

А. Г. АЙВАЗЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

## ВЛИЯНИЕ ПАПАВЕРИНА И НО-ШПА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ СЕРИИ E И F В МОЗГОВОЙ ТКАНИ И СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Исследованиями последних лет накоплены данные о роли простагландинов (ПГ) в обеспечении регуляции локального мозгового кровотока [4, 6, 13].

Одним из вероятных механизмов действия ПГ группы E является влияние на систему аденилциклазы-фосфодиэстеразы [3, 9]. Учитывая то, что в терапии нарушений мозговой гемодинамики нашли широкое применение но-шпа и папаверин, одним из наиболее вероятных механизмов действия которого является ингибирование фосфодиэстеразы [11], нами изучено изменение количества ПГЕ и ПГF в мозговой ткани и спинномозговой жидкости (СМЖ) под влиянием но-шпа и папаверина.

*Материал и методика.* Опыты поставлены на кошках, наркотизированных нембуталом (30 мг/кг внутривенно) и крысах, наркотизированных этиловым эфиром. ПГ мозговой ткани крыс и СМЖ кошек, изъятый из *cisterna magna* при помощи функции, экстрагировали по методу Unger и соавт. [12]. С целью идентификации ПГ и разделения различных серий ПГ в экстрактах проведена тонкослойная хроматография [8]. Количество ПГ в экстрактах определяли биологическим методом [7] на изолированной полоске желудка и отрезке толстой кишки крыс. Растворы папаверина (1 мг/кг) и но-шпа (0,5 мг/кг) вводили интратимбально по направлению к мозгу. Раствор индометацина (ИМ), приготовленного по методу Palmer и соавт. [10], вводили крысам внутривенно (50 мг/кг) за 0,5 час. до опыта, кошкам—внутрибрюшно со скоростью 3 мг/кг/мин. в течение 30 мин. В отдельной серии экспериментов изучены эффекты папаверина и но-шпа на системное артериальное давление кошек в условиях ингибирования биосинтеза ПГ индометацином. Растворы папаверина и но-шпа вводили внутривенно. Достоверность различий между результатами опытных и контрольных групп животных оценивали по критерию Фишера-Стьюдента.

*Результаты и их обсуждение.* Внутривенное введение но-шпа вызывает увеличение количества ПГЕ в 3,2 раза в мозговой ткани у крыс и в 11,2 раза—в СМЖ кошек. Под влиянием папаверина содержание ПГЕ в мозговой ткани увеличивается в 3,9 раза, а в СМЖ в 11,6 раза.

В условиях блокады биосинтеза ПГ индометацином но-шпа и папаверин не увеличивают количества ПГЕ в мозговой ткани и в СМЖ. Наоборот, отмечается некоторое угнетение базального выхода ПГ (табл. 1).

Эти данные позволили допустить предположение о том, что но-шпа и папаверин обеспечивают свой сосудорасширяющий эффект через посредство ПГ серии Е. При этом следовало бы ожидать угнетения сосу-

Таблица 1

Влияние но-шпа и папаверина на содержание ПГ типа Е и F в мозговой ткани крыс в СМЖ кошек без и на фоне влияния ИМ

Воздействие	ПГЕ		ПГF	
	Мозговая ткань, г/г	СМЖ, нг/мл	Мозговая ткань, нг/г	СМЖ, нг/мл
Контроль	7,5±0,6	0,5±0,18	9±1	3,6±1,34
Но-шпа	24,6±1,35*	5,6±0,46*	7,0±0,9	2,0±0,38
Папаверин	23,2±2,8*	5,8±2,2*	36,0±2,8**	5,8±0,3
Но-шпа на фоне ИМ	1,2±0,6*	0,3±0,1	2,0±1,1**	1,2±0,7*
Папаверин на фоне ИМ	2,3±1,1*	0,2±0,01	2,2±0,7*	0,8±0,1**

Обозначения: \*—статистически значимый сдвиг ( $P < 0,05$ ) по отношению к контролю; \*\*— $P < 0,001$ .

дорасширяющего эффекта указанных препаратов в условиях ингибирования биосинтеза ПГ. Опыты, выполненные с целью изучения гипотензивного эффекта папаверина и но-шпа в условиях угнетения эндогенного биосинтеза ПГ, выявили следующее. На фоне внутривенной капельной инфузии индометацина, блокатора биосинтеза ПГ, гипотензивный эффект папаверина не только не исчезал или уменьшался, а еще более углублялся. Отмечалось также заметное увеличение его длительности. Так, из табл. 2 видно, что гипотензивный эффект папаверина увеличивается в 2,3, а длительность его—в 3, 4 раза. В аналогичной ситуации гипотензивный эффект но-шпа увеличивается в 1,2 раза ( $P > 0,05$ ), а длительность эффекта остается почти без изменений.

Эти данные позволили по-новому подойти к интерпретации вышеописанных фактов. Известно, что индометацин является не селективным ингибитором биосинтеза ПГ. Под его влиянием нарушается образование ПГ как серии Е, так и серии F [5]. Поэтому следовало бы изучить как влияют папаверин и но-шпа на биосинтез ПГF, которые в отличие от ПГЕ. обладают выраженной сосудосуживающей активностью [13].

Как показали опыты (табл. 1), папаверин в 4 раза увеличивает количество ПГF в мозговой ткани, тогда как под влиянием но-шпа отмечается тенденция к его уменьшению. В СМЖ возрастание количества ПГF является статистически недостоверным (в 1,6 раза), а под влиянием но-шпа наблюдается та же картина, что и в мозговой ткани.

Таким образом, полученные данные показывают, что в отличие от но-шпа, папаверин помимо увеличения количества ПГЕ усиливает также выход ПГF, которые в противовес сосудорасширяющему влиянию самого папаверина и ПГЕ. оказывают сосудосуживающее влияние.

Т а б л и ц а 2

Влияние ИМ на эффекты папаверина и но-шпа на системное артериальное давление (данные 8 опытов)

Процедура	Системное артериальное давление, мм рт. ст.	Длительность эффекта, мин.
Контроль	$920 \pm 20,14$	
Папаверин	$190 \pm 18,7$	$1,6 \pm 0,27$
Папаверин после ИМ	$150 \pm 17,34^*$	$5,5 \pm 1,2^{**}$
Но-шпа	$196 \pm 22,2$	$2,0 \pm 0,0$
Но-шпа после ИМ	$190 \pm 18,2$	$2,2 \pm 0,0$

Обозначения: \*—статистически значимый сдвиг ( $P < 0,05$ ) по отношению к контролю;

\*\*—статистически значимый сдвиг ( $P < 0,01$ ) по отношению к длительности эффекта папаверина.

Литературные данные показывают, что но-шпа по своей сосудорасширяющей активности в 3—5 раз превышает эффекты папаверина [1, 2]. Нам кажется, что причиной этому является одновременный выброс ПГФ, который ограничивает эффекты папаверина и ПГЕ. Доказательством сказанному служит и тот уже вышеописанный факт, что в условиях ингибирования биосинтеза ПГ, даже при угнетении выброса ПГЕ, гипотензивный эффект папаверина как по силе, так и по длительности резко увеличивается и превышает аналогичные эффекты но-шпа.

По-видимому, клиническое применение папаверина в условиях предварительной блокады биосинтеза ПГ индометацином обеспечит более стойкий и длительный эффект на сосудистую систему организма.

Ереванский медицинский институт

Поступило 4/XII 1978 г.

Ա. Հ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Է. Ս. ԳԱՐԻՆԵՅԱՆ

ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ ԵՎ ՆՈ-ՇՊԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ Ե ԵՎ F ՏԻՊԻ  
ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԻՆՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ  
ՀՅՈՒՍՎԱՆՔՈՒՄ ԵՎ ՈՒՂԵՂ-ՈՂՆՈՂԵՂԱՅԻՆ ՀԵՂՈՒԿՈՒՄ

Ա մ փ ն փ ու մ

Բիոլոգիական և բարակ շերտային խրոմատոգրաֆիայի եղանակներով հայտնաբերված է E տիպի պրոստագլանդինների քանակի ավելացում առնետների ուղեղային հյուսվածքում և կատոնների ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում պատվերինի և նո-շպայի ազդեցության պայմաններում:

Բացահայտված է նաև, որ պատվերինը ավելացնում է F տիպի պրոստագլանդինների քանակը ուղեղային հյուսվածքում և ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում:

THE EFFECT OF PAPAVERINE AND NO-SHPA ON THE  
CONTENTS OF PROSTAGLANDINS E AND F SERIES IN THE  
CEREBRAL TISSUE AND CEREBROSPINAL FLUID

Summary

Using the method of bioassay and thin-layer chromatography the increase of prostaglandins E biosynthesis has been found in the cerebral tissue of rats and cerebrospinal fluid of cats under the effect of papaverine and no-shpa. It has been also noted the ability of papaverine to increase the elimination of prostaglandins F in the cerebral tissue and cerebrospinal fluid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. Г. Венгерская фармакотерапия, 1970, 1, 45.
2. Петрани Г., Сегеди Г. Венгерская медицина, 1964, 12, 55.
3. Butcher R. W. In "Role of cyclic AMP in cell function" New York; 1970. 173.
4. Emerson T. Jr., Radowski D., Veendaal M., Daugherty R. Tr. Stroke, 1973, 4, 356.
5. Flower R. J. Pharmacological Reviews, 1974, 26, 1.
33. 6. Gabriellian E. S., Boroyan R. G., Amroyan E. A. Abstracts of VI Intern. Congress of Pharmacology, Helsinki, Finland, 1975, 593.
7. Gilmore N., Vane J. R. and Wyllie J. H. Nature (Lond.), 1968, 218, 1135.
8. Higgs G. A. and Vane J. R. Prostaglandins, 1973, 4, 5, 695.
9. Horton E. W. Physiol. Rev., 1969, 49, 122.
10. Palmer M. A. Piper P. J. and Vane J. R. Brit. J. Pharmacol., 1973, 49, 226.
11. Trtner L., Vulltemor Y., Schwartz I., Nahas G. G. Biochem. and Biophys., Res. Commun., 1970, 40, 1, 64.
12. Unger W. G., Stamford I. F., Bennet A. Nature (Lond.), 1971, 233, 336.
13. Yamamoto Y. L., Feindel W., Wolfe L. S. Katon H. and Hodge C. D. European Neurology 1971—72, 6. 144.