

УДК 616.33—002.44:615.24

С. А. МИРЗОЯН, Р. А. НАЗАРЕТЯН

НОВЫЙ ПРОТИВОЯЗВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДИМЕКУМАРОН

Представлены результаты изучения действия нового противоязвенного препарата димекумарона на моторную, секреторную и экскреторную функции желудка в норме и при экспериментальной язве. Установлено, что по своему нормализующему влиянию на основные функции желудка, скорости заживления дефектов слизистой, действию на обменные процессы в ряде биохимических систем димекумарон превосходит эффекты кватерона, отличаясь одновременно меньшей токсичностью.

В предыдущей нашей работе [11] были представлены данные о выраженном противоязвенном эффекте нового препарата, созданного нами совместно с ИТОХ АН Армянской ССР, представляющего собой йодметилат N-этил, N-бензофурфурил, N', N'-диметилэтилендиамина. При этом было установлено, что исследуемый препарат не только обладает большей способностью предотвращать нейродистрофические поражения слизистой желудка по сравнению с такими препаратами, как кватерон, бензогексоний, ганглерон и др., но и отличается наименьшей токсичностью.

Решением Фармакологического комитета МЗ СССР (протокол № 14 от 22.10.72 г.) препарат под названием димекумарон был разрешен к клиническому изучению при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также при других заболеваниях, протекающих с нарушением основных функций желудка, и к настоящему времени его клиническая апробация уже завершается.

Предметом настоящего сообщения являются результаты изучения действия димекумарона на основные функции желудка в норме и при экспериментальной язве, а также выявление некоторых сторон механизма его противоязвенного действия.

Методы исследования

Изучение основных функций желудка проводилось на собаках с изолированным желудочком по И. П. Павлову, выкроенным из малой и большой кривизны желудка. Наряду с графической регистрацией двигательной активности изучалась и секреторная функция желудка при использовании в качестве безусловного раздражителя хлеба, молока или мяса, причем показателями служили: латентный период секреции, количество желудочного сока, его кислотность и переваривающая сила [15]. Электрофоретическое определение фракций белков желудоч-

ного сока [20] в соответствующей модификации [16], а также хромоскопическая проба при введении животному 1 мл 1% раствора краски нейтральрот позволяли судить об экскреторной функции желудка. Экспериментальная язва желудка (ЭЯЖ) вызывалась у собак по Л. И. Двинянинову [1] или Я. М. Романову [14], а у крыс путем сжатия пилородуоденальной области в течение 10 минут.

Определение количества ацетилхолина (АХ) [17], аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [4], общего, свободного гистамина (Г) и гистаминопексической способности (ГПС) тканей [21, 2], катехоламинов (КА), в частности адреналина (А) и норадреналина (НА) [19,3], а также активности ферментов—холинэстеразы (ХЭ) [13] и аденозинтрифосфатазы (АТФ-аза) [18] проводилось в тканях малой и большой кривизны желудка крыс в условиях образования ЭЯЖ и при введении подопытным животным димекумарона или кватерона. При исследовании влияния димекумарона на основные функции желудка применялись малые (1—3 мг/кг) и большие (8—12 мг/кг) дозы. Во всех остальных сериях изучение димекумарона проводилось в сравнении с кватероном в дозах 10—12 мг/кг.

Результаты и их обсуждение

Исследование влияния димекумарона на двигательную активность желудка показывает, что малые дозы препарата приводят к стимулированию моторной функции желудка, особенно в области малой кривизны, в то время как большие дозы вызывают ясно выраженный тормозной эффект, который более продолжителен в области большой кривизны. Указанные изменения более наглядно проявляются при соответствующем исходном фоне, а именно: при низком уровне моторики — возбуждение, а при высоком — угнетение.

Обобщая результаты исследований секреторной и экскреторной функций желудка при использовании разных доз димекумарона, можно утверждать, что малые дозы препарата заметно усиливают исследуемые функции, в то время как большие дозы наглядно тормозят их (табл. 1).

Анализируя данные исследований нарушений основных функций желудка у собак при образовании ЭЯЖ, мы приходим к заключению, что в подавляющем большинстве случаев наблюдается усиление секреторной, экскреторной и моторной функций, причем нарушения более значительно выражены в функциях желудочка из области малой кривизны. Обращает на себя внимание, что у животных, не подвергавшихся фармакотерапии, на протяжении 3,5—4 месяцев хотя и наблюдались периоды улучшения, однако нарушенные функции желудка никогда не восстанавливались до исходного уровня, а после завершения экспериментов в желудке этих животных обнаруживались дефекты слизистой различной величины, расположенные на малой кривизне, в пилорической, препилорической, а иногда и в фундальной частях.

Таблица 1

Изменения показателей секреции и экскреции различных полей желудка у собаки при введении малых и больших доз димекумарона ($M \pm m$)
(безусловный раздражитель — молоко 600 г)

Показатели	Исходный фон		Димекумарон в дозах			
	малая кривизна	большая кривизна	2 мг/кг		10 мг/кг	
			малая кривизна	большая кривизна	малая кривизна	большая кривизна
Латентный период секреции в сек	84,7 $\pm$ 3,6	241,6 $\pm$ 24,8	63,4 $\pm$ 3,3	198,7 $\pm$ 22,4	110,3 $\pm$ 3,8	311 $\pm$ 28,7
Количество желудочного сока в мл	21,9 $\pm$ 0,45	17,45 $\pm$ 0,6	32,6 $\pm$ 0,7	23,2 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 0,35	8,4 $\pm$ 0,4
Количество пепсина в мг %	4100 $\pm$ 370	3490 $\pm$ 460	5880 $\pm$ 310	3980 $\pm$ 290	2114 $\pm$ 260	1870 $\pm$ 130
Общая кислотность в титр. ед.	82,4 $\pm$ 4,6	65,7 $\pm$ 3,7	106,7 $\pm$ 9,3	71,2 $\pm$ 5,6	53,6 $\pm$ 3,7	44,6 $\pm$ 2,6
Свободная соляная кислота в титр. ед.	60,1 $\pm$ 3,1	42,7 $\pm$ 2,4	84,0 $\pm$ 5,3	47,9 $\pm$ 4,1	34,2 $\pm$ 2,3	21,5 $\pm$ 5,3
Катодная фракция белков жел. сока в %	44,3 $\pm$ 3,1	49,1 $\pm$ 2,6	365 $\pm$ 1,3	41,6 $\pm$ 4,3	56,4 $\pm$ 3,3	52,7 $\pm$ 2,1
Анодная фракция белков жел. сока в %	55,7 $\pm$ 29	50,9 $\pm$ 2,8	63,5 $\pm$ 2,3	58,4 $\pm$ 4,6	43,6 $\pm$ 2,1	42,3 $\pm$ 1,8
Скорость выделения краски нейтральрот в мин	21,4 $\pm$ 4,6	29,4 $\pm$ 5,1	17,4 $\pm$ 3,5	23,2 $\pm$ 6,2	37,8 $\pm$ 4,7	45,4 $\pm$ 4,4

У подопытных животных, которые подверглись курсовому лечению димекумароном или кватероном, начиная со второй или третьей недели постепенно отмечалась нормализация основных функций желудка, причем в первую очередь экскреторной, затем моторной и, наконец, секреторной. Улучшалось и общее состояние животных (восстановление веса, аппетита, прекращение рвоты и т. д.). Спустя 20—25 дней после завершения курсового применения димекумарона показатели изучаемых функций желудка почти не отличаются от исходного уровня (табл. 2). Сравнительное изучение эффективности димекумарона и кватерона дает основание утверждать, что восстановление основных функций желудка и заживление дефектов его стенки под влиянием кватерона происходит в более поздние сроки.

Исследования сдвигов в системах АХ—ХЭ и АТФ—АТФ-аза в условиях ЭЯЖ показали, что содержание АХ и АТФ-азная активность повышаются при одновременном снижении активности ХЭ и количества АТФ. Указанные сдвиги более отчетливо проявляются в области малой кривизны, где в подавляющем большинстве случаев и располагаются дистрофические поражения стенки желудка. Полученные результаты полностью согласуются с функциональными изменениями, наблюдаемыми в условиях образования ЭЯЖ. Обращает на себя внимание, что назначение подопытным животным димекумарона или кватерона приводит к заметной нормализации в системах АХ—ХЭ и АТФ—АТФ-аза, причем в случаях применения димекумарона изучаемые показатели почти полностью возвращаются к исходному уровню (табл. 3).

При воспроизведении ЭЯЖ содержание общего и свободного Г в тканях малой кривизны увеличивается в 1,5—2 раза больше, чем на большой кривизне. Одновременно ГПС тканей малой кривизны снижается на 41,6%, тогда как на большой кривизне она уменьшается всего лишь на 22,8%. В условиях применения исследуемых препаратов как содержание Г, так и ГПС тканей приближается к уровню интактных животных, причем от димекумарона содержание Г даже несколько ниже исходной величины.

Значительным изменениям подвергается содержание КА в тканях желудка в различные периоды образования ЭЯЖ. Если через 2 часа после нанесения раздражения, когда со стороны слизистой желудка нет еще каких-либо видимых дистрофических поражений, содержание КА в тканях его заметно повышается (особенно А), то спустя 24 часа на фоне выраженной ЭЯЖ количество КА резко снижено, причем наиболее сильно уменьшено содержание НА. В этих условиях применение димекумарона или кватерона приводит к восстановлению исходного содержания КА, наряду с заметным уменьшением процента и интенсивности охвата животных ЭЯЖ.

Анализируя результаты наших исследований, мы приходим к заключению, что в противоязвенном эффекте димекумарона, наряду с восстановлением нарушенных основных функций желудка, немаловажную роль играет его нормализующее влияние на системы АХ—ХЭ,

Таблица 2

Изменения секреции и экскреции у собаки при ЭЯЖ и после фармакотерапии димекумароном ($M \pm m$)
(безусловный раздражитель — мясо 200 г)

Показатели	Исходный фон		ЭЯЖ		После фармакотерапии	
	кривизна		кривизна		кривизна	
	малая	большая	малая	большая	малая	большая
Латентный период секреции в сек	37,7 $\pm$ 2,1	180,6 $\pm$ 17,6	15,3 $\pm$ 1,1	97,8 $\pm$ 6,1	35,0 $\pm$ 1,7	153,3 $\pm$ 9,7
Количество желудочного сока за 4 часа в мл	23,8 $\pm$ 0,65	16,4 $\pm$ 0,63	46,7 $\pm$ 1,25	27,9 $\pm$ 1,01	25,0 $\pm$ 0,98	14,6 $\pm$ 0,68
Количество пепсина в мг %	5780 $\pm$ 430	4640 $\pm$ 400	9540 $\pm$ 760	7810 $\pm$ 660	5990 $\pm$ 380	4360 $\pm$ 380
Общая кислотность в титр ед.	110,1 $\pm$ 18,3	85,4 $\pm$ 9,3	145,5 $\pm$ 11,3	101,6 $\pm$ 10,1	115,3 $\pm$ 12,5	86,8 $\pm$ 8,8
Свободная соляная кислота в титр. ед.	85,3 $\pm$ 10,7	63,1 $\pm$ 8,4	117,6 $\pm$ 8,8	81,4 $\pm$ 7,3	91,2 $\pm$ 7,6	67,7 $\pm$ 8,7
Катодная фракция белков жел. сока в %	43,4 $\pm$ 4,4	57,3 $\pm$ 6,1	23,7 $\pm$ 1,1	30,7 $\pm$ 3,3	46,6 $\pm$ 5,1	50,6 $\pm$ 4,7
Анодная фракция белков жел. сока в %	56,1 $\pm$ 3,1	42,7 $\pm$ 4,4	76,3 $\pm$ 3,2	69,3 $\pm$ 5,1	53,4 $\pm$ 8,1	49,4 $\pm$ 4,9
Скорость выделения краски нейтральрот в мин	8,2 $\pm$ 1,07	12,5 $\pm$ 1,1	5,5 $\pm$ 1,1	8,8 $\pm$ 1,09	9,1 $\pm$ 1,05	11,7 $\pm$ 1,1

Таблица 3

Изменения содержания АХ (в мкг/г), АТФ (в мкг фосфора на 100 мг) и активности ХЭ (в $\%$), АТФ-азы (в мкг фосфора на 1 мг) в стенках желудка животных при ЭЯЖ и в условиях их фармакотерапии димекуароном или кватероном ($M \pm m$)

Состояние животных	Малая кривизна				Большая кривизна			
	АХ	ХЭ	АТФ	АТФ-аза	АХ	ХЭ	АТФ	АТФ-аза
Интактные	$0,71 \pm 0,08$	$23,6 \pm 1,2$	$4,7 \pm 0,22$	$6,3 \pm 0,4$	$0,64 \pm 0,07$	$24,8 \pm 1,3$	$3,95 \pm 0,09$	$7,5 \pm 0,35$
Животные с ЭЯЖ	$2,1 \pm 0,2$	$12,7 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,1$	$13,6 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,14$	$16,7 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,04$	$12,6 \pm 0,8$
Животные с ЭЯЖ при терапии димекуароном	$0,68 \pm 0,05$	$24,1 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,05$	$23,1 \pm 1,05$	$4,2 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,2$
Животные с ЭЯЖ при терапии кватероном	$0,92 \pm 0,1$	$20,3 \pm 1,3$	$4,1 \pm 0,25$	$7,1 \pm 0,64$	$0,98 \pm 0,12$	$21,8 \pm 1,2$	$3,6 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,5$

АТФ—АТФ-аза, Г и ГПС тканей желудка, а также на содержание КА. В предыдущих наших исследованиях [9, 12] установлено, что ГПС может быть рассмотрена как один из эффективных защитно-приспособительных механизмов тканей желудка, имеющих существенное значение в лечении и профилактике язвенной болезни ганглиоблокаторами. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований С. А. Мирзояна и сотрудников [5—8, 10] об участии адренергических механизмов в регуляции трофики слизистой желудка в норме и патологии, а также в эффектах ганглиоблокаторов.

Выводы

1. По своему нормализующему влиянию на основные функции желудка и скорости заживления дефектов слизистой при образовании ЭЯЖ димекумарон превосходит эффективность кватерона как по силе, так и скорости действия.

2. Нарушения нормальных взаимоотношений в системах АХ—ХЭ, АТФ—АТФ-аза, Г и ГПС, а также количества КА являются патогенетическими звеньями образования ЭЯЖ, и нормализация этих систем играет немаловажную роль в механизме лечебного действия димекумарона.

Кафедра фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 1/VI 1977 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Ռ. Ա. ՆԱԶԱՐԵՅԱՆ

ՆՈՐ ՀԱԿԱՆՈՑԱՅԻՆ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ ԴԻՄԵԿՈՒՄԱՐՈՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքում ներկայացված է ՍՍՀՄ առողջապահության մինիստրության ֆարմակոլոգիական կոմիտեի որոշմամբ կլինիկական փորձարկման թույլատրված նոր հակախոցային դեղանյութ՝ դիմեկումարոնի ազդեցությունը ստամոքսի շարժողական, հյութազատման և արտազատման ֆունկցիաների վրա: Ներկայումս ավարտվում է նրա կլինիկական փորձարկումը ստամոքսի և 12 մատնյա աղու խոցային հիվանդության ժամանակ: Պարզված է, որ դիմեկումարոնի փոքր քանակները խթանում, իսկ մեծ դեղաչափերն ընկճում են ստամոքսի հիմնական ֆունկցիաները:

Ստամոքսի փորձառարական խոցի պայմաններում դիմեկումարոնի կուրսային բուժման նշանակումը նպաստում է ինչպես նրա խախտված ֆունկցիաների վերականգնմանը, այնպես էլ լորձաթաղանթի վնասվածքների (դեֆեկտների) լավացմանը համեմատաբար ավելի կարճ ժամանակամիջոցում, քան քվաթերոնի կիրառման դեպքում:

Բացահայտված է նաև դիմեկումարոնի ազդեցությունը մի քանի մեղիատորների և բիոգեն ամինների փոխանակության վրա, որով պարզաբանվում է նրա հակախոցային ազդեցության որոշ մեխանիզմները:

ЛИТЕРАТУРА

1. Двинянинов Л. И. Тр. Ин-та физиол. им. И. П. Павлова, 1960, т. 9, стр. 213.
2. Кричевская Е. И. и Капитонова Г. В. ДАН СССР, 1958, т. 123, 1, стр. 68.
3. Меньшиков В. В. В кн.: Исслед. функц. сост. коры надпочеч. и симпатoadренал. системы в клинике и эксперим. М., 1963, стр. 149.
4. Сешкова М. П., Северин С. Е. Практикум по биохимии животных. М., 1960, стр. 172.
5. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 10, стр. 56.
6. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Журн. эксперим. и клинич. мед. АН АрмССР, 1975, т. 15, 6, стр. 3 и 1976, т. 16, 6, стр. 3.
7. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Фармакол. и токсикол., 1977, 2, стр. 193.
8. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л., Татевосян А. Т. В кн.: Клиническая фармакол. в гастроэнтерологии. Киев, 1973, стр. 121.
9. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1968, 2, стр. 55.
10. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Саркисян А. М. Фармакол. и токсикол., 1969, 3, стр. 301.
11. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А. Фармакол. и токсикол., 1975, 3, стр. 314.
12. Мирзоян С. А., Татевосян А. Т. В сб.: Действие нейротроп. средств на нервн. и гормон. регул. Л., 1968, стр. 134.
13. Правдич-Неминская Т. В. ДАН СССР, новая серия, 1949, т. XV, 3, стр. 405.
14. Романов Я. М. Научн. тр. Ивановского мед. ин-та, 1962, вып. 27, стр. 3.
15. Туголуков В. Н. Лабор. дело, 1962, 3, стр. 3.
16. Туголуков В. Н. Лабор. дело, 1963, 5, стр. 3.
17. Chang H. C., Gaddum J. H. Jour. physiol., 1933, 79, 3, 255.
18. Dubois K. P., Potter V. R. Jour. Biol. Chem., 1943, 150, 1, 185.
19. Euler U. S., Lishajko F. Acta physiol. Scand., 1961, 51, 3-4, 348.
20. Glass G. B. Amer. Jour. Digest. Dis., 1961, 6, 12, 1131.
21. Urbach K. F., Glisafre L. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1940, 68, 3, 430.