

ЦИТОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЯ ВЕРАПАМИЛА И НИФЕДИПИНА ПРИ РЕФЛЕКТОРНОЙ И ЭТАНОЛОВОЙ ЯЗВАХ ЖЕЛУДКА У КРЫС

В. Т. ИВАШКИН, Г. А. МИНАСЯН

Военно-медицинский орден Ленина академии им. С. М. Кирова,
Ленинград, 8-я клиническая больница, Кресты

Ключевые слова: язва желудка, верапамил, нифедипин

Кальций—универсальный историчный мессенджер, ответственный за регуляцию всех форм клеточной активности [4]. Обнаружение ulcerогенного действия хронической гиперкальциемии при эдематозе парашитопидных желез [2, 3, 7] стимулировало изучение роли Ca^{++} в патогенезе язвенной болезни. Установлено, что Ca^{++} играет важную роль в гастриновой стимуляции желудочной секреции [6, 9], а блокаторы трансмембранного переноса Ca^{++} тормозят стимулированную гастринном желудочную секрецию [8]. Это свидетельствует об оправданности поиска противоязвенных средств среди антагонистов Ca^{++} , широко применяющихся в настоящее время в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [5, 10]. Ниже приводятся результаты изучения противоязвенного действия блокаторов трансмембранного переноса Ca^{++} верапамила и нифедипина.

Материал и методика. Влияние блокаторов трансмембранного переноса кальция верапамила и нифедипина на экспериментальное язвобразование изучено на двух патогенетически различающихся моделях язвы—нейрогенной (рефлекторной) и локально-индуцированной (этаноловой).

Нейрогенную язву получали по методике Забродина [1] сочетанием иммобилизационного стресса у голых крыс с электростимулирующей жгущей и иррипорцепторов кожи и мышц передних лапок. Опыты проводили на беспородных белых крысах массой 150—200 г. В течение суток, предшествующих опыту, крысы голодали, имея свободный доступ к воде. Иммобилизацию животных производили под легким эфирным наркозом на стенке при помощи резинок, которыми фиксировали передние и задние лапки, затем в середине лапки вставляли иглычатые электроды, которые подключали к генератору прямоугольных импульсов постоянного тока. Животных подсоединяли в электрическую цепь параллельно. Электростимуляцию производили в течение 3-х ч с частотой 50 Гц, продолжительностью импульса 50 мс, напряжением 6 В. В каждом опыте использовали по 20 крыс (10 подопытных, 10 контрольных). За 60 мин до электростимуляции подопытным крысам внутривентриально вводили либо верапамил (в первом опыте—1, во втором—2, в третьем—4 мг/кг), либо нифедипин (в первом опыте—0,5, во втором—1 мг/кг). Контрольным крысам за 60 мин до электростимуляции внутривентриально вводили эквивалентное по объему количеству физиологического раствора. Через 24 ч после окончания электростимуляции крыс умерщвляли, извлекали желудок, вскрывали его по малой кривизне и изучали поверхность слизистой под лупой. Учитывали цвет слизистой (бледно-розовая, розовая, красная, гиперемизированная), отмечали складчатость и деструктивные поражения: геогравитические язвы, кровоизлияния. Количественную оценку степени поражения слизистой желудка проводили по 6-балльной системе: 0—отсутствии повреждений; 1—отек, кровоизлияния, несколько (1—3) небольших язв или язв; 2—более 3-х небольших язв; 3—язва значительной величины; 4—несколько больших язв; 5—прободная язва. Все

поражения слизистой желудка, обнаруженные у животных опытной группы, суммировали, и количество этих показателей, приходящееся на одно животное, служило показателем тяжести поражений желудка для данной группы. Этот усредненный показатель сопоставляли с вычисленным аналогичным образом показателем контрольной группы, результат подвергали статистической обработке.

Локально-индуцированную язву получали по методике Воиг и соавт. [11] интрагастральным введением иммобилизованным голодным белым крысам 1 см 95%-ного раствора этанола. Через час после введения этанола животных забивали и оценивали состояние слизистой желудка. За 60 мин до введения этанола животным опытной группы интратрибуциально вводили верапамил (1, 2 и 4 мг/кг) или нифедипин (0,5 и 1 мг/кг). Животным контрольной группы за час до введения этанола интратрибуциально инъецировали эквивалентное количество физиологического раствора. Результаты оценивали так же, как и в случае рефлекторной язвы. В каждой серии опытов испытывали определенные дозы верапамила и нифедипина.

Результаты и обсуждение. При испытании верапамила на модели рефлекторной язвы индекс язвообразования в контрольной группе составлял $5,2 \pm 0,38$ балла, а при введении 1, 2, 4 мг/кг верапамила— $4,2 \pm 0,33$, $3,4 \pm 0,3$ и $2,8 \pm 0,28$ балла соответственно ($P > 0,05$, $P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно). При этаноловой язве индекс язвообразования в контрольной группе составлял $4,3 \pm 0,34$ балла, при введении 1 мг/кг верапамила— $3,7 \pm 0,31$ (различия с контролем недостоверны, $P > 0,05$), при введении же 2 и 4 мг/кг верапамила— $2,9 \pm 0,28$ и $2,2 \pm 0,26$ балла ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно), т. е. различия с контролем были достоверны.

При испытании противоязвенной активности нифедипина на модели рефлекторной язвы индекс язвообразования в контрольной группе составлял $5,2 \pm 0,34$ балла, а при введении 0,5 и 1 мг/кг нифедипина— $3,3 \pm 0,31$ и $2,6 \pm 0,27$ балла соответственно ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно). При этаноловой язве индекс язвообразования в контрольной группе составлял $4,4 \pm 0,32$ балла, а при введении 0,5 и 1 мг/кг нифедипина— $2,9 \pm 0,27$ и $2,3 \pm 0,25$ соответственно ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно).

Таким образом, согласно полученным данным, верапамил в дозе 2 и 4 мг/кг и нифедипин в дозе 0,5 и 1 мг/кг достоверно снижают степень тяжести экспериментальных язвенно-геморрагических поражений желудка у крыс. Разумеется, приведенные выше результаты являются предварительными. Зарегистрированный антиульцерозный дозозависимый эффект верапамила и нифедипина, возможно, был бы выраженной при использовании более высоких доз препаратов, однако в данном случае целью исследования являлась прежде всего констатация наличия или отсутствия интропротективного действия препаратов как такового. Что же касается механизмов противоязвенного действия верапамила и нифедипина, то они, видимо, обусловлены прежде всего способностью этих препаратов путем нарушения прохождения ионов Ca^{++} через клеточные мембраны блокировать «запуск» различных Ca^{++} -зависимых внутриклеточных каскадных процессов, участвующих в реализации специфических функций клеток (например, сокращение миоцитов или секреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка) и обеспечении энергетического баланса и энергоснабжения

клетки. Если это предположение верно и антиульцерозное действие верапамила и нифедипина, а следовательно, и других антагонистов кальция, проявляется за счет блокады медленных кальциевых каналов со всеми вытекающими отсюда последствиями, то цитопротекция, видимо, осуществляется за счет следующих факторов: 1. торможения секреции соляной кислоты и пепсина, т. е. уменьшения агрессивности желудочного сока; 2. расслабления желудочной стенки (понижение тонуса и двигательной активности мышц) и предотвращения тем самым компрессии, сдавливания слизистой при сильных длительных спазмах желудка; 3. улучшения кровообращения слизистой оболочки желудка вследствие расслабления гладкомышечных элементов сосудистой стенки и увеличения емкости сосудистого русла желудка; 4. угнетения высвобождения биогенных аминов из тучных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забродин О. И. Автореф. докт. дисс., 41, 21., 1982.
2. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка. 213, Л., 1981.
3. Barreras R. F. *Gastroenterology*, 64, 3, 1168—1164, 1973.
4. Berger K. *Ann. Intern. Med.*, 95, 1, 61—62, 1982.
5. Giles T. D. *Angiology*, 33, 8, 489—491, 1982.
6. Herty R. F., Maico D. C. *Gastroenterology*, 80, 3, 491—496, 1981.
7. Rogers H. M. *JAMA*, 130, 22—28, 1946.
8. Sewing K. F., Hannemann H. *Pharmacology*, 27, 1, 9—14, 1983.
9. Sillinsky E. M. *Fed. Proc.*, 41, 6, 2169—2171, 1982.
10. Tanizaki Y. *Acta med. Okayama*, 37, 3, 207—211, 1983.
11. Wong R. K., Boedeker B., Hickey T. M. *Gastroenterology*, 87, 2, 362—371, 1984.

Поступило 27.VI 1986 г.

Биол. ж. Армении. т. 10, № 2, с. 153—155, 1987

УДК 576.3.088

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ КОФЕИНА НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГИББЕРЕЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Р. М. АРУТЮНЯН, Г. Г. ЗАЛИНЯН

Ереванский государственный университет, проблемная лаборатория цитогенетики

Ключевые слова: кофеин, гибберелловая кислота, абберрации хромосом, сенсibiliзация.

При изучении механизмов химического мутагенеза необходима дискриминация ряда возможных механизмов действия мутагенов в культуре клеток человека. Например, согласно Бочкову и соавт. [3], особенно четко прослеживается отклонение от пуассоновского распределения, когда среднее число поврежденных хромосом на клетку больше единицы, так как в этом случае должен наблюдаться максимум одного из классов повреждения, т. е. при низких уровнях повреждений они одинаково описываются самыми разными распределениями. Аналогично при