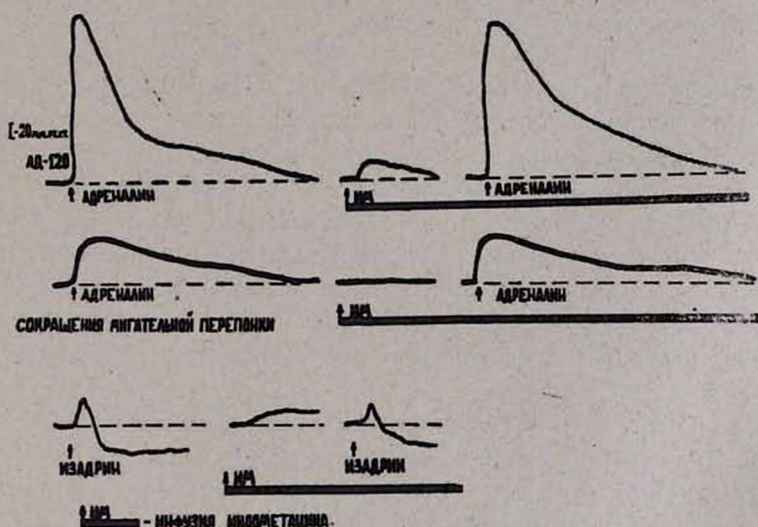


Рис. 4. Динамика изменений артериального давления и тонуса мигательной перепонки у кошки при воздействиях адреналином, индометацином и изадрином.

место гиперкатехоламинемии. По-видимому, индометацин окажется наиболее эффективным при предупреждении некрозов и инфарктов миокарда, в патогенезе которых главную роль играет стрессовый фактор.

Следует отметить, что индометацин принадлежит к такой группе веществ (жаропонижающие, анальгезирующие, противовоспалитель-



ные), среди которых до сих пор не были обнаружены препараты, обладающие адренозащитными свойствами.

Новым ценным свойством аспирина и индометацина является их способность ингибировать биосинтез простагландинов. Поэтому справедливо предположить, что простагландины могут играть определенную роль в механизме адренозащитного действия индометацина. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, если учесть, что простагландины серии E и F обладают выраженной вазоактивностью [3, 10, 11].

Таблица 1

Количественные параметры, характеризующие состояние капиллярной сети левого желудочка миокарда крыс после введения им адреналин гидрохлорида и индометацина с адреналином

| Доза препарата, мг/кг                  | Общее число капилляров, 1 мм <sup>3</sup> | Диаметр капилляров, мкм | Обменная поверхность, мм <sup>2</sup> | Емкость капиллярного русла, мм <sup>3</sup> |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| Интактные (контроль) —                 | 2662±212                                  | 5,70±0,045              | 47,64±3,86                            | 0,067±0,0050                                |
| Адреналин гидрохлорид 2                | 1701±7,1*                                 | 6,83±0,12*              | 32,00±1,33*                           | 0,064±0,0022                                |
| Индометацин + адреналин $\frac{50}{2}$ | 3796±172*                                 | 6,70±0,42               | 79,86±3,62*                           | 0,13±0,0010*                                |

Примечание: \*—достоверность различий.

Способность индометацина предотвращать гибель животных, улучшать микроциркуляцию сердца, а также снижать степень некробиотических поражений сердца, по-видимому, является проявлением его адренонегативного свойства, преимущественно в области миокарда, ибо по отношению гладкомышечных элементов сосудов, а также мигательной перепонки кошек не удастся выявить прямой адренонегативный эффект. Более того, индометацин с помощью механизма ингибирования простагландинов серии E способствует увеличению прессорного эффекта  $\alpha$ -адреномиметиков на сосуды мозга и периферические сосуды [7].

Вышеизложенные экспериментальные данные позволяют рассмотреть возможность клинического применения индометацина с целью профилактики и лечения нарушений коронарного кровообращения, инфаркта миокарда и миокардитов.

Ереванский медицинский институт

Поступило 3/X 1977 г.

Է. Ս. ԳԱՐԲԵԼՅԱՆ, Ա. Ե. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Ա. ՍԻՍԱԿՅԱՆ, Ա. Տ. ԹՈՒՍՈՒԶՅԱՆ

ԻՆՒՈՄԵՏԱՅԻՆԻ ԱԴՐԵՆԱԳԻԴՐՈՔԼՈՐԻԴԻ ԵՎ ԻՆԴՈՄԵՏԱՅԻՆԻ ԵՎ ԻՆԴՈՄԵՏԱՅԻՆԻ ԵՎ ԻՆԴՈՄԵՏԱՅԻՆԻ ԵՎ ԻՆԴՈՄԵՏԱՅԻՆԻ

Ա. մ. փ. ռ. ի. ռ. ի. մ.

Նախընտրված տվյալները թույլ են տալիս պահել ինդոմետացինի կլինիկական փորձարկումները՝ սրտամկանի ինֆարկտի, միոկարդիտների և արյան շրջանառության խանգարումների պրոֆիլակտիկայի և բուժման նպատակով:



E. S. GABRIELIAN, E. A. KARAPETIAN, S. A. SISAKIAN, A. T. TUSUZYAN

## ADRENOPROTECTIVE PROPERTIES OF INDOMETACIN

## Summary

The data allow to begin clinical tests of indometacin for prophylaxis and treatment of myocardial infarction, myocarditis and disorders of coronary circulation.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Катинас П. С., Степанцов В. И. Известия Академии педагогических наук РСФСР, 84, 1957, 175.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1977.
3. Мирзоян С. А., Габриелян Э. С., Амроян Э. А. Бюлл. эксп. биологии и мед., № 5, 75, 1975.
4. Сисакян С. А. Кровообращение, 1, 3, 1974.
5. Сисакян С. А. Cor et vasa 4/5, 1977.
6. Ferrelra S. H., Moncada and Vane J. R. Nature, New Biol., 231: 237—239, 1971.
7. Gabriellian E. S. and Amroyan E. A. Acta Physiol. Bulg., 2, 2: 3, 1976.
8. Green A., Boura A. Pharmacometrics. Academic Press, London—New York, vol. 1, p. 370, 1964.
9. Litchfield J. T., Wilcoxon F. J. Pharmacol. Exper. Ther., 96, 99, 1949.
10. Loew E., Micetich A. J. Pharmacol. Exper. Ther., 93, 434, 1948.
11. Smith I. B. and Willits A. L. Nature New Biol., 231, 235—237, 1971.
12. Turney R. A. Screening methods in pharmacology. Academic Press, New York—London, 1965.
13. Woobury D. M. The Mac Millan Company, 337, 1971.