

Т. Л. ВИРАБЯН

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СРЕДСТВ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

В экспериментах исследовалась сравнительная противоязвенная эффективность холиноблокирующих средств. Показано, что наибольшим ульцеропротективным свойством обладают арпенал, апрофен и кватерон, значительно менее эффективными являются этпенал, амизил, димекумарон, бензогексоний, ганглерон и, особенно, метацин, фубромеган, месфенал и атропин. Цитозащитное действие холиноблокирующих средств усиливается при их сочетании друг с другом, с прекурсорами катехоламинов и серотонина и с ингибиторами МАО.

В настоящее время установлено, что среди различных групп противоязвенных средств (ингибиторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, производные простагландинов, гастроинтестинальные полипептиды, препараты группы карбеноксолона, гормональные вещества, антациды, репаранты) центральное место занимают нейротропные средства антихолинэргического действия [1, 2, 4, 7, 10—12, 17—19].

Результаты клинико-экспериментальных исследований с очевидностью показывают, что эффекты противоязвенных средств обусловлены устранением нарушений двигательной и секреторной функций желудка, ингибированием продукции соляной кислоты и пепсина, угнетением патологической афферентной импульсации, отрицательно сказывающейся на трофике слизистой желудка и 12-перстной кишки, транквилизирующим и анестезирующим действием [2, 5, 10, 13].

Приведенные данные определенным образом характеризуют терапевтическую эффективность антихолинэргических противоязвенных средств. Однако и по настоящее время остается недостаточно изученным и всесторонне раскрытым значение сложных механизмов, реализующих цитозащитное действие нейротропных средств.

В настоящей работе мы задались целью проследить за количественными изменениями содержания катехоламинов (КА), ДОФА, серотонина (5-НТ) стенки желудка при экспериментальной нейрогенной язве в условиях применения противоязвенных средств.

### Материал и методика

Эксперименты проведены на белых крысах массой 150—200 г. Нейрорефлекторные язвы желудка вызваны по методике И. С. Заводской [6] путем нанесения механического раздражителя на пилородуоденальную область в течение 10 минут.

В желудочной ткани спектрофлуорометрическое дифференциальное определение адреналина (А) и норадреналина (НА) производили по Bertler и др. [15]. Количественное определение дофамина (ДА) осуществляли по методике Carlsson, Waldeck [16] в модификации Э. Ш. Матлиной [9]. Для определения концентрации ДОФА использован

метод, разработанный Б. Н. Манухиным и З. Е. Пустовойтовой [8]. Содержание 5-НТ определялось по методике С. Юденфренда [14]. Для измерения интенсивности флуоресценции биоаминов и ДОФА использован флуоресцентный спектрофотометр фирмы Hitachi (Япония). Изученные препараты введены внутривентрикулярно за 45 мин до воздействия патогенного агента. Количество А и НА выражалось в  $нг/г$ , а ДА, ДОФА и 5-НТ—в  $мкг/г$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показывают, что экспериментальная нейрогенная язва желудка сопровождается значительным понижением содержания ДА (на 27,3%), НА (на 41,7%), 5-НТ (на 45%) и, особенно, ДОФА (на 58,3%) в тканях желудка.

В тех сериях экспериментов, где противоязвенные препараты вводились за 45 мин до воздействия патогенного агента (травма пилородуоденальной области), удавалось предупредить возникновение и развитие как деструктивных поражений желудка, так и истощение тканевых запасов КА, ДОФА и 5-НТ в тканях различных функциональных зон желудка, 12-перстной кишки и отдельных структурах головного мозга.

Сравнительное изучение ульцеропротективных эффектов антихолинергических средств свидетельствует, что наибольшим цитозащитным действием обладают арпенал, апрофен и кватерон, под воздействием которых количество язвенных дефектов уменьшается соответственно на 76,3, 74,1 и 73,9%. В условиях предварительного введения этпенала, амизила, димекумарона, бензогексония, ганглерона, метацина и фубромегана число морфологических изменений уменьшается соответственно на 71,5; 71,5; 70,2; 67,6; 66,3; 65,0; 64,3%. Под влиянием атропина возникновение и развитие язвенных дефектов предупреждается на 55,9% (таблица).

Противоязвенным свойством обладают также непосредственные предшественники КА и 5-НТ—ДОФА и окситриптофан, ингибитор МАО—ипразид, которые в условиях предварительного введения предупреждают язвенное поражение слизистой соответственно на 67,4; 40,3 и 65%.

С целью повышения ульцеропротективных эффектов изученных нейротропных средств и устранения их побочных влияний на организм в следующих сериях экспериментов исследована сравнительная фармакотерапевтическая эффективность ряда сочетаний. Полученные данные показывают, что при совместном применении центрального Н-холиноблокатора—ганглерона (в дозе 5  $мг/кг$ ) и периферического М-холинолитика—метацина (в дозе 2,5  $мг/кг$ ) количество деструктивных поражений уменьшается на 93,2%, между тем как изученные препараты, применяемые отдельно, в удвоенной дозе предупреждают язвенное поражение на 66,3 (ганглерон) и 66,2% (метацин). При комбинированном применении периферического Н-холиноблокатора—кватерона (в дозе 0,5  $мг/кг$ ) и центрального М-холинолитика—амизила (в дозе 2,5  $мг/кг$ )

Сравнительное противоязвенное действие нейтротропных средств

Условия опыта	Показатели					Коллич. пораж.
	А	НА	ДА	ДОФА	БНТ	
Контроль (30)	43±5	240±25	1,1 ±0,1	0,72±0,06	5,1 ±0,25	0,00
Экспер. язва (25)	54±5,1	140±15	0,8 ±0,07	0,42±0,03	2,6 ±0,15	7,7 ±0,6
Атропин, 1 мг/кг (10)	56±5,2	180±17	0,8 ±0,07	0,52±0,04	3,82±0,2	3,4 ±0,25
Метацин, 5 мг/кг (10)	54±5,1	183±18	0,8 ±0,07	0,56±0,04	4,1 ±0,2	2,6 ±0,19
Амизил, 5 мг/кг (12)	52±5*	190±18	0,9 ±0,08	0,62±0,05	3,56±0,13	2,2 ±0,17
Ганглерон, 10 мг/кг (15)	60±7	200±21	0,75±0,06	0,42±0,03	2,78±0,15	2,6 ±0,2
Кватерон, 1 мг/кг (15)	50±5*	203±21*	0,65±0,06	0,56±0,05	4,15±0,2	2,01±0,19
Бензогексоний, 10 мг/кг (10)	60±7	190±18	0,7 ±0,06	0,5 ±0,04	3,18±0,18	2,5 ±0,18
Этпенал, 10 мг/кг (10)	55±5,3	190±19	0,9 ±0,08	0,49±0,04	4,41±0,2	2,2 ±0,15
Апрофен, 10 мг/кг (10)	50±4,8*	194±19	0,9 ±0,08	0,52±0,04	4,3 ±0,2	2,0 ±0,16
Арпенал, 10 мг/кг (8)	56±5,3	187±17	0,8 ±0,07	0,52±0,04	4,78±0,3*	1,83±0,14
Фубромеган, 10 мг/кг (11)	58±5,4	173±16	0,73±0,06	0,54±0,04	4,6 ±0,4*	2,6 ±0,2
Месфенал, 10 мг/кг (12)	59±5,5	168±16	0,75±0,06	0,56±0,04	3,94±0,3	2,7 ±0,2
Димекумарон, 10 мг/кг (10)	58±5,5	194±18	0,7 ±0,05	0,58±0,05	4,7 ±0,4*	2,3 ±0,2
ДОФА, 100 мг/кг (7)	59±5,5	210±20*	1,45±0,12	0,6 ±0,06*	3,3 ±0,2	2,5 ±0,2
Окситриптофан, 50 мг/кг (8)	—	—	—	—	5,0 ±0,3*	4,6 ±0,3
Иπραзид, 50 мг/кг (10)	48±5*	196±18	1,55±0,13	0,6 ±0,06*	4,1 ±0,3	2,7 ±0,2
Ганглерон, 5 мг/кг + метацин 2,5 мг/кг (12)	50±4,8	218±20*	0,8 ±0,07	0,63±0,05*	4,83±0,4*	0,53±0,03
Кватерон, 0,5 мг/кг + амизил 2,5 мг/кг (13)	52±5	225±20*	0,8 ±0,07	0,65±0,05*	4,9 ±0,4*	0,44±0,03
ДОФА, 50 мг/кг + кватерон 0,5 мг/кг (8)	63±6,2	250±23*	1,15±0,1	3,78±0,3	—	1,05±0,1
Окситриптофан, 25 мг/кг + кватерон 0,5 мг/кг (10)	—	—	—	—	5,2 ±0,4*	1,3 ±0,1
Ипразид, 25 мг/кг + кватерон 0,5 мг/кг (8)	60±6,2	211±20*	1,3 ±0,12	0,9 ±0,07	6,13±0,5	2,1 ±0,2

Обозначения: \* — статистически недостоверные сдвиги ( $P > 0,05$ ),

( ) — число опытов,

число морфологических поражений уменьшается на 94,3%. При этом интересно, что кватерон в дозе 1 мг/кг предупреждает возникновение деструктивных поражений слизистой на 73,9%, а амизил в дозе 5 мг/кг — всего на 71,5%.

Нейротропные антихолинергические средства значительно усиливают также цитопротективные эффекты ДОФА, окситриптофана и иπραзида. Так, при сочетании кватерона (0,5 мг/кг) с ДОФА (50 мг/кг) число деструктивных поражений слизистой желудка уменьшается на 86,4%, при совместном применении кватерона с окситриптофаном — на 83,2%, а в условиях комбинации кватерона с ипразидом — на 72,8%. Аналогичные данные получены и в условиях совместного введения ганглерона (5 мг/кг) с ДОФА (50 мг/кг), окситриптофаном (25 мг/кг) и ипразидом (25 мг/кг), при этом поражаемость слизистой оболочки желудка предупреждается соответственно на 76,5; 72,8 и 70,2%.

С практической точки зрения весьма интересны результаты тех серий исследований, когда одна и та же доза холиноблокатора вводится не однократно (перед воздействием стрессора), а дробно: половина — за 45 мин до нанесения травмы на пилородуоденальную область, другая — через 8 ч. после воздействия чрезвычайного раздражителя. Так, однократное предварительное введение кватерона (1 мг/кг) обеспечивает ульцеропротективный эффект на 73,9%, а при его дробном применении число деструктивных поражений уменьшается на 84,5%.

Таким образом, при анализе полученных данных выявляется наличие отрицательной корреляции между тканевым содержанием КА, ДОФА, 5-НТ и морфологической картиной слизистой желудка. Истощение запасов моноаминов в тканях стенки желудка, вызванное нанесением травмы, сопровождается возникновением и развитием деструктивных поражений слизистой желудка, степень выраженности которых находится в зависимости от интенсивности опустошения депо моноаминов и ДОФА.

Холиноблокирующие средства, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических поражений слизистой желудка, надежно блокируют истощение тканевых запасов моноаминов и ДОФА, наблюдаемое на фоне организации язвенных дефектов. При этом весьма существенно, что между этими эффектами имеется определенный параллелизм, т. е. наиболее выраженным цитопротективным свойством обладают те нейротропные вещества, которые сравнительно полнее предупреждают истощение тканевых запасов КА, 5-НТ и ДОФА.

Предупреждение истощения тканевых запасов биоаминов в условиях воздействия нейротропных средств можно объяснить угнетением их окислительного дезаминирования или ортометилирования, блокированием повышенного выделения исходных моноаминов, их прекурзоров и метаболитов мочой и, особенно, желудочным соком, повышением амносвязывающей способности желудочной ткани и желудочного сока [3].

ԱՆՏԻԵՆՈԼԻՆԵՒՐԳԻԿ ԱԶՂԵՑՈՒԹՅԱՄԲ ՀԱԿԱԽՈՑԱՅԻՆ ՄԻՋՈՑՆԵՐԻ  
 ՀՕՄԵՄՍԱՎԱՆ ՖԱՐՄԱԿՈԹԵՐԱՊԵՎՏԻԿ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Սուր խոցի պայմաններում ուսումնասիրված է ներյոտրոպ դեղանյութերի համեմատական հակախոցային ազդեցությունը: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ ներյոգեն խոցը ուղեկցվում է ստամոքսի հյուսվածքներում դոֆամինի, նորադրենալինի, սերոտոնինի և հատկապես ԴՕՖԱ-ի քանակների զգալի նվազումով:

Փորձերի այն սերիաներում, որտեղ հակախոցային դեղանյութերը ներմուծվում են պաթոգեն ազդակից 45 րոպե առաջ, կանխվում է ինչպես խոցի առաջացումը, այնպես էլ մոնոամինների հյուծումը ստամոքսի հյուսվածքներում:

Փորձարկված դեղամիջոցներից ամենաբարձր հակախոցային ակտիվությամբ օժտված են առփենալը, ապրոֆենը և կվաթերոնը, որոնք խոցերի առաջացումը կանխում են համապատասխանաբար 76, 3, 74, 1 և 73, 9%, Համեմատաբար ավելի պակաս թերապևտիկ հզորություն ունեն էթպենալը, ամիզիլը, դիմեկոմարոնը, բենզոհեքսոնիումը, գանգլերոնը և հատկապես մեթացինը, ֆուրոմեզանը, մեսփենալը և ատրոպինը:

Խոլինոբլոկատորների հակախոցային ակտիվությունը բարձրանում է այն ժամանակ, երբ նրանք զուգորդվում են ինչպես իրար հետ, այնպես էլ ԴՕՖԱ-ի օքսիտրիպտոֆանի և իպրազիդի հետ:

T. L. VIRABYAN

COMPERATIVE PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECTIVITY OF  
 ANTIULCEROUS AGENTS OF ANTICHOLINERGIC EFFECT

The comperative antiulcerous effectivity of cholino blocking agents with periferal and central effects was investigated during the experiments. It was found out that the most ulceroprotective potence have arpenal, aprophen, diprophen and quateron, less effective are aethpenal, amizyl, dimecumaron, benzohexonium, gangleron, and, especially, methacyn, phubromegan, mesphenal, atropin. The cytoprotective effect of cholinergic agents is increased in their combination with each other, with precursors of catecholamines and serotonin and MAO inhibitors.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков С. В., Заводская И. С., Морева Е. В., Веденева З. И. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Л., 1969.
2. Бурчинский Г. И. Клиническая гастроэнтерология. Киев, 1978.
3. Вирабян Т. Л. Дисс. докт. Ереван, 1970.
4. Горизонтов П. Д. Вестн. АМН СССР, 1979, 11, стр. 12.
5. Денисенко П. П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. М., 1980.
6. Заводская И. С. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1954, 37, 1, стр. 26.
7. Комаров Ф. И., Погромов А. П., Егоров А. П. Тер. архив, 1980, 8, стр. 8.

8. Манухин Б. Н., Пустовойтова З. Е. В кн.: Новые методы исследования гормонов и других биологически активных веществ. М., 1969, стр. 95.
9. Матлина Э. Ш. В кн.: Новые методы исследования гормонов и других биологически активных веществ. М., 1969, стр. 65.
10. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Авакян О. М., Калдрикян М. А. Димекумарон—противоязвенный препарат. Ереван, 1982.
11. Мягкова Л. П. Тер. архив, 1978, 10, стр. 39.
12. Радбиль О. С. Фармакологические основы лечения болезней органов пищеварения. М., 1976.
13. Рысс С. М. В сб.: Кортико-висцеральные взаимоотношения в физиологии, биохимии и медицине. Л., 1971, стр. 148.
14. Юденфренд С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. М., 1965.
15. Bertler A. et al. Acta Physiol. Scand., 1958, 44, 3—4, 273.
16. Carlsson A., Waldeck B. Acta Physiol. Scand., 1958, 44, 3—4, 293.
17. Grossman M. I. et al. Ann. Intern. Med., 1976, 84, 1, 57.
18. Harada M. et al. J. Pharm. Dyn., 1981, 4, 5, 309.
19. Londong W. J. Hepato-gastroenterol., 1982, 29, 1, 40.

УДК 577.15/17

Э. М. МИКАЕЛЯН, М. М. МЕЛКОНЯН, Е. А. МЕЛИК-АГАЕВА,  
В. Г. МХИТАРЯН

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИОКСИДАНТОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Установлено, что антиоксиданты подавляют интенсивность ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов, регулируют активность супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Полученные результаты дают основание использовать указанные дозы антиоксидантов в профилактике стресса.

Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) играет существенную роль в регуляции метаболизма клетки. Ферментативное НАДФН-зависимое переокисление является обязательным этапом на пути синтеза таких биологически активных метаболитов, как стероидные гормоны и простагландины. Ферментативное и неферментативное ПОЛ стационарно протекает во всех биомембранах. Интенсивность ПОЛ имеет двустороннюю связь с структурой мембраны: с одной стороны, скорость окислительных свободно-радикальных процессов зависит от упаковки, доступности липидов мембраны и их ненасыщенности, с другой—ПОЛ изменяет состав фосфолипидов мембраны, липид-липидные, липид-белковые взаимодействия, следовательно, ее ригидность, структуру.

Е. Б. Бурлаковой выдвинута гипотеза регуляции ПОЛ по принципу отрицательной обратной связи системой природных антиоксидантов [3].

Ранее нами было установлено усиление ПОЛ в тканях при иммобилизационном стрессе и шуме [5]. С целью профилактики и устранения нарушений метаболизма, вызванных интенсификацией ПОЛ, была намечена антиоксидантная терапия  $\alpha$ -токоферолом и нонолом. В регуляции интенсивности свободнорадикального окисления существенное