

Ж. С. БЕДЖАНЯН, М. С. МАРТИҚЯՆ

К ВОПРОСУ О ТОРМОЗЯЩЕМ ДЕЙСТВИИ ХЛОРИСТО- ВОДОРОДНОГО ПАПАВЕРИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Экспериментальный атеросклероз впервые был получен А. И. Игна-
товским [4] в 1908 г. путем продолжительного кормления кроликов мя-
сом. Затем Н. В. Веселкин [2] в 1912 г. высказал предположение, что
атеросклеротические изменения в сосудах кроликов вызываются дейст-
вием липидов. Спустя еще 5 лет Н. Н. Аничков [1] доказал, что длитель-
ным применением холестерина можно вызвать атеросклероз, прояв-
ляющийся в гиперхолестеринемии.

По данным А. Л. Мясникова [9], атеросклероз является не простым
следствием гиперхолестеринемии, а сложным нарушением обмена ве-
ществ; при этом также угнетается поглотительная функция РЭС, ос-
лабляется регуляторный механизм организма.

По данным литературы, при алиментарном атеросклерозе нару-
шаются белковые фракции сыворотки крови [3, 8, 14], нарастает коли-
чество липопротеидов в ней [6, 7, 15], понижается функция эндокринных
желез, печени, костного мозга [5, 10, 16].

В последнее время при атеросклерозе, когда нарушается способ-
ность клеток сосудистой стенки и паренхиматозных органов потреблять
кислород, с целью нормализовать обмен веществ, в частности холесте-
риновый, стали применять аскорбиновую кислоту [2], тиреоидин [12, 13] и
другие препараты, которые своим действием способны задерживать раз-
витие атеросклероза и ускорять процессы его обратного развития.

В настоящей статье приведены экспериментальные данные о тормо-
зящем болезненный процесс влияния хлористоводородного папаверина и
аскорбиновой кислоты при экспериментальном атеросклерозе, искус-
ственно вызванном у белых крыс.

Под наблюдением находилось 200 половозрелых белых крыс (сам-
ки) весом 180—220 г. Крысы по принципу аналогов были разбиты на
4 группы по 50 в каждой. Уход, кормление и содержание всех животных
были одинаковыми, за исключением того, что крысы первых трех групп
в течение 60 дней вместе с кормом получали холестерин из расчета
0,02/100 г веса животного.

Применением холестерина преследовалась цель воспроизвести ате-
росклероз, а для обратного его развития крысам первой группы после
60-дневного применения холестерина в течение 30 дней вводили под ко-

жу папаверин в дозе 0,01/100 г веса, а крысам второй группы вместе с папаверином вводили и аскорбиновую кислоту (под кожу, отдельно, тоже в дозе 0,01/100 г веса животного). Крысы III группы после

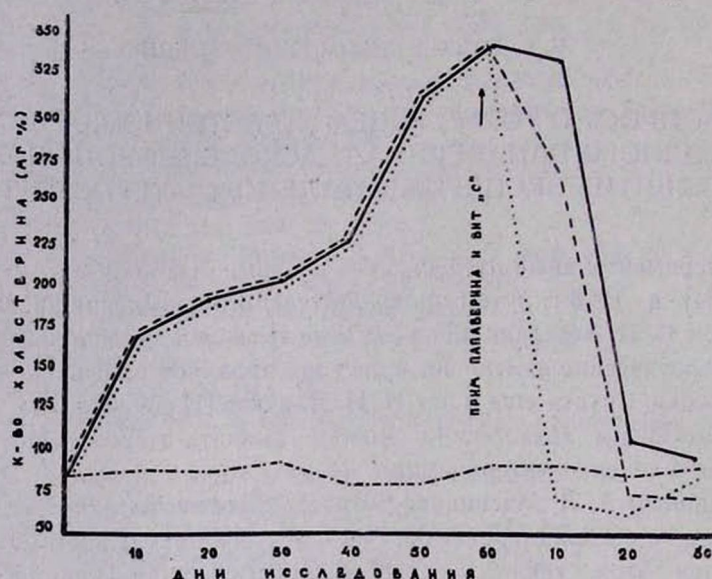


Рис. 1. Количество холестерина в сыворотке крови белых крыс при прямом и обратном развитии экспериментального атеросклероза.

Условные обозначения:

- дача одного холестерина (60 дней) и постхолестериновая нагрузка (30 дней);
 --- холестерин + папаверин; холестерин + папаверин + витамин С;
 - · - · - · контроль.

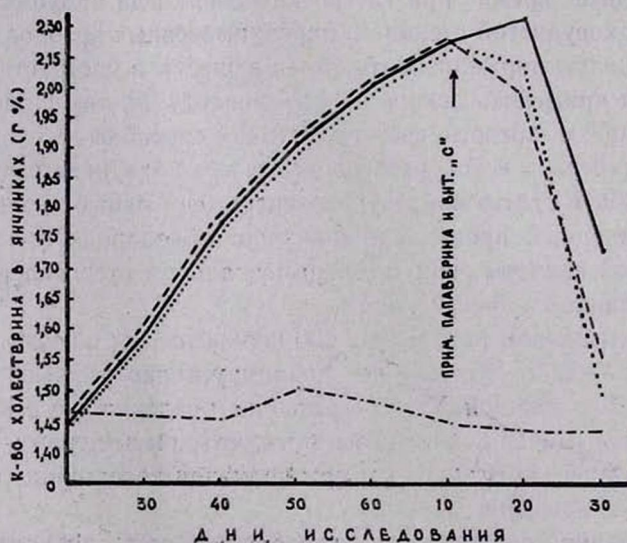


Рис. 2. Количество холестерина в яичниках у белых крыс при применении одного холестерина, а также холестерина с папаверином и аскорбиновой кислотой. Условные обозначения те же.

Таблица 1

Белковые фракции сыворотки крови у белых крыс, получавших холестерин, и у контрольных здоровых животных ($P < 0,01$)

Группа	Белковые фракции крови в ‰															
	до начала опытов				через 20 дней				через 40 дней				через 60 дней			
	альбумины	глобулины			альбумины	глобулины			альбумины	глобулины			альбумины	глобулины		
		α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ
Получившие холестерин	50,7 ±0,45	18,4 ±0,5	16,9 ±0,8	14,0 ±0,3	48,3 ±1,9	23,1 ±0,5	23,0 ±0,5	5,6 ±0,4	48,7 ±2,5	24,0 ±2,7	25,1 ±0,8	2,1 ±0,3	49,2 ±0,09	25,4 ±3,9	23,9 ±0,08	1,5 ±0,5
Контроль	52,3 ±0,37	19,2 ±0,7	16,5 ±1,2	12,0 ±0,4	52,0 ±2,1	18,8 ±1,4	18,0 ±0,7	11,2 ±1,2	52,3 ±2,7	18,1 ±1,2	17,0 ±0,9	12,6 ±0,8	54,1 ±3,4	20,1 ±1,8	16,3 ±0,09	9,5 ±1,2

60-дневного приема холестерина в течение следующих 30 дней содержались на обычном рационе и служили естественным контролем на постхолестериновую нагрузку. Интактные крысы IV группы в течение всего периода опыта (90 дней) содержались на обычном рационе и являлись контролем для всех групп.

Показателями опыта служили: ежедекадное определение в сыворотке крови животного количества холестерина (по методу Мрскоса и Товарека), общего белка (рефрактометрическим методом), белковых фракций (методом электрофореза на бумаге), поглотительной функции РЭС (конгорот-пробой). Кроме этого, холестерин определяли и в яичниках (по Сперри-Веб). Для этой цели из каждой группы крыс подекадно забивались по 5 животных.

При введении холестерина в сыворотке крови у белых крыс прогрессивно нарастала гиперхолестеринемия, и через 60 дней уровень холестерина достигал $333 \pm 0,8$ мг/%, т. е. оказывался почти в четыре раза больше исходного количества. К этому периоду крысы внешне приобретали старческий вид (шерсть взъерошена, без блеска и при дотрагива-

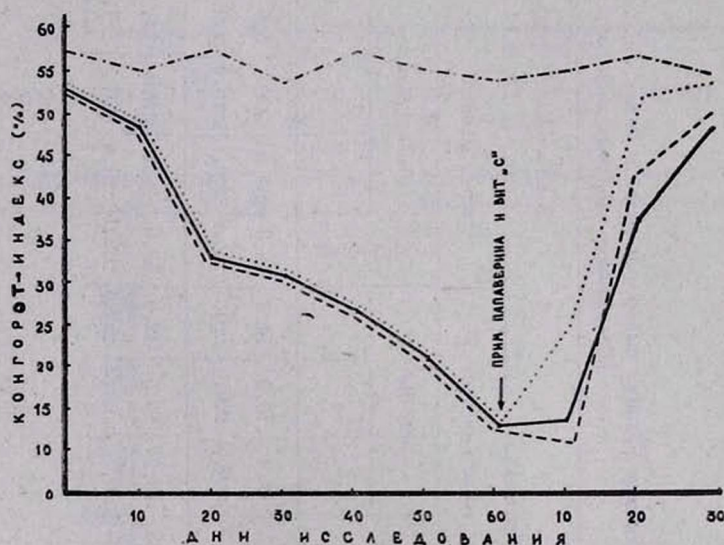


Рис. 3. Поглотительная функция РЭС у белых крыс при прямом и обратном развитии экспериментального атеросклероза.

нии выпадает). Отмечалась малоподвижность животных, их безразличие к окружающему. При вскрытии таких животных наблюдалась инфильтрация и отложение холестерина в стенках кровеносных сосудов, что свидетельствует о наличии атеросклероза.

На 60-й день введения холестерина, т. е. при наличии уже выраженного атеросклероза, с целью получения обратного развития этого патологического процесса применяли папаверин и витамин С.

Из рис. 1 видно, что папаверин, особенно в сочетании с витамином С, быстро приводит к заметному снижению уровня холестерина в крови с

последующей его нормализацией. Снижение уровня гиперхолестеринемии наблюдается и при простой постхолестериновой нагрузке, т. е. без применения папаверина и аскорбиновой кислоты, но к 30-у дню после прекращения дачи холестерина его уровень в крови все еще остается заметно выше исходного уровня.

Аналогичная картина наблюдается и в опытах с определением холестерина в яичниках у белых крыс (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что в период холестериневой нагрузки его концентрация в яичниках прогрессивно нарастает и затем понижается после применения папаверина как отдельно, так и в сочетании с витамином С. Однако в группах опытов интенсивность и скорость снижения количества холестерина различна. Так, например, уровень холестерина в яичниках при применении одного лишь папаверина, особенно при его сочетании с витамином С, довольно быстро приближается к исходному уровню, в то время как у крыс только с постхолестериновой нагрузкой без применения защитных средств уровень холестерина в яичниках продолжительное время остается повышенным.

Таким образом, при экспериментальном атеросклерозе имеет место не только гиперхолестеринемия, но и большое накопление холестерина в яичниках, что может отрицательно повлиять на их функцию.

Фагоцитарная деятельность организма, которая наиболее выражена в клетках ретикуло-эндотелия, играет важную роль как в здоровом, так и в больном организме.

Одновременно нас интересовал вопрос о состоянии поглотительной функции РЭС при экспериментальном атеросклерозе у крыс (рис. 3). Из рис. 3 видно, что по мере применения холестерина прогрессивно угнетается поглотительная функция РЭС. В постхолестериновый период эта функция постепенно снова активизируется, но в разных группах в различной степени.

Поглотительная функция ретикуло-эндотелиальной системы у крыс, получавших папаверин в сочетании с витамином С, уже на 30-й день от начала применения этих препаратов нормализуется. У крыс, получавших только папаверин, она лишь отчасти подходит к уровню исходного состояния, а у крыс, служивших контролем на постхолестериновую нагрузку и не получавших защитных препаратов, довольно долго остается заметно угнетенной.

Следовательно, при экспериментальном атеросклерозе у крыс наблюдается связь между развитием этого патологического состояния и поглотительной функцией ретикуло-эндотелиальной системы.

Общезвестно, что содержание всех белковых фракций в сыворотке крови изменяется под влиянием различных воздействий на организм, в том числе и при экспериментальном атеросклерозе.

Белковые фракции сыворотки крови при развитии алиментарного атеросклероза у крыс приведены в табл. 1.

Таблица 2

Белковые фракции сыворотки крови у белых крыс с экспериментальным атеросклерозом, получавших папаверин и витамин С, а также у контрольных здоровых животных ($P < 0,01$)

Г р у п п а		Количество	Белковые фракции крови (в %) через 10—20—30 дней											
			через 10 дней				через 20 дней				через 30 дней			
			альбумины	глобулины			альбумины	глобулины			альбумины	глобулины		
				α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ
Ранее получавшие холестерин в течение 60 дней	папаверин	15	48,2 $\pm 0,05$	23,9 $\pm 0,6$	19,0 $\pm 0,3$	9,9 $\pm 0,9$	51,3 $\pm 1,4$	19,2 $\pm 0,07$	17,1 $\pm 0,13$	12,4 $\pm 0,6$	51,3 $\pm 0,3$	18,1 $\pm 0,4$	16,3 $\pm 0,02$	13,7 $\pm 0,5$
			51,1 $\pm 3,1$	19,7 $\pm 1,7$	20,3 $\pm 0,9$	8,9 $\pm 0,09$	51,4 $\pm 2,7$	18,4 $\pm 1,9$	16,7 $\pm 1,2$	13,5 $\pm 0,9$	52,0 $\pm 1,9$	17,8 $\pm 0,5$	17,4 $\pm 0,7$	12,8 $\pm 0,9$
	папаверин + витамин С	15	51,1 $\pm 3,1$	19,7 $\pm 1,7$	20,3 $\pm 0,9$	8,9 $\pm 0,09$	51,4 $\pm 2,7$	18,4 $\pm 1,9$	16,7 $\pm 1,2$	13,5 $\pm 0,9$	52,0 $\pm 1,9$	17,8 $\pm 0,5$	17,4 $\pm 0,7$	12,8 $\pm 0,9$
			50,5 $\pm 0,7$	20,6 $\pm 1,9$	25,3 $\pm 2,5$	3,5 $\pm 0,7$	50,9 $\pm 0,49$	18,1 $\pm 0,08$	17,0 $\pm 0,49$	14,0 $\pm 0,7$	52,0 $\pm 0,5$	18,1 $\pm 0,2$	17,4 $\pm 0,2$	12,5 $\pm 0,7$
	Контрольная группа	15	53,7 $\pm 2,4$	20,0 $\pm 1,9$	15,4 $\pm 0,09$	10,9 $\pm 0,5$	52,1 $\pm 3,1$	18,5 $\pm 1,9$	16,6 $\pm 0,5$	12,8 $\pm 0,2$	51,8 $\pm 1,9$	18,1 $\pm 1,2$	18,0 $\pm 0,7$	11,9 $\pm 0,3$
			53,7 $\pm 2,4$	20,0 $\pm 1,9$	15,4 $\pm 0,09$	10,9 $\pm 0,5$	52,1 $\pm 3,1$	18,5 $\pm 1,9$	16,6 $\pm 0,5$	12,8 $\pm 0,2$	51,8 $\pm 1,9$	18,1 $\pm 1,2$	18,0 $\pm 0,7$	11,9 $\pm 0,3$

Из наших и данных литературы [3, 8, 14] видно, что в процессе развития экспериментального атеросклероза в сыворотке крови белых крыс нарушается и соотношение белковых фракций, что выражается достоверным увеличением α - и β -глобулинов с компенсаторным снижением количества γ -глобулина и альбуминов.

На фоне экспериментального атеросклероза после применения папаверина и витамина С (табл. 2) наблюдается более быстрая нормализация картины белковых фракций сыворотки крови, чем без их применения.

В наших исследованиях в сыворотке крови белых крыс независимо от группы опытов общее количество белка существенно не изменялось и составляло $5,1 \pm 0,3$ — $5,8 \pm 0,4$ г/%.

В ы в о д ы

1. При длительном (60 дней) кормлении белых крыс холестерином в дозе 0,02/100 г веса животного у них наступает экспериментальный атеросклероз, что выражается гиперхолестеринемией, отложением большого количества холестерина в яичниках, угнетением поглотительной функции ретикуло-эндотелиальной системы.

2. При экспериментальном атеросклерозе у белых крыс общее количество белка в сыворотке крови белых крыс существенно не изменяется. В белковых же фракциях наряду с увеличением α - и β -глобулинов отмечается уменьшение альбуминов и γ -глобулина.

3. На фоне экспериментального атеросклероза в случае подкожного применения хлористоводородного папаверина в отдельности и, особенно, в сочетании с аскорбиновой кислотой (по 0,01/100 г веса животного ежедневно в течение 30 дней) наблюдается обратное развитие склероза, что выражается уменьшением количества холестерина в сыворотке крови и в яичниках, а также нормализацией поглотительной функции ретикуло-эндотелиальной системы и белковых фракций сыворотки крови.

Ереванская клиническая больница „Малатья“
Ереванский институт усовершенствования врачей

Поступило 8/IX 1967 г.

Ժ. Ս. ԲԵԶԱՆՅԱՆ, Մ. Ս. ՄԱՐՏԻՅԱՆ

ՔԼՈՐԱԶՐԱԾՆԱՅԻՆ ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ ԵՎ ԱՍԿՈՐԲԻՆԱԹՎԻ ԱՐԳԵԼԱԿՈՂ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ԱԹԵՐՈՍԿԼԵՐՈԶԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հոդվածում բերվում են էքսպերիմենտալ տվյալներ սպիտակ առնետների մոտ էքսպերիմենտալ աթերոսկլերոզի ժամանակ քլորաջրածնային պապավերինի և ասկորբինաթթվի արգելակող ազդեցության մասին:

Փորձի տակ են գտնվել 200 հասուն էգ առնետներ, որոնք բաժանված են եղել 4 խմբի, յուրաքանչյուր խմբում 50 կենդանի:

Առաջին 3 խմբի առնետները՝ էքսպերիմենտալ աթերոսկլերոզ առաջացնելու նպատակով 2 ամսվա ընթացքում կերակրվել են խոլեստերինով (0,02 գրամ՝ կենդանու 100 գրամ կշռին):

Էքսպերիմենտալ աթերոսկլերոզի պրոցեսը հտ զարգացնելու նպատակով առաջին խմբի առնետներին 30 օր տրվել է ենթամաշկային պապավերին (0,01 գրամ՝ կենդանու 100 գրամ կշռին):

Երկրորդ խմբին՝ պապավերինի հետ միասին տրվել է ասկորբինաթթու (0,01 գրամ՝ կենդանու 100 գրամ կշռին):

Երրորդ խմբի առնետները խոլեստերին ստանալուց հետո ուրիշ ոչինչ չեն ստացել, պահվել են որպես կոնտրոլ:

Չորրորդ խմբի առնետները 3 ամիս կերակրվել են սովորական ռացիոնով և ծառայել են որպես ընդհանուր կոնտրոլ:

Փորձի արդյունքները ի մի բերելիս որպես ցուցանիշ են ծառայել յուրաքանչյուր 10 օրը մեկ արյան շիճուկի մեջ խոլեստերինի քանակի, ընդհանուր սպիտենների, սպիտենների ֆրակցիաների որոշումը, ինչպես և խոլեստերինի քանակի որոշումը ձվարաններում ու ռետիկուլո-էնդոթելիային սիստեմի կլանող ֆունկցիայի որոշումը:

Փորձերից պարզվել է, որ սպիտակ առնետներին երկար ժամանակ խոլեստերինով կերակրելուց առաջանում է արհեստական աթերոսկլերոզ, որն ուղեկցվում է հիպերխոլեստերինեմիայով, ձվարաններում խոլեստերինի կուտակումով, ռետիկուլո-էնդոթելիային սիստեմի ֆագոցիտար ֆունկցիայի ընկճումով, հիպոալբումինեմիայով, հիպոգամմա-գլոբուլինեմիայով և հիպերալֆաբետա-գլոբուլինեմիայով:

Այսպիսի էքսպերիմենտալ աթերոսկլերոզի պայմաններում քլորաջրածնային պապավերինի օգտագործման և հատկապես նրա՝ ասկորբինաթթվի հետ զուգակցման դեպքում նկատվում է վերը նկարագրված պաթոլոգիական պրոցեսի հտ զարգացում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков И. Н. Русский врач, 1917, 4—6, стр. 18.
2. Веселкин Н. В. Русский врач, 1912, 3, стр. 9.
3. Зайцев В. М. Клиническая медицина, 1957, 5, стр. 21.
4. Игнатовский А. И. Известия Военно-медицинской академии, 1908, т. 16, вып. 2, стр. 32.
5. Климов А. Н., Ловягина Т. Н. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1966, 2, стр. 3.
6. Крицман М. Г. Атеросклероз. М., 1953, стр. 181.
7. Ловягина Т. Н. Вопросы медицинской химии, 1960, 6, вып. 4, стр. 12.
8. Локумский П. Е. Современные проблемы кардиологии, 1960, стр. 74.
9. Мясников А. Л. Атеросклероз. М., 1960, стр. 43.
10. Мясников Л. А. Атеросклероз и тромбоз. М., 1964, стр. 92.
11. Мясникова И. А. Труды АМН СССР, 1952, т. 20, вып. 2, стр. 23.
12. Синицина Т. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1955, 2, стр. 29.
13. Татарский В. В., Цинзерлинг В. Д. Архив патологии, 1950, 1, стр. 44.
14. Терезулов А. Г. Атеросклероз. Л., 1961, стр. 51.
15. Троицкий Г. В. Вопросы медицинской химии, 1956, 2, стр. 18.
16. Цукерштейн О. Е. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1966, 2, стр. 39.