

V. M. HAROUTYUNIAN, H. A. MINASSIAN, R. V. HAROUTYUNIAN
DIFFERENTIATED PHARMACOTHERAPY IN GASTRIC AND
DUODENAL ULCERS

The problems of differentiated pharmacotherapy of ulcerous disease are observed. It is shown the significance of estimation of the localization and size of the ulcer, clinical peculiarities of the disease, the state of motor and secretory functions of the stomach and duodenum, psychic status of the patient, age and sex etc. The practical recommendations for the differentiated prescriptions of antilulcerous drugs are given.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Григорьев П. Я., Харьковский Н. Н., Ельцова Г. Б. и др. Тер. арх., 1983, 9, с. 107.
2. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А. Клин. мед., 1987, 1, с. 24.
3. Axon A. T. R. Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 17.
4. Bader J. P. J. Pharm. Clin., 1985, 1, 115.
5. Bianchi P. G., Petrillo M. Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 47.
6. Debas H. T., Mulholland M. W. Amer. J. Surg., 1986, 151, 22.
7. Di Mario F., Battaglia G. Clin. Trials J., 1984, 258.
8. Natch E. J. Pharm. Clin., 1985, 1, 5.

УДК 616.33—072.1 : 616.2

Ф. А. ЗВЕРШХАНОВСКИЙ, М. А. СИМОНЯН, С. Г. ВАЙНШТЕЙН,
С. А. БУЛГАКОВ, В. И. ДУДКО

АНТИОКСИДАНТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ
С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

У больных с гастродуоденальными язвами изучены содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показатели антиоксидантной системы. У всех обследованных отмечались активация ПОЛ, а также снижение содержания в крови антиоксидантов. Рекомендуется использование антиоксидантов в лечении гастродуоденальных язв.

Н. М. Эмануэлю принадлежит гипотеза о важной роли свободных радикалов в развитии различных патологических процессов [14]. Данные последних лет свидетельствуют о накоплении при патологии желудка «активных» форм кислорода вследствие повреждения митохондриальных структур и нарушения использования кислорода в цепи тканевого дыхания [12]. В частности, при язвах желудка в периульцерозной зоне увеличивается содержание восстановленных форм цитохромов, нарушается доставка и потребление кислорода клетками слизистой оболочки [13], возникает (как результат избытка доноров электронов восстановленных переносчиков) активация свободнорадикальных процессов. Образовавшиеся свободные радикалы вступают в реакции с ненасыщенными жирно-кислотными остатками фосфолипидов мембран, что при недостаточной активности антиоксидантной системы приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ, в свою очередь, потенцирует язвообразование в гастродуоденальной слизистой

[1]. Заметим также, что инициация свободнорадикальных процессов приводит к снижению внутриклеточного содержания цАМФ [16], играющего роль вторичного «мессенджера» в функции главных и париетальных клеток желудка [11].

Поиск веществ, ограничивающих процессы свободнорадикального окисления и тем самым защищающих покровно-эпителиальный пласт слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, а также нормализующих содержание цАМФ в клетке, является перспективным направлением в контроле секреторной функции желудка [3]. В связи с этим нами проведено исследование содержания продуктов ПОЛ, цАМФ и цГМФ в крови больных язвенной болезнью (в зависимости от локализации язвы и состояния кислотовыделения в желудке). В эксперименте на крысах изучено влияние ферментного антиоксиданта Cu/Zn-супероксиддисмутазы (СОД) как вероятного гастродуоденального мукозопротектора и препарата, модулирующего секреторную функцию желудка.

Обследовано 16 здоровых лиц (9 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 48 лет) и 72 больных язвенной болезнью (43 мужчины и 29 женщин в возрасте от 24 до 56 лет) с длительностью заболевания от 6 до 14 лет. У 33 из них была язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и у 38 — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯДК). Диагноз заболевания верифицирован при рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях, а также при микроскопическом изучении как биоптатов (у всех больных), так и препаратов язвы и периульцерозной зоны (у тех больных с гастральной локализацией язвы, которым выполнялась резекция желудка). Кислотовыделительная функция желудка оценивалась при стимуляции секреции максимальной дозой гистамина. Среди больных ЯБЖ сохраненное кислотовыделение (более 16 ммоль/час) было у 15 больных, пониженное (менее 10 ммоль/час) — у 18. У всех больных ЯДК отмечено сохраненное или повышенное (более 25 ммоль/час) кислотовыделение. В крови больных, взятой натощак через 12 часов после последнего приема пищи, определяли содержание продуктов ПОЛ: малонового диальдегида (МДА) и диеновой конъюгации высших жирных кислот (ДК) аскорбат- и НАДФ·Н-зависимого ПОЛ по накоплению ДК после 1, 10 и 30 мин инкубации при 37°C, а также показатели антиоксидантной системы (АОС): восстановленный (ГSH) и окисленный (ГSSG) глутатион [15], токоферол и ретинол [10], аскорбиновую (АК), дегидроаскорбиновую (ДАК) и дикетогулоновую (ДКГК) кислоты [9]. Циклические нуклеотиды — цАМФ и цГМФ — определяли радиоиммунологическим методом с использованием в качестве антикоагулянта и блокатора фосфодиэстеразы 0,5 М динатриевой соли ЭДТА·2Н₂O (мол. м 372,25) [10].

Экспериментальная часть исследования выполнена на 22 белых крысах-самцах с массой тела 180—200 г. 12 животным внутрибрюшинно вводили СОД в дозе 1 мг/кг массы тела. Через 30 мин после введения СОД животным под внутрибрюшинным барбитуровым наркозом (100 мг/кг) производили лапаротомию, выделяли желудок, вскрывали его по большой кривизне и в железистой части определяли пристеноч-

ный рН (ПрН) [4]. Затем животных умерщвляли декапитацией. Отсепарованную слизистую оболочку желудка сразу же помещали в фарфоровый тигель и заливали жидким азотом. Для определения цАМФ и цГМФ использовали 10% гомогенат слизистой оболочки желудка в забуференном физиологическом растворе. В качестве контроля определяли ПрН и исследовали содержание циклических нуклеотидов в слизистой оболочке желудка у 10 интактных животных.

Как следует из представленных данных (табл. 1, 2), при ЯБЖ с сохраненной кислотовыделительной функцией, как и при ЯДК, наблюдается активация ПОЛ, в большей степени за счет неферментативного (аскорбат-зависимого) звена. Эти изменения возникали на фоне снижения содержания антиоксидантов (восстановленного глутатиона, аскорбата, токоферола). Уровень цАМФ у этих больных достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом выраженного различия между обеими группами больных по большинству показателей ПОЛ и содержанию циклических нуклеотидов не обнаружено.

Несколько иные данные получены у больных ЯБЖ с пониженным кислотовыделением. Уровень свободнорадикальных процессов у этих больных также повышен, но в большей степени за счет ферментативного (НАДФ·Н-зависимого) ПОЛ. Однако изменения в антирадикальном звене АОС, играющем важную роль в системе ингибирования ПОЛ в железистом эпителии и в эритроцитах [2], не отличаются от таковых у предыдущих групп больных. По сравнению с больными ЯБЖ с сохраненной секреторной функцией и ЯДК активность цАМФ у этих лиц ниже, но существенно не превышает норму.

Определение ПрН в желудке крыс, получавших СОД, показало снижение этого показателя до $3,51 \pm 0,24$ (против $4,27 \pm 0,10$ в контроле; $p < 0,01$). Введение СОД сопровождалось повышением содержания цАМФ в слизистой оболочке желудка (890 ± 76 по сравнению с интактными крысами— 662 ± 39 *пмоль/г* ткани; $p < 0,002$) и снижением цГМФ (210 ± 27 *пмоль/г* ткани у интактных животных; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных ЯБЖ и ЯДК обнаружена выраженная активация ПОЛ, что, как уже упоминалось, может иметь значение в повреждении покровно-эпителиального пласта слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Это предопределяет включение в комплексное лечение больных язвенной болезнью антиоксидантных средств, что оказывает благоприятное действие на заживление язв [5]. Выраженное повышение у больных ЯБЖ с пониженной кислотовыделительной функцией именно ферментативного звена ПОЛ может свидетельствовать о повреждении митохондриальных структур и нарушении использования кислорода в редокс-цепи. Предполагают, что митохондрии париетальных клеток могут работать как в режиме генерации АТФ, так и в режиме продукции H^+ [6]. В последнем случае митохондрии в результате реакций свободного окисления, сопряженных, в частности, с переносом Ca^{2+} , выбрасывают в среду протон [7]. При этом в париетальных клетках желудка осуществляется ряд последовательных или интегративных взаимодействий цАМФ и Ca^{2+} в метаболическом контроле

Таблица 1

Концентрация продуктов перекисного окисления липидов в крови больных язвенной болезнью ($\bar{x} \pm t$)

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ, ммоль/л							
	МДА	ДК	аскорбатзависимое			НАДФ. Н-зависимое		
			1 мин	10 мин	30 мин	1 мин	10 мин	30 мин
Здоровые (16)	2,68±0,28	17,40±1,56	15,32±0,31	17,56±0,13	16,12±0,23	13,31±0,19	14,98±0,26	13,97±0,15
Больные ЯБЖ с сохраненным кислотовыделением (15)	4,34±1 0,29	23,78±1 0,96	16,89±1,4 0,51	19,95±1 0,73	17,81±1 0,39	13,83±3 0,39	16,68±1,3 0,46	15,75±1 0,81
Больные ЯБЖ с пониженным кислотовыделением (18)	4,52±1 0,15	23,13±1 1,72	16,48±1,4 0,28	19,58±1 0,36	18,13±1 0,34	14,93±1,3,4 0,27	18,38±1,3,4 0,37	16,79±1 0,89
Больные ЯДК (38)	4,65±1 0,31	24,04±1 2,23	18,86± 0,51	21,46±1 0,62	17,48±1 0,46	13,69±3 0,37	16,41±3 0,27	15,55±1 0,74

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках—число больных. 1, 2, 3, 4—достоверное различие с соответствующей группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели антиоксидантной системы и содержание циклических нуклеотидов в крови больных язвенной болезнью ($\bar{x} \pm t$)

Группа обследуемых	Показатели АОС							Циклические нуклеотиды	
	ГSH, мкмоль/л	ГССГ, мкмоль/л	АК, ммоль/л	ДАК, ммоль/л	ФКГК, ммоль/л	Тскоферол, мкмоль/л	Ретинол, мкмоль/л	цАМФ, пмоль/л	цГМФ, пмоль/л
Здоровые (16)	2,78±0,18	0,51±0,04	17,56±0,46	8,89±0,55	5,58±0,21	4,85±0,31	1,10±0,09	17,70±0,92	4,60±0,36
Больные ЯБЖ с сохраненным кислотовыделением (15)	1,58±1 0,19	0,95±1,1 0,07	13,30±1 0,47	6,91±1,4 0,31	7,28±1 0,41	3,43±1 0,12	1,06± 0,10	24,3± 2,03	4,20±0,29
Больные ЯБЖ с пониженным кислотовыделением (18)	1,84±1 0,05	1,18±1 0,07	14,31± 0,81	8,70±2 0,71	8,04±1 0,68	3,45±1 0,19	0,84±1,4 0,07	18,30±2,4 0,71	4,70±0,37
Больные ЯДК (38)	1,68±1 0,17	1,12±1 0,09	13,86±1 0,74	8,86±2,3 0,85	8,36±1 0,72	3,81±1 0,27	1,15±3 0,10	25,8±1,3 1,55	4,40±0,32

секреции кислоты [11]. Результаты экспериментальных исследований, показавших стимулирующую роль СОД на секрецию кислоты (возможно, путем повышения содержания цАМФ), не противоречат возможности терапевтического использования СОД, т. к., по данным наших исследований на собаках*, одновременно повышается выработка гликозаминогликанов—общепризнанных мукозопротекторов в отношении пептического фактора.

Тернопольский медицинский
институт,
Институт биохимии АН АрмССР

Поступила 18/IX 1987 г.

* Положительное решение ВНИИГПЭ по заявке «Способ исследования секреторной функции желудка» № 4031054/28 (031500) от 28, 05. 87.

Յ. Ա. ԶՎԵՐՇԽԱՆՈՎՍԿԻ, Մ. Ա. ՄԻՄՈՆՅԱՆ, Ս. Գ. ՎԱՅՆՇՏԵՅՆ,
Ս. Ա. ԲՈՒԼԳԱԿՈՎ, Վ. Ի. ԴՈՒԴԿՈ

ՀԱԿՍՕՔՍԻԿԱՆՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԱՍՏՐՈ-ԴՈՒՈՂԵՆԱԼ ԽՈՑԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՄՈՏ

Տասներկուամսնյա աղիքի խոց ունեցող հիվանդների, ինչպես նաև պահպանված թթվաարտադրությանը ստամոքսի խոց ունեցող հիվանդների մոտ նկատվել է թաղանթների ճարպերի գերօքսիդացման պրոցեսների խթանում ոչ ֆերմենտային ուղիով և ֆերմենտայինով՝ պակաս թթվաարտադրության դեպքում:

Ցույց է տրվել, որ հակաօքսիդանտների մակարդակը նվազում է հետադոսոված բոլոր խմբերի հիվանդների արյան մեջ:

Ստացված տվյալները հավանական են դարձնում հակաօքսիդանտների (մասնավորապես Cu, Zn-սուպերօքսիդիդիսմուտազի) օգտագործումը գաստրոդուոդենալ խոցերով հիվանդների բուժման համար:

F. A. ZVERSHKHANOVSKY, M. A. SIMONIAN, S. G. VAINSTEIN, C. A. BULGAKOV
V. I. DUDKO

ANTIOXIDANT INSUFFICIENCY OF PATIENTS WITH GASTRO-DUODENAL ULCERS

Patients with gastric ulcer (PGU) with survived acid secretion and with ulcer disease of the Intestine-duodenum (UDI) have increase of lipid peroxidation, mainly by non-enzymatic way and by enzymatic—in case of the PGU, in the conditions of acid secretion decrease.

In all groups of patients the decrease of antioxidant content in blood was established. The results obtained consumed the possibility of application of antioxidants (in particular Cu, Zn-superoxidedismutase) for the treatment of patients with gastrodoudenal ulcers.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вайнштейн С. Г., Звершхановский Ф. А., Гривенко Г. П. Тер. архив, 1984, 2, с. 26.

2. Воскресенский О. Н. Итоги науки и техники. ВНИТИ. Общие проблемы биологии, 1986, 5, с. 163.
3. Дорофеев Г. И., Сонина С. И., Луфт В. М. и др. Врач. дело, 1984, 2, с. 86.
4. Елецкий Ю. К., Цибулевский А. Ю., Зиматкин С. М. и др. Вестн. АМН СССР, 1985, 7, с. 61.
5. Зверихановский Ф. А., Басистюк И. И., Шкорбот В. В. Рук. деп. в ВНИИМИ МЗ СССР, № 11535—86, МРЖ, раздел XVII, 1986, 9, с. 29.
6. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка. Л., 1981.
7. Ивашкин В. Т., Дорофеев Г. И. Клин. мед., 1976, 54, с. 94.
8. Сучкова С. Н. Лаб. дело, 1986, 5, с. 279.
9. Федуров В. В., Епштейн М. М. Укр. биохим. журнал, 1974, 3, с. 403.
10. Черняускене Р. Ч., Вашковичене З. З., Грибаускас Г. С. Лаб. дело, 1984, 6, с. 362.
11. Шубникова Е. А., Коротко Г. Ф. Секрция желез. М., 1986.
12. Щедрунов В. В., Оникиенко С. В., Смирнов Е. В. и др. Клин. мед., 1985, 8, с. 19.
13. Щедрунов В. В., Оникиенко С. В. Врач. дело, 1983, 2, с. 9.
14. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П. ДАН СССР, 1958, 121, с. 141.
15. Ellman G. Z. Arch. Biochem., 1959, 82, 7J.
16. Novogradsky A., Ravid A., Rubin A. et al. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1982, 79, 1171.

УДК 616.36—004 : 615.779.932

А. С. ЛОГИНОВ, М. А. ТУМАНЯН

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ D-ПЕНИЦИЛЛАМИНА ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Изучены результаты лечения больных первичным билиарным циррозом печени D-пеницилламином с учетом иммунокорригирующего, антифиброзного и медьэлиминирующего действий препарата. Показано, что основными в механизме лечебного действия препарата при первичном билиарном циррозе печени являются его восстанавливающий эффект на функциональное состояние иммунной системы и регуляция фибриллогенеза, что свидетельствует о целесообразности применения D-пеницилламина при лечении больных начальными стадиями первичного билиарного цирроза печени как патогенетического средства.

В последнее десятилетие для лечения больных первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) стал широко применяться D-пеницилламин (ДПА)—производное бензилпенициллина. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что препарат обладает иммунорегулирующим и медьэлиминирующим действием, тормозит синтез коллагена [3, 7, 16] и, следовательно, может воздействовать на ряд звеньев патогенеза ПБЦ. Между тем отсутствуют четкие представления о конкретных механизмах терапевтического действия ДПА при ПБЦ.

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности лечения ДПА больных ПБЦ с учетом иммунокорригирующего, антифиброзного и медьэлиминирующего действий препарата.

Под наблюдением находились 48 больных ПБЦ в возрасте от 31 до 60 лет (все женщины). В зависимости от клинико-морфологических данных все наблюдавшиеся были разделены на две группы: I группу (16 человек) составили больные с начальной стадией заболевания—хроническим холестатическим гепатитом (ХХГ), II группу—32 больных со сформировавшимся ПБЦ. ДПА назначали в возрастающей дозировке: лече-