

6. Forte O. H., Langelutting S. G., Poelling R. E., Thomas M. L. *Amer. J. Physiol.* 242, 3, 475, 1975.
7. Pang P. K. T., Yong M., Oguro C., Phillips J. G., Yee J. A. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 41, 1, 133, 1980
8. Strickland M. L., Moore P. L., Pang P. K. T., Grass H. M. F. *J. Comp. Physiol.* 147, 1, 101, 1982.

Поступило 29.I 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 6.(43) 1990

УДК 615:612.32

КОНЦЕПЦИИ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОПРОТЕКТИВНОГО И АНТИСЕКРЕТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЯ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА

Г. А. МИНАСЯН

В-клиническая больница, г. Ереван

Желудок—соляная кислота—блокаторы кальция.

Кальций играет важную роль в гастриновой стимуляции желудочной секреции [9]. Продукция соляной кислоты под влиянием Ca^{2+} превышает гастринстимулированную секрецию HCl на 50–75% [6]. Как интрагастральное введение кальция, так и гиперкальциемия вызывают, с одной стороны, прямую стимуляцию обкладочных клеток путем активации карбоангидразы этих клеток и потенцирования эффекта гистамина, с другой—гиперплазию гастринных клеток слизистой оболочки желудка и повышение продукции ими гастрина [9]. Большое значение кальция в секреторном процессе позволило рассматривать гиперкальциемия и изменения в транспорте кальция через мембрану слизистой желудка в качестве одного из патогенетических факторов гастродуоденального язвообразования [1]. Наиболее эффективно трансмембранный перенос Ca^{2+} блокируется антагонистами кальция [8, 10]. Использование нами блокаторов кальция, в частности, нифедипина в эксперименте и в клинике [2, 3] показало их способность угнетать желудочную секрецию, оказывать выраженный цитопротективный и антиязвочный эффект. В процессе этих исследований, а также при изучении действия блокаторов кальция на уровне функциональных блоков [5] были установлены некоторые важные особенности действия антагонистов кальция, однако не был представлен механизм в целом.

Цель данного сообщения—обобщить и представить некоторые механизмы действия блокаторов кальция и на их основе разработать по возможности более целостную концепцию действия этого класса фармакологических средств на уровне слизистой оболочки желудка и организма в целом.

Материал и методика. Исследовано влияние антагонистов кальция верапамила и нифедипина на экспериментальное язвообразование и моторику желудочно-кишечного тракта у крыс [2], проведена противоязвенная апробация верапамила и нифедипина у больных язвенной болезнью в условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания, изучены особенности психотропного действия блокаторов кальция у больных язвенной болезнью методикой ММР1 [3], исследовано влияние однократного приема и курсового лечения верапамилом и нифедипином на желудочную секрецию больных язвенной болезнью, изучены механизмы действия блокаторов кальция с позиций теории функциональных блоков [5].

Результаты и обсуждение. Блокаторы кальция вмешиваются в систему клеточных и нейрогормональных взаимодействий регуляции секреции соляной кислоты (рис. 1). Они подавляют синтез ацетилхолина в постганглионарных волокнах блуждающего нерва, блокируя тем самым

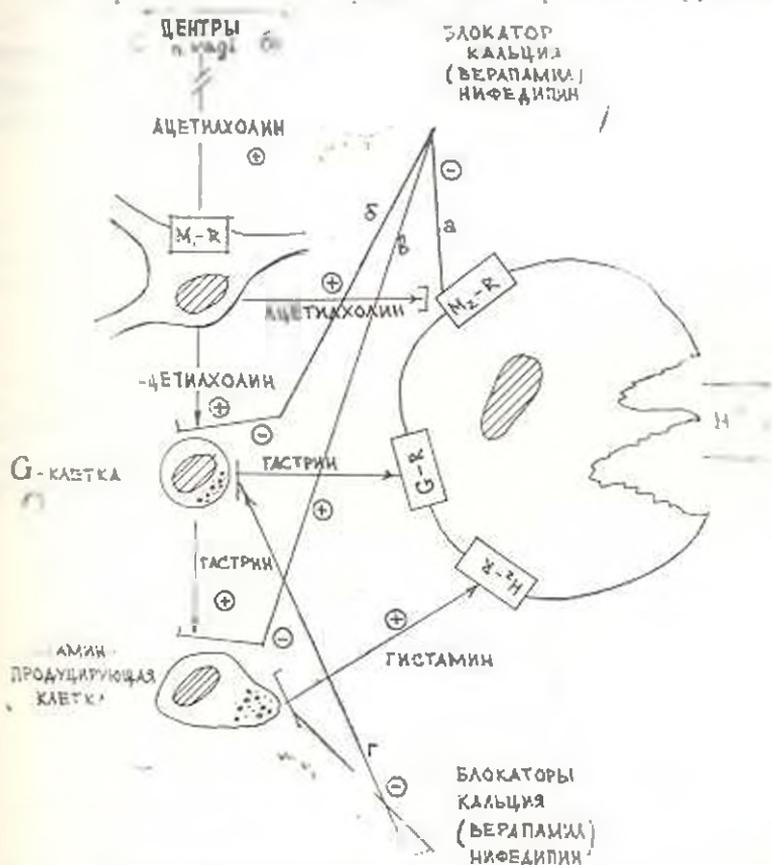


Рис. 1. Влияние блокаторов кальция верапамила и нифедипина на систему клеточных и нейрогормональных взаимодействий, регулирующих секрецию соляной кислоты в желудке (объяснение в тексте).

прямое действие ацетилхолина на M_2 -холинорецепторы париетальных клеток желудка и продукцию последними соляной кислоты (рис. 1, a). Кроме того, блокаторы кальция угнетают непрямой путь регуляции ацетилхолином секреции HCl, включающий стимуляцию выделения гастринцинтами и гистаминоцитами соответственно гастрина и гистамина. Ацетилхолин-стимулируемая секреция гастрина является Ca^{2+} -зависи-

мым процессом: повышение концентрации Ca^{2+} увеличивает «ацетилхолиновый» выход гастрина [4], а блокаторы кальция угнетают этот процесс (рис. 1, б). Они угнетают и следующий этап—связывание гастрина с мембранными рецепторами гистамина (рис. 1, в). В результате этого подавляется синтез гистидиндекарбоксилазы, которая катализирует быструю паработку гистамина. Антагонисты кальция тормозят также синтез гастрина гастриноцитами и гистамина гистаминами (рис. 1, г, д). Таким образом, антагонисты кальция прерывают цепочку последующих взаимодействий: ацетилхолин—гастриноцит—гастрин—гистаминацит—гистамин (париетальная клетка)—секреция НСГ.

Определенное значение имеет способность антагонистов кальция угнетать PHK -АТФазу мембран париетальных клеток и высвобождение гистамина из тучных клеток [4].

Особую роль играет ингибирование или Ca^{2+} -зависимого фермента фосфолипазы A_2 , высвобождающего из фосфолипидов арахидоновую кислоту (рис. 2). При язвенной болезни высокая активность фосфоли-

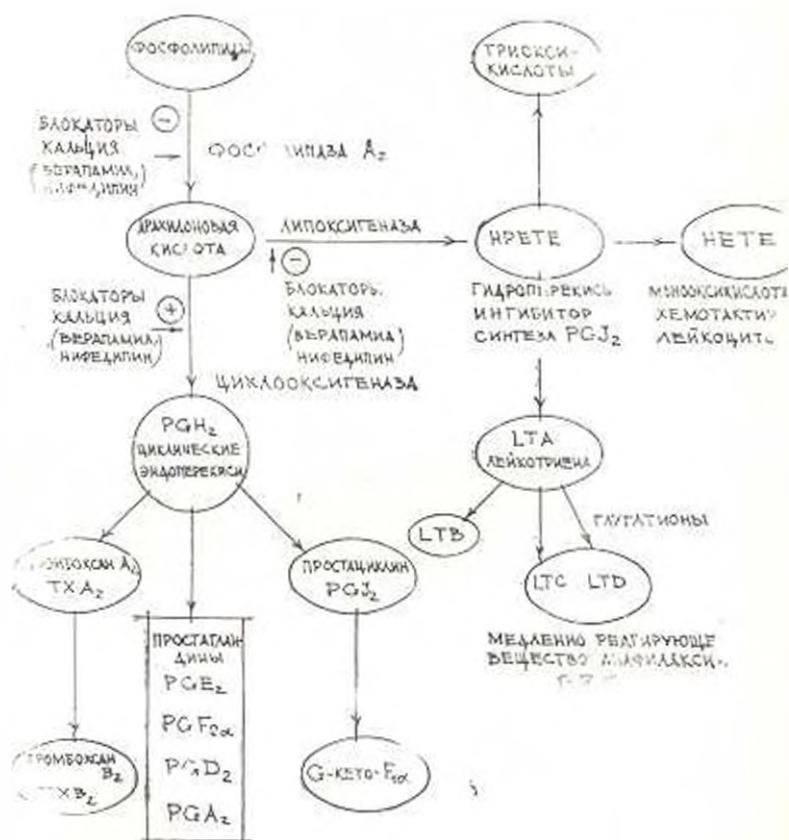


Рис. 2. Влияние блокаторов кальция верапамила и нифедипина на образование и метаболизм арахидоновой кислоты

пазы A_2 приводит к повышенному высвобождению из фосфолипидов арахидоновой кислоты, однако дальнейший метаболизм ее протекает преимущественно по липоксигеназному пути, что приводит к дефициту

простагландинов и избытку лейкотриенов в слизистой оболочке желудка [5]. Антагонисты кальция стимулируют активность циклооксигеназы и угнетают активность липоксигеназы, что сопровождается, с одной стороны, увеличением синтеза и накоплением в слизистой желудка простагландинов, с другой — нормализацией уровня лейкотриенов [5]. Данный эффект имеет важное значение, поскольку, как известно, простагландины угнетают продукцию ИСГ, стимулируют синтез и секрецию желудочной слизи, повышают суммарную резистентность слизистой оболочки желудка. Что касается противовоспалительного действия антагонистов кальция, то, как нами показано [3], оно обусловлено «центральным» (психотропным, антидепрессивным и транквилизирующим) и «периферическим» (антисекреторным и спазмолитическим) эффектами этих средств. Конкретные механизмы психотропного действия блокаторов кальция нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Дорощев Г. И. Клинич. медицина, 4, 94—100, 1976.
2. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А. Биолог. журн. Армении, 2, 40, 151—153, 1987.
3. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А. Терапевт. архив, 1, 78—83, 1988.
4. Ивашкин В. Т., Васильев В. Ю., Северик Е. С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. Л., 1987.
5. Минасян Г. А. Автореф. докт. дисс., Л., 1989.
6. Barclay G., Maxwell V., Grossman M. J. Digest. Dis. Sci., 5, 385—391, 1983.
7. Brassine A., Walda S. Gastroenterol. Clin. Biol., 8, 659—663, 1983.
8. Gilles T. D. Angiology, 8, 489—491, 1982.
9. Herty R. F., Naito D. C. Gastroenterology, 3, 491—496, 1981.
10. Parodi O. Amer. J. Cardiol., 4, 923—934, 1982.

Поступило 22.1 1990 г.

Биолог. журн. Армении, № 6 (43) 1990

УДК 615:612.32

КОНЦЕПЦИЯ МЕХАНИЗМОВ АНТИСЕКРЕТОРНОГО И ПРОТИВЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИТИЯ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА

Г. А. МИНАСЯН

8-клиническая больница, г. Ереван

Слизистая оболочка желудка—литий—соляная кислота—язва желудка.

В эксперименте на лягушках и крысах, а затем и у больных язвенной болезнью нами установлена способность лития (карбоната и оксидбути-

Сокращения: ИФ₃—инозитол-1,4,5—трифосфат, ДАГ—диацилглицерол, ФИФ₂—фосфатидилинозитол-4,5—дифосфат.