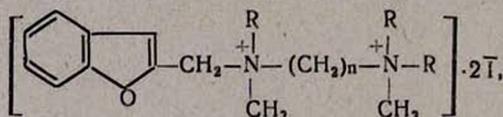


Р. А. НАЗАРЕТЯН

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОФУРАНА НА НЕКОТОРЫЕ
 ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА В НОРМЕ И ПРИ ЕГО
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

За последние годы в ряду ганглиоблокаторов особый интерес вызвали производные полиметилбисчетвертичных аммониевых солей, имеющие несимметричное строение, причем один азот у этих соединений обычно включен в какой-либо гетероцикл. Изыскания противоязвенных средств среди некоторых гомологических рядов новых продуктов химического синтеза [6—9] совместно с ИТОХ АН Арм. ССР привели к созданию нового эффективного противоязвенного средства из группы бензофурана [3, 4], являющегося производным указанного ряда с общей формулой:



где R = —CH₃ и —C₂H₅, а n=2—10

Предварительные фармакологические исследования ганглиоблокирующей активности и токсичности этих производных [5] показали, что в отличие от симметричных производных ряда гексония их представители с цепочкой, состоящей из 2 или 3 атомов углерода, обладают выраженной активностью и одновременно наименее токсичны. В то же время диамины этого ряда с цепочкой, состоящей из 6—7 углеродных атомов, хотя и обладают высокой ганглиоблокирующей активностью, не могут представлять практического интереса из-за своей выраженной токсичности.

Опыты проводились в условиях острого (крысы и кролики) и хронического эксперимента. Экспериментальная язва у крыс и кроликов вызывалась 10-минутным зажатием пилородуоденальной области [2], а у собак—посредством ежедневного подкожного введения 0,1 мг карбохолина с последующей дачей через 10 мин. внутрь 0,5 г атофана [1] в течение 15—17 дней (5 собак) или введением 1,5 мл 33%-ного раствора салициловокислого натрия (3 собаки) в одну из ветвей артерий желудка [11].

Противоязвенное действие наиболее активного и наименее токсичного соединения этого ряда—препарата 6781, представляющего собой дийодметилат N-этил-N-бензофурфурил N', N'-диметилэтилендиамина,

исследовалось у крыс в условиях внутримышечного введения препарата спустя 2 ч. после раздражения и повторно через каждые 6—8 ч. Животные нами подразделялись на подопытные и контрольные, причем последним взамен препарата внутримышечно вводилось такое же количество физиологического раствора. Спустя 24 ч. животные забивались, вскрывалась брюшная полость, желудок удалялся для проведения макроскопических и микроскопических исследований. Помимо установления процента поражаемости животных, определялось и количество видимых дистрофических поражений у каждого животного.

Запись моторных сокращений малой и большой кривизны желудка у кроликов проводилась под легким уретановым наркозом в условиях *in situ* как до нанесения раздражения, так и после него в течение 1,5—2 ч. и на следующий день. Моторная, секреторная, экскреторная функции желудка изучались на 8 собаках с фистульными трубками маленьких желудочков, изолированных по И. П. Павлову и выкроенных из области малой и большой кривизны. Животные содержались на постоянном пищевом рационе (хлеб, молоко, мясная-овсяная каша), кормились два раза в день, брались в опыт в обычное время, спустя 17—18 ч. после последнего кормления.

Наряду с графической регистрацией двигательной функции желудка проводились и электрогастрографические исследования посредством записи биопотенциалов различных отделов желудка электрогастрографами ЭГС-3 при помощи вживленных платиновых электродов, применяющихся в условиях хронического эксперимента [12, 13].

Секреторная функция исследовалась у тех же собак при использовании в качестве безусловного раздражителя хлеба (200 г), молока (600 г) или мяса (200 г). При этом показателями служили: латентный период секреции, количество отделяемого желудочного сока почасно в течение 4 ч., его кислотность [10], переваривающая сила [14] посредством определения количества пепсина в мг%. Проведение электрофореза белков желудочного сока [16] в соответствующей модификации [15], а также хромоскопическая проба при введении внутримышечно 1 мл 1%-ного раствора краски нейтральрот позволили до некоторой степени судить об экскреторной функции желудка.

Макроскопическое обследование желудков контрольных животных в 90—92% случаев позволило установить наличие более или менее выраженных дистрофических поражений слизистой оболочки, проявляющихся в гиперемии, набухании слизистой, а также отдельных или множественных кровоизлияний, эрозий и язв. В среднем количество поражений на одно животное составило 7,7. Применение препарата 6781 в дозе 20—25 мг/кг вызывает резкое уменьшение процента поражаемости животных до 20—25%, что говорит об отсутствии у 75—80% животных каких-либо изменений со стороны слизистой оболочки желудка и снижении среднего числа поражений на одно животное до 0,5.

Результаты сравнительного исследования противоязвенной активности препарата 6781 с таковой некоторых известных ганглиоблокиру-

ющих средств (гексоний, ганглерон, кватерон, арпенал и месфенал) представлены в табл. 1, которая свидетельствует о более выраженном противоязвенном действии изучаемого препарата по сравнению с остальными.

При записи моторных сокращений желудка в опытах на кроликах устанавливается неодинаковое действие препарата 6781 в зависимости от количества его введения. При введении малых доз препарата (0,5—3 мг/кг) обнаруживается некоторое повышение тонуса мускулатуры малой кривизны при одновременном, хотя и небольшом, снижении тонуса большой кривизны. Большие дозы препарата (4—10 мг/кг) вызывают снижение тонуса желудка в целом и угнетение сократительной деятельности, что особенно заметно при наличии активных моторных сокращений.

Двигательная активность желудка в условиях хронического эксперимента угнетается лишь под влиянием относительно высоких доз препарата (10—15 мг/кг), в то время как сравнительно малые дозы (0,5—3,5 мг/кг) вызывают небольшое стимулирование моторики изолированных желудочков, особенно выкроенных из области малой кривизны. Указанные изменения двигательной активности желудка более наглядно проявляются при соответствующем исходном фоне, а именно: при низком уровне моторики—возбуждение, при высоком—угнетение (рис. 1, 2).

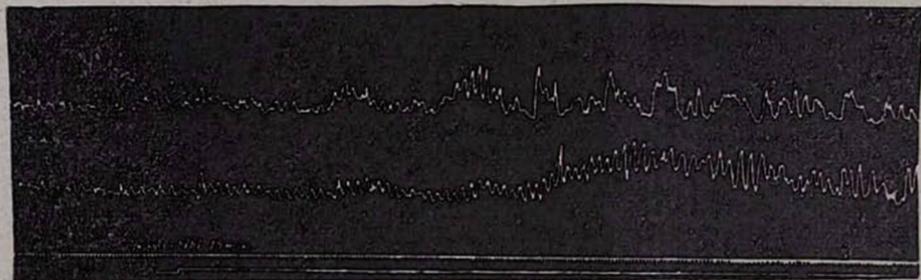


Рис. 1. Графическая регистрация сокращений желудочков, выкроенных из малой и большой кривизны собаки до и после внутримышечного введения препарата 6781 в дозе 1,5 мг/кг. Сверху вниз: запись сокращений малой кривизны, большой кривизны, отметчик времени — 5 сек., отметка о введении препарата.

Анализируя данные исследования секреторной функции у тех же собак при использовании в качестве безусловного раздражителя хлеба, можно констатировать, что малые дозы препарата 6781 приводят к увеличению количества желудочного сока желудочка малой кривизны в среднем на 46,06%, в то время как на большой кривизне оно доходит до 30,9% при одновременном укорочении латентного периода. Введение больших доз препарата вызывает торможение сокоотделения из желудочков обеих кривизн соответственно на 38,8 и 46,7%. Близкие к вышеприведенным результаты получаются при даче животным молока, когда возбуждение сокоотделения на малой и большой кривизне соответственно составляет 87 и 67,6%. Несколько отличная картина наблюдается при

даче мяса. При этом наблюдается небольшое превалирование секреции на большой кривизне, поскольку количество сока из желудочка большой кривизны при введении малых доз препарата увеличивается на 62%, в то время как из малой кривизны оно составляет 56,7%. Однако использование тормозящих доз препарата 6781 сильнее и продолжительнее угнетает секрецию в области большой кривизны.

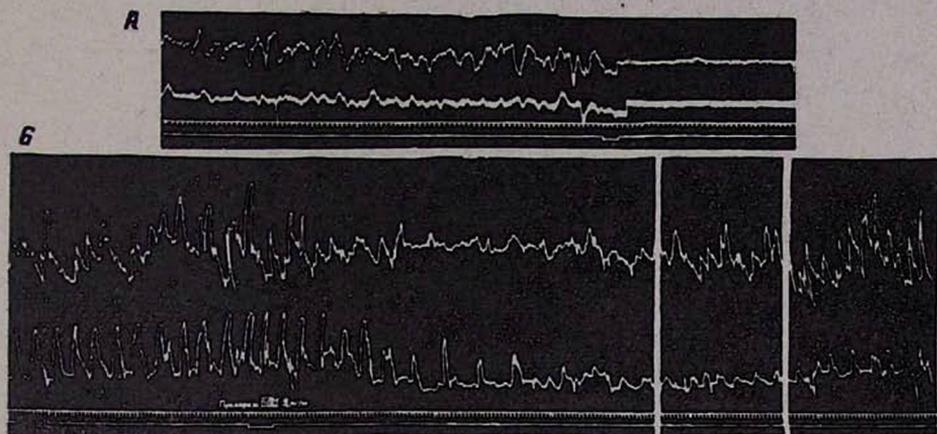


Рис. 2. Графическая регистрация сокращений малой и большой кривизны желудка до и после внутримышечного введения препарата 6781 в дозе 9 мг/кг. А — у кроликов в остром опыте. Б — у собаки в хроническом эксперименте. Обозначения те же.

В специальной серии опытов проводилось изучение действия препарата 6781 на основные функции желудка и заживление дистрофических поражений его стенок при экспериментальной язве. При этом наряду с изучением сдвигов в моторно-секреторной функции желудка показателями образования язвы служили: снижение веса и похудание, отказ от пищи, рвота, вялость, изменение цвета кала, временами до черного дегтеобразного. У всех подопытных животных после образования экспериментальной язвы наблюдались выраженные изменения основных функций желудка, причем у собак, не подвергшихся лечению, эти нарушения носили стойкий характер и не исчезали даже через 3,5—4 мес.; последующее морфологическое исследование устанавливало наличие небольших участков дефекта слизистой с характерной картиной сглаженности складок, утолщения и отека стенок желудка, сероватого налета на дне указанного дефекта.

Результаты опытов показали, что при образовании экспериментальной язвы желудка в подавляющем большинстве случаев наблюдается заметное возбуждение нервно-двигательного аппарата желудка, проявляющегося в интенсивных сокращениях его мускулатуры, более выраженных в области малой кривизны. Лишь в одном случае (язва фундального отдела) наблюдалось ослабление моторной деятельности. Назначение курсового лечения препаратом 6781 в дозах 10—15 мг/кг 3 раза

Таблица 1
Сравнительная противоязвенная активность препарата 6781 и других ганглиоблокирующих средств у белых крыс

Препарат	Отсутствие дистрофических поражений слизистой оболочки желудка у крыс в %	Количество дистрофических поражений на 1 животное
Гексоний	50,1±1,15	0,9±0,15
Контроль	4,5±1,3	5,7±0,54
Ганглерон	56,2±2,44	1,1±0,2
Контроль	7,4±2,1	4,8±0,5
Кватерон	49±2,2	0,8±0,15
Контроль	5,3±1,8	7,1±0,67
Арпенал	43,6±1,66	2,2±0,2
Контроль	6,5±1,4	6,6±0,6
Месфенал	52,2±1,8	1,4±0,15
Контроль	8,1±2,2	5,3±0,5
Пр. 6781	74,5±2,8	0,5±0,1
Контроль	4,7±1,8	7,7±0,65

в сутки приводило к постепенному возвращению моторной функции до исходного уровня, причем у подопытных животных оно наступало обычно спустя 15—20 дней (рис. 3).

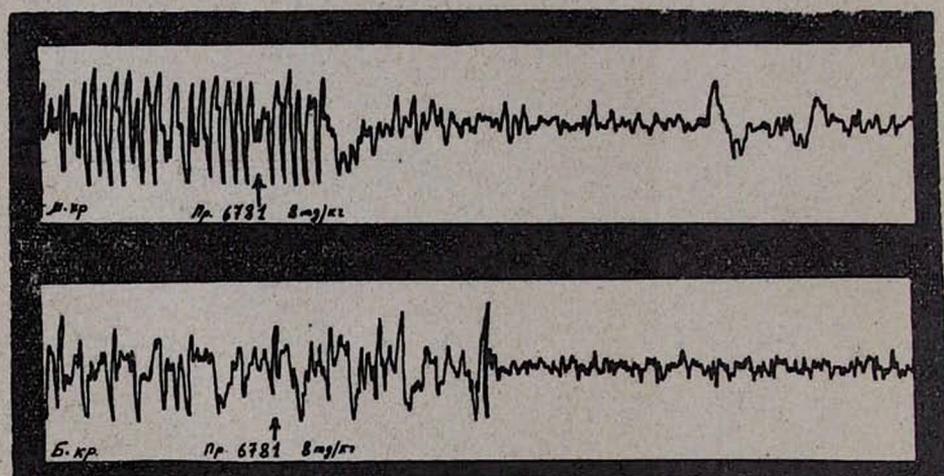


Рис. 3. Запись двигательной активности желудочков собаки, выкроенных из малой и большой кривизны. А — исходный фон. Б — при экспериментальной язве. В — на 10-й день лечения препаратом 6781. Обозначения те же.

Электрогастрографические исследования позволили установить, что при образовании экспериментальной язвы усиление биопотенциалов желудочной стенки начинается с области малой кривизны; под влиянием препарата 6781 наблюдается заметное их ослабление (рис. 4).

Результаты изучения секреторной функции двух полей желудка показывают, что из 8 собак у 7 при образовании экспериментальной язвы

наступает усиление секреции с увеличением количества выделяемого желудочного сока при одновременном повышении кислотности и пепсинообразующей функции, а также укорочении латентного периода.

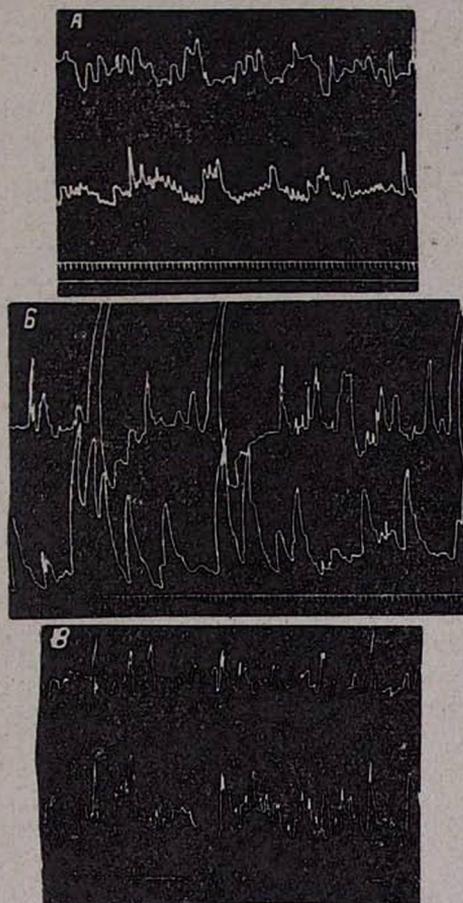


Рис. 4. Запись биопотенциалов малой и большой кривизны желудка собаки при экспериментальной язве до и после внутримышечного введения препарата 6781 в дозе 8 мг/кг.

Увеличение анодной фракции белков желудочного сока по отношению к катодной, а также укорочение времени выделения краски нейтральрот свидетельствуют об определенном изменении и экскреторной способности слизистой оболочки желудка. Эти изменения особенно наглядны при поражении функций желудка из малой кривизны. Проведение курсового назначения препарата 6781 по вышеуказанной схеме приводило к постепенному восстановлению секреторной и экскреторной функции желудка и устранению наблюдаемых патологических сдвигов в течение 18—25 дней. Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют об изменениях указанных функций в динамике образования и лечения экспериментальной язвы у одной из подопытных собак.

Таблица 2

Изменения показателей секреции и экскреции у подопытной собаки при образовании экспериментальной язвы желудка методом сочетания карбохолина и атофана и после курсового лечения препаратом 6781 (безусловный раздражитель—мясо, 200 г)

Наименование показателей	При исходном фоне		После образования экспериментальной язвы		После курсового лечения препаратом 6781	
	малая кривизна	большая кривизна	малая кривизна	большая кривизна	малая кривизна	большая кривизна
Латентный перисд секреции в сек.	37,7±2,1	180,6±17,6	13,3±1,1	97,8±6,1	35±1,7	153,3±9,7
Количество желудочного сока в мл за 4 ч.	23,8±0,65	16,4±0,63	46,7±1,25	27,9±1,01	25,0±0,98	14,6±0,68
Количество пепсина в мг ‰	5780±430	4640±400	9540±760	7810±660	5990±380	4360±380
Общая кислотность в ед.	110,1±18,3	85,4±9,3	145,5±11,3	101,6±10,1	115,3±12,5	86,8±8,8
Свободная соляная кислота	85,3±10,97	63,1±8,4	117,6±8,8	81,4±7,3	91,2±7,6	67,7±8,7
Катодная фракция белков желудочного сока в ‰	43,4±4,4	57,3±6,1	23,7±1,1	30,7±3,3	46,6±5,1	50,6±4,7
Анодная фракция белков желудочного сока в ‰	56,6±5,1	42,7±4,4	76,3±3,2	69,3±5,1	53,4±8,1	49,4±4,9
Скорость выделения краски нейтральрот в мин.	8,2±1,07	12,5±1,4	5,5±1,1	8,8±1,09	9,1±1,05	11,7±1,1

На основании проведенных наблюдений можно сделать следующие выводы.

1. В условиях экспериментальной патологии желудка установлена высокая противоязвенная активность препарата 6781 по сравнению с известными ганглиоблокирующими средствами. Наблюдается быстрое восстановление основных функций и заживление дистрофических поражений слизистой оболочки желудка.

2. Действие препарата нагляднее проявляется в области малой кривизны, где более выражены нарушения функций желудка и трофики его стенки.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступило 26/XII 1967 г.

Ռ. Ա. ՆԱԶԱՐԵԹՅԱՆ

ԲԵՆԶՈՖՆՈՒՐԱՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻ ՔԱՆԻ ՖՈՒՆԿՑԻՆԱՆԵՐԻ ՎՐԱ՝ ՆՈՐՄԱՋՈՒՄ ԵՎ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿ ԽՈՑԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հորվածում բացահայտվում է բենզոֆուրանային շարքի հոմոլոգներից ամենակտիվ է քիչ թունավոր ածանցյալի՝ 6781 պրեպարատի բարձր հակախոցային ազդեցությունը՝ մի քանի հայտնի զանգլիոբլոկատորների համեմատությամբ: Սուր և խրոնիկ փորձերի պայմաններում պրեպարատի փոքր դեղաչափերից նկատվում է ստամոքսի շարժողական և հյութազատման ֆունկցիաների ուժեղացում, որը պարզ արտահայտված է փոքր կորուսյան շրջանում, իսկ մեծ դեղաչափերը առաջացնում են հակառակ ազդեցություն, որն ավելի տևական է ստամոքսի մեծ կորուսյունում:

Խրոնիկ էքսպերիմենտալ խոցի պայմաններում պրեպարատի կուրսային բուժման կիրառումը, համեմատած ստուգիչ կենդանիների հետ, արագացնում է ստամոքսի խանգարված հիմնական ֆունկցիաների վերականգնումը և նրա պատումը նրա լորձաթաղանթի դեֆեկտների վերացմանը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Двинянинов Л. И. Труды научной конференции по проблемам физиологии и патологии пищеварения. Иваново, 1960, 200.
2. Заводская И. С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 37, 1, 26.
3. Мнджоян А. Л. и Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР (химические науки), 1960, 13, 1, 55.
4. Мнджоян А. Л. и Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР (химические науки), 1962, 15, 1, 26.
5. Мнджоян А. Л. и Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биологические науки), 1963, XVI, 8, 3.
6. Мнджоян А. Л. и Назаретян Р. А. В кн.: Фармакология и химия. Москва, 1965, 215.
7. Назаретян Р. А. Материалы III Закавказского съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Баку, 1962, 245.

8. Назаретян Р. А. и Карапетян К. А. Труды Ереванского медицинского института, 13. Ереван, 1963, 73.
9. Назаретян Р. А. и Оганесян К. Х. Труды Ереванского медицинского института, 14. Ереван, 1965, 175.
10. Предтеченский В. Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. М., 1960.
11. Романов Я. М. Сборник научных трудов Ивановского медицинского института, 18. Иваново, 1958, 358.
12. Собакин М. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 36, 9, 76.
13. Собакин М. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 38, 12, 63.
14. Туголуков В. Н. Лабораторное дело, 1962, 3, 3.
15. Туголуков В. Н. Лабораторное дело, 1963, 5, 3.
16. Glass G. B. Amer. J. Digo Dis., 1961, 6, 12, 1121.