4. *Езданян Б. А., Манвелян К. Р.* В сб.: Вопросы рентгенологии и онкологии, т. XI. Ереван, 1981, стр. 147.
5. *Манвелян К. Р., Езданян Б. А., Хачатурова Т. С.* Ж. экспер. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1979, т. XIX, 5, стр. 66.
6. *Петруша Н. А., Чернецкий В. П., Алексеева И. В.* В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы II Всесоюзного совещания. Свердловск, 1982, стр. 115.
7. *Франкфурт О. С.* Клеточные механизмы химиотерапии опухолей. М., 1976.

УДК 612.018:591.485:594.382

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Р. М. ХАНАМИРЯН

О МЕХАНИЗМЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ В УЛИТКЕ ВНУТРЕННЕГО УХА

Изучен механизм влияния простагландина ПГ$Ф_2\alpha$ (энзапрост) на функцию рецепторов улитки. Выявлена существенная роль хлорида кальция в обеспечении эффекта энзапроста на электрическую активность улитки.

Медикаментозный ототоксикоз является сложной и далеко не разрешенной проблемой в отиатрии [5, 9, 13, 14]. Решение этой проблемы затруднено из-за того, что многие детали развития патологического состояния различных структур слухового анализатора пока неизвестны [4, 9, 10]. Данные литературы свидетельствуют о наличии сосудистых мембранных и медиаторных нарушений в слуховом органе при медикаментозном ототоксикозе [4, 6, 9].

В этой связи в патогенезе ототоксикоза значительный интерес представляет выяснение роли простагландинов—веществ, играющих большую роль в механизме регуляции жизненных процессов, в том числе мембранных, сосудистых и метаболических [11, 12].

С целью выяснения характера функциональных изменений рецепторного аппарата улитки и слухового нерва под влиянием простагландина $Ф_2\alpha$ (ПГ$Ф_2\alpha$—энзапрост фирмы Chinoin), а также уточнения некоторых особенностей действия энзапроста и путей реализации его эффектов были применены индометацин (фирмы Pharmachim), атропин, хлорид кальция и коринфар (нифедепин).

Методика исследования

Острые опыты проведены на 35 кошках массой 2—3 *кг*, наркотизированных нембуталом (40 *мг/кг* внутрибрюшинно). Опыты проводились в звукозаглушенной экранированной камере. Поддерживалась постоянная температура тела животных в пределах 36—37°С. Доступ к улитке и отведение биопотенциалов осуществлялись по общепринятой методике [8]. С экрана осциллографа СВ-11 велась фоторегистрация микрофонных биопотенциалов улитки в ответ на тоны: 250, 1000, 4000 *Гц* и на короткие звуковые сигналы—щелчки длительностью 0,25 *мс*. Динамик звукового генератора располагался на расстоянии 10 *см* от исследуемого уха животного.

В первой серии экспериментов (12 животных) интракаротидно вводилось 5 *мкг* энзапроста в 1 *мл* физиологического раствора. Артериальное давление регистрировалось с бедренной артерии при помощи ртутного манометра. Биопотенциалы улитки и артериальное давление регистрировались до и после введения указанного препарата спустя 30—40 *сек*, 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут.

Во второй серии экспериментов (23 животных) за 15—45 минут до введения энзапроста в бедренную вену вводили следующие препараты: атропин 0,1%—15, хлорид кальция 10%—15, индометацин—5, коринфар—15 *мкг*.

Статистическая обработка результатов производилась методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (по [2]).

Результаты исследований

Исследования показали, что при введении энзапроста наступает достоверное уменьшение амплитуды потенциалов улитки и слухового нерва на звуковые раздражения 1000 *Гц* и на щелчок длительностью 0,25 *мс*.

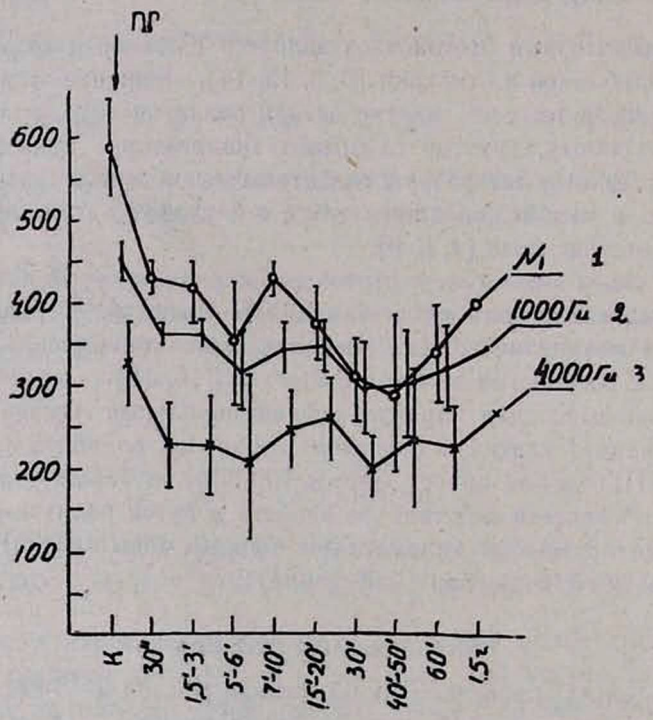

Рис. 1. Динамика изменения амплитуды акционного (кривая 1) потенциала (N_1) на щелчок и микрофонных потенциалов улитки на тоны 1000 *Гц* (кривая 2) и 4000 *Гц* (кривая 3) при введении энзапроста. По оси ординат—амплитуда биопотенциалов в *мкв*, по оси абсцисс—время после введения энзапроста в *мин*.

Графический анализ изменений микрофонных и акционных потенциалов представлен на рис 1 (кривые 1, 2, 3), откуда видно, что достоверное ($P<0,01$) уменьшение амплитуды потенциалов наступает уже

через 30 *сек* после введения энзапроста. При рассмотрении динамики изменений улитковых потенциалов как на звуковой щелчок, так и на тоны отмечались два пика максимального снижения амплитуды потенциалов. Они соответствовали 5–6 и 30—40 минутам после интракаротидного введения энзапроста (кривые 1, 2, 3). При стимуляции тоном 4000 *Гц* также наблюдалась общая тенденция к снижению амплитуды потенциалов улитки, однако, как видно из рисунка, только результат амплитуды, соответствующей 30 минутам после введения энзапроста, достоверен ($P<0,05$). Указанный эффект свидетельствует о том, что энзапрост обладает способностью подавлять функциональную активность рецепторных образований улитки.

Регистрация артериального давления показала, что начиная с 30—50 *сек* после введения энзапроста наступило некоторое снижение артериального давления (с 80 до 70—65 *мм* рт. ст.) с тенденцией к восстановлению через 15 *мин* после введения. Спустя 20—25 *мин* после введения препарата артериальное давление приближалось к исходному.

Для контроля достоверности полученных данных в 5 случаях до введения простагландина интракаротидно вводился физиологический раствор в том же объеме (1 *мл*), что и энзапрост, с одновременной регистрацией биопотенциалов через 30—40 *сек*, 1, 3, 5, 10—120 *мин*.

Проведенные эксперименты не выявили реакции улитки на введение физиологического раствора. Это позволяет считать, что наблюдаемые уменьшения амплитуды потенциалов являются следствием воздействия энзапроста на функцию улитки, а не реакцией на объемное изменение в сонной артерии.

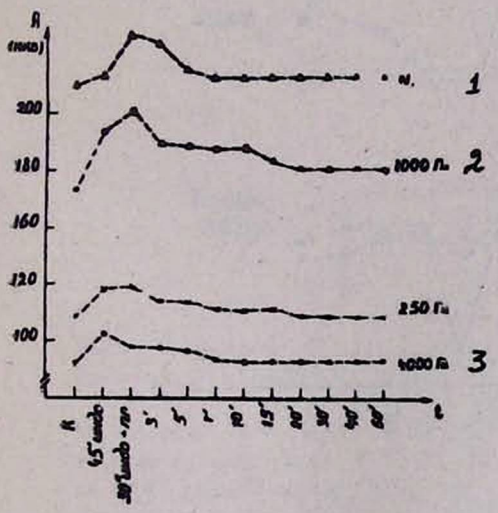

Рис. 2. Динамика изменения амплитуды акционного (кривая 1) потенциала (N_1) на щелчок и микрофонных потенциалов улитки на тоны 1000 *Гц* (кривая 2) и 4000 *Гц* (кривая 3) при введении энзапроста на фоне индометацина.

К — контроль до введения индометацина; 45′ индо — через 45 *мин* после введения индометацина; 30″ индо+ПГ — через 30 *мин* после введения энзапроста на фоне заранее введенного индометацина. По оси ординат — амплитуда биопотенциалов улитки в *мкв*, по оси абсцисс — время после введения препаратов в *мин*.

Регистрация биопотенциалов при введении энзапроста на фоне индометацина не выявила нарушений функции улитки ни в одном из 6 опытов (рис. 2, кривые 1, 2, 3). Наоборот, наблюдалось некоторое увеличение амплитуды микрофонных и акционных потенциалов ($P<0,001$). Это свидетельствует о том, что ингибирование эндогенного биосинтеза ПГ приводит к полному исчезновению реакции улитки на экзогенный ПГ. Сходный эффект наблюдается под влиянием энзапроста на мозго-

вое кровообращение в условиях ингибирования биосинтеза ПГ лишь с той разницей, что индометацин приводит к инверсии эффекта энзапроста, то есть вместо увеличения мозгового кровотока наблюдается его уменьшение [1].

Отсюда вытекает, что физиологическая активность экзогенного ПГ на функцию улитки проявляется в условиях интактности эндогенного баланса простагландинов, и, с другой стороны, индометацин может быть эффективным средством для предупреждения нарушения функции улитки.

Введение энзапроста в условиях интактности ферментных систем, обеспечивающих синтез ПГ, по-видимому, приводит к нарушению равновесия эндогенных ПГ, что, в свою очередь, отражается на функциональной активности улитки. Дальнейшие исследования показали, что М-холинергическая система не играет заметной роли в наблюдавшихся при введении энзапроста изменениях функции улитки, так как реакция

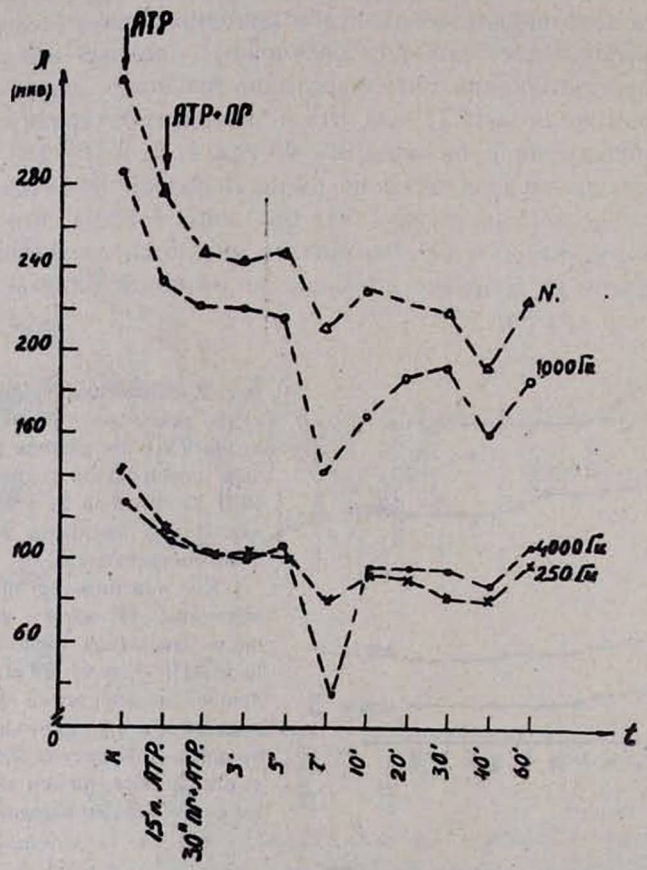

Рис. 3. Акционный (N_1) и микрофонные потенциалы улитки в ответ на щелчок и тоны частотой 1000, 4000, 250 *Гц* в разные сроки до и после введения энзапроста и атропина.

К—контроль до введения, 15′ п. АТР—через 15 *мин* после введения атропина; 30″ ПГ+АТР—через 30 *сек* после введения энзапроста на фоне атропина. По оси ординат—амплитуда биопотенциалов улитки в *мкв*, по оси абсцисс—время после введения препарата в *мин*.

уменьшения биопотенциалов улитки при введении атропина усиливалась при сочетанном введении энзапроста (рис. 3).

Введение хлорида кальция уже через 15 минут вызывало резкое угнетение амплитуды микрофонных и акционных потенциалов.

Интересно то обстоятельство, что введение энзапроста на фоне хлористого кальция вызывало увеличение амплитуды потенциалов улитки и акционных потенциалов слухового нерва уже через 30 *сек.* Второй пик их увеличения наблюдался через 10 минут после введения энзапроста. Однако как при первом, так и при втором пике увеличение амплитуды потенциалов не достигало исходных величин. В последующем в течение 60-минутного наблюдения изменений амплитуд микрофонных и акционных потенциалов не наблюдалось (рис. 4). Аналогичную картину наблюдали ряд авторов [9], применяя различные дозы хлорида кальция в целях профилактики диуретического ототоксикоза.

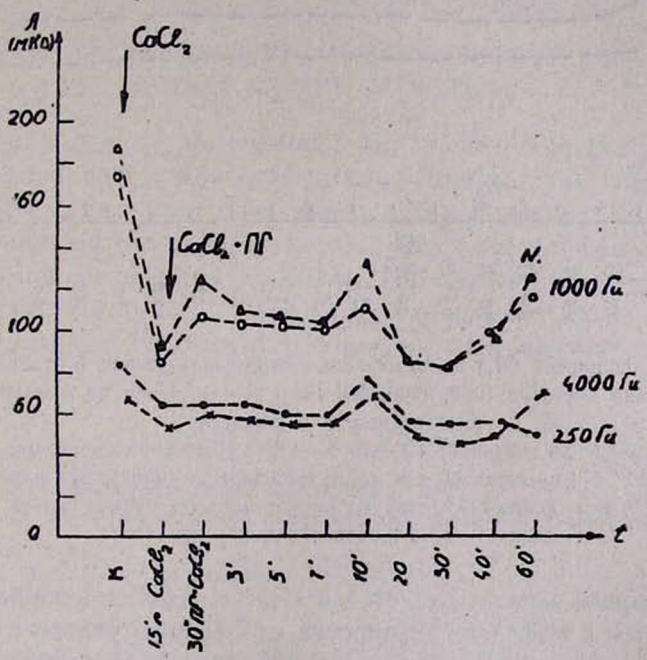

Рис. 4. Акционный (N_1) и микрофонные потенциалы улитки в ответ на щелчок и тоны 1000, 4000, 250 *Гц* в разные сроки до и после введения энзапроста и хлорида кальция.

К—контроль до введения, 15′ п. $CaCl_2$—через 15 *мин* после введения хлорида кальция; 30 ПГ+$CaCl_2$—через 30 *сек* после введения энзапроста на фоне хлорида кальция. По оси ординат—амплитуда биопотенциалов улитки в *мкв*, по оси абсцисс—время после введения препарата в *мин*.

На фоне индометацина наблюдавшиеся изменения улитковых потенциалов при раздельном и сочетанном применении хлорида кальция и энзапроста не регистрировались.

Вышеизложенное свидетельствует о существенной роли хлорида кальция в обеспечении эффекта энзапроста на электрическую активность улитки. Дальнейшие исследования проводились в условиях бло-

кады кальциевых каналов клеточных мембран коринфаром. Результаты показали, что как при раздельном, так и при сочетанном введении коринфара с энзапростом нарушений со стороны функции улитки не наблюдалось, то есть полностью ингибировался характерный эффект энзапроста на улитку (рис. 5).

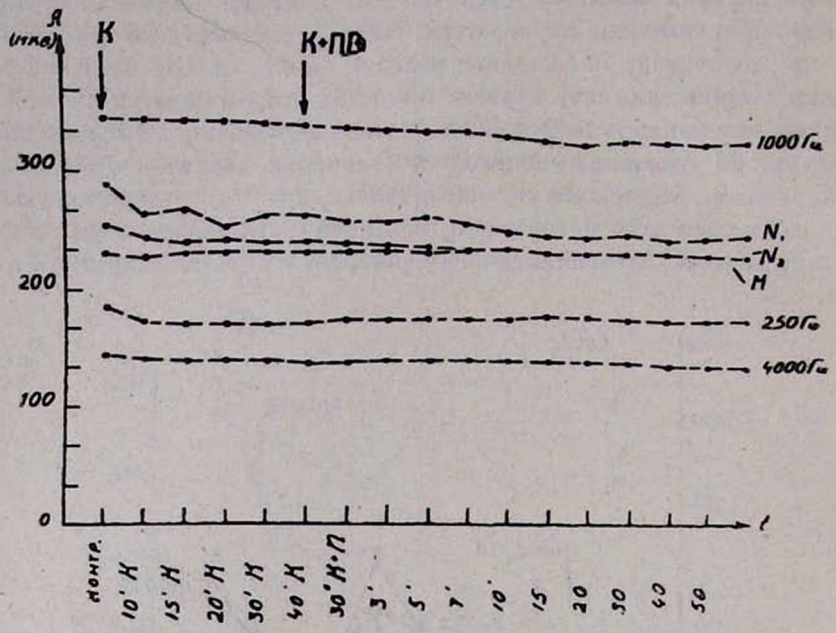

Рис. 5. Акционный (N_1) и микрофонные потенциалы улитки в ответ на щелчок и тоны частотой 1000, 4000, 250 *Гц* в разные сроки до и после введения энзапроста и коринфара.

К—контроль—до введения, 10′—40′ К—через 40 *мин* после введения коринфара; 30″ К+п—через 30 *сек* после введения энзапроста на фоне коринфара. По оси ординат—амплитуда биопотенциалов улитки в *мкв*, по оси абсцисс—время после введения препарата.

Полученные данные свидетельствуют о том, что кальций-зависимый механизм в эффектах энзапроста на функцию улитки весьма существенен и что в улитковых нарушениях при введении энзапроста, по-видимому, ключевую роль играет изменение проницаемости мембран перепончатых образований улитки.

Проведенные исследования показали, что энзапрост вызывает нарушения функциональных свойств улитки. Выявление этого нового фактора в механизме указанных нарушений и наблюдаемые сдвиги на фоне различных медикаментозных средств открывают пути для разработки новых принципов профилактики медикаментозного ототоксикоза.

Кафедра фармакологии Ереванского медицинского института,
кафедра оториноларингологии Ереванского ИУВ
Поступила 30/VI 1983 г.

Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ռ. Մ. ԽԱՆԱՄԻՐՅԱՆ

ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆՆԵՐԸ ԽԽՈՒՆՋԻԿԻ ՖՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՈՒՄ

Էլեկտրակոխլեոգրաֆիկ մեթոդով ուսումնասիրվել է ներզարկերակային Հանապարհով 5 գամմ քանակության պրոստագլանդին F_{2a} (առանձին և զուգակցված ինդոմետացինի, կորինֆարի, կալցիումի քլորի և ատրոպինի հետ) ազդեցությունը լսողության օրգանի վրա։ Պարզվել է, որ պրոստագլանդինի ժամանակավոր բացասական ազդեցությունը լսողության ֆունկցիայի վրա վերացել է ինդոմետացինի և կորինֆարի հետ օգտագործելիս։ Ուսումնասիրության արդյունքը հնարավորություն է տալիս մշակելու լսողության ֆունկցիայի վրա ազդող զանազան դեղամիջոցների մեխանիզմի բացահայտման և կանխարգելման ուղիները։

E. S. GABRIELIAN, R. M. KHANAMIRIAN

PROSTAGLANDINS IN THE MECHANISM AFFECTING THE EXTERNAL EAR FUNCTION

Effects of 5 gam of prostaglandin F_{2a}, injected into the artery separately or in combination with indometacin, corinphar and chlorid calcium on the auditory organ have been studied. The temporary negative effect of prostaglandin on the auditory function turns out to disappear if it is applied with indometacin and corinphar. The results of the studies inable us to elaborate the means of revealing various medicinal mechanisms affecting the auditory function and to prevent their negative effects.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амроян Э. А.* Автореферат докт. дисс. Ереван, 1981.
2. *Каминский Л. С.* Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л., 1964.
3. *Плужников М. С.* Вестн. отоларингол., 1972, 6, стр. 41.
4. *Плужников М. С., Теплицкая Т. И.* В сб.: Клинико-патогенетические аспекты ЛОР заболеваний. Л., 1975, стр. 83.
5. *Преображенский Н. А.* Вестн. отоларингол., 1980, 6, стр. 3.
6. *Романов В. А., Иванов Б. С.* ЖУНГБ, 1978, 2, стр. 34.
7. *Сагалович Б. М., Сенюков М. В.* Вестн. отоларингол., 1972, 4, стр. 18.
8. *Сагалович Б. М., Малинкин В. Б.* Физиол. ж. СССР, 1974, т. 60, стр. 370.
9. *Сагалович Б. М., Мазо И. Л.* Вестн. отоларингол., 1982, 4, стр. 19.
10. *Хечинашвили С. Н.* Вестн. отоларингол., 1973, 4, стр. 3.
11. *Samelsson B., Granstrom E.* Ann N. Y. Acad. Sci., 1971, 180, 138.
12. *Vane J. R.* In: Advances in prostaglandin and thromboxane research. (Samuelsson B.) 2 New York, 1976, 791.
13. *Noone P.* Brit. J. Audiol., 1982, 16, 2, 141.
14. *Portmann M., Darrouzet J.* Arch. otolaryngology, 1974, 100, 6, 473.