УДК 616.441—002:616.152.112—085.27

К МЕХАНИЗМУ АНТИАЦИДОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕФОСФОНА

Л. И. Анчикова, И. Х. Валеева, А. О. Поздняк, Л. Н. Куршакова, Д. А. Валимухаметова, И. А. Студенцова, Х. С. Хамитов, А. О. Визель

Кафедра терапии № 2 (зав.— проф. Р. И. Хамидуллин) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина, кафедра терапии (зав.— проф. Д. А. Валимухаметова), кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова), кафедра физиологии (зав.— проф. Х. С. Хамитов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

В 1980 г. Фармакологическим комитетом МЗ СССР разрешено клиническое применение димефосфона в педиатрии при ацидозе различной этиологии для нормализации кислотно-основного состояния. В 1987 г. сняты возрастные ограничения для применения этого препарата.

Перспективно использование димефосфона при снижении функции щитовидной железы, где вследствие синусовой брадикардии, гипотонии, урежения дыхания развивается респираторный ацидоз [1, 4, 8]. Самой частой причиной первичного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, частота которого в последнее время неуклонно растет [6, 7].

Целью настоящей работы было изучение влияния нового лекарственного препарата димефосфона на кислотно-основное состояние у больных аутоиммунным тиреоидитом и выяснение возможных механизмов его антиацидотического действия.

Препарат димефосфон назначали больным аутоиммунным тиреоидитом внутрь трехкратно в дозе 100 и 25 мг/кг массы тела в сутки в течение 3—4 недель.

Аутоиммунный тиреоидит диагностировали на основании клинической картины заболевания, данных исследования титра антител к тиреоглобулину методом пассивной гемагглютинации по Бойдену [13], сканирования щитовидной железы с помощью ^{131}I, пункционной биопсии органа. О функции щитовидной железы судили по результатам поглощения ^{131}I методом определения белковосвязанного йода в сыворотке крови [10, 12], исследования содержания гормонов гипофиз-тиреоидной системы (T_3, T_4, ТТГ) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы «Byk-Mallinckodt» (ФРГ).

Кислотно-основное состояние оценивали на аппарате «АЗИВ-2»: определяли pH крови, парциальное давление (pCO_2), CO_2 крови, избыток или дефицит оснований (BE), стандартный гидрокарбонат (SB), общие буферные основания (BB).

Кроме клинического применения димефосфона, экспериментально изучали механизм его антиацидотического действия. Систему окислительного фосфорилирования митохондрий печени анализировали у 10 белых беспородных крыс массой тела 130—160 г и у 20 белых крыс линии Вистар после 14- и 22-кратного введения димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сутки. Внешний путь свободного окисления НАД·Н в митохондриях печени крыс исследовали у тех же животных после 14- и 22-кратного введения димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сут. Содержание цитохромов *a*, a_3 и суммы *c* и c_1 в нативных митохондриях печени определяли у 30 белых крыс линии Вистар с массой тела 140—170 г при введении димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сут. 30 контрольным животным тем же методом и в том же объеме вводили дистиллированную воду.

Митохондрии печени крыс выделяли по методу И. М. Мосоловой и соавт. [9]. Концентрацию кислорода устанавливали полярографическим методом с использованием закрытого электрода кларковского типа при температуре 28° [11]. Дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий изучали при окислении НАД-зависимых субстратов, фосфорилировании АДФ, исчерпании АДФ, в разобщенном 2,4-динитрофенолом состоянии. Субстрат дыхания — 4 ммоль глутамата и 2 ммоль малата. При исследовании внемитохондриального окисления НАД·Н [5] в полярографическую ячейку добавляли субстрат дыхания, затем последовательно 2,4-динитрофенол (40 мкмоль), амитал (1,6 ммоль), малонат (2 ммоль) или актимицин-А (0,4 мкг/мл), НАД·Н (0,6 ммоль). Среды инкубации: 200 ммоль сахарозы, 30 ммоль трис-HCl, 10 ммоль KH_2PO_4, 5 ммоль $MgSO_4$, 10 ммоль KCl, 0,25 ммоль ЭДТА, pH 7,5; 70 ммоль KCl, 30 ммоль NaCl, 10 ммоль трис-HCl, 5 ммоль KH_2PO_4, pH 7,5. Конечные результаты рассчитывали в наномолях O_2 в минуту на 1 мг белка. Белок находили по Лоури и соавт. [15]. Содержание цитохромов *a*, a_3 и суммы *c* и c_1 в митохондриях печени крыс оценивали по методу Чанса и соавт. [14], Ю. В. Евтодиенко и соавт. [3], позволяющим определять дифференциальные спектры внутримитохондриальных ферментов, наблюдая их превращения (восстановление — окисление) без нарушения комплекса цитохромов со структурой мембраны митохондрий. Дифференциальные спектры регистри-

ровали на спектрофотометре ДКС-1 [2]. Среды инкубации в кюветах: «Восстановление» — 300 ммоль сахарозы, 1 ммоль ЭДТА, 0,5 ммоль НАД·Н, 5 ммоль сукцината, 40 мкмоль динитрофенола, 3 ммоль NaCl; «Окисление» — 300 ммоль сахарозы, 1 ммоль ЭДТА, 0,5 ммоль НАД·Н, 240 мкмоль динитрофенола, 3,4 ммоль амитала. Количество митохондриального белка в кюветах — по 4,5—5 мг. Окончательный расчет цитохромов выражали в наномолях кислорода на 1 мг белка.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента методом непрямых разностей.

Влияние димефосфона на кислотно-основное состояние изучали у 43 больных аутоиммунным тиреоидитом в возрасте 18—58 лет. Контрольную группу составили 11 доноров.

У 33 больных суточная доза димефосфона равнялась 100 мг/кг массы, у 10 — 25 мг/кг массы тела, длительность приема — 3—4 нед. Недостаточность функции щитовидной железы выявлена у 13 больных, повышенная функция — у 4, эутиреоидное состояние — у 23.

Исследование кислотно-основного состояния у больных аутоиммунным тиреоидитом показало, что у них по сравнению с контрольной группой наблюдаются элементы респираторного ацидоза легкой степени: снижение pH крови до 7,34 ± 0,009 (в контрольной группе — до 7,39 ± 0,007; $P<0,001$) и увеличение парциального давления CO_2 в крови до 5,9 ± 0,2 кПа (в контрольной группе — до 5,1 ± 0,1 кПа; $P<0,001$).

После курса лечения димефосфоном парциальное давление CO_2 крови у больных аутоиммунным тиреоидитом снизилось до 5,3 ± 0,1 кПа (исходный уровень — 5,9 ± ± 0,2 кПа; $P < 0,01$), нормализовался pH крови (7,37 ± 0,009).

Таким образом, можно отметить, что при аутоиммунном тиреоидите имеет место респираторный ацидоз легкой степени, который корригируется назначением димефосфона.

При анализе экспериментальных данных обнаружено, что как после 14-кратного, так и после 22-кратного введения димефосфона крысам в дозе 200 мг/кг массы в сут отмечается активирующее действие препарата на внешний и внутренний пути окисления в митохондриях печени. При изучении системы дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий печени крыс выявлено усиление окисления НАД-зависимых субстратов на 27,7% (7,92±0,34), в контроле — 6,20±0,30 ($P<0,001$); усиление дыхания при фосфорилировании АДФ на 29,1% (36,61 ± 2,30), в контроле — 28,35 ± ± 1,67 ($P < 0,001$); при исчерпании АДФ — на 21,1% (9,71 ± 0,39), в контроле — 8,02 ± ±0,39 ($P<0,001$); усиление разобщающего действия 2,4-динитрофенола на 33,1% (40,05 ± 2,25), в контроле — 30,08 ± 1,32 ($P < 0,001$), то есть во всех метаболических состояниях констатировано усиление потребления кислорода митохондриями печени. Необходимо отметить, что при 14- и 22-кратном введении димефосфона дыхательные контроли по Чансу и Ларди [14], коэффициент и скорость фосфорилирования не отличались от контрольного уровня. Это свидетельствует о том, что димефосфон не нарушает сопряженности дыхания и окислительного фосфорилирования в электронтранспортной цепи митохондрий.

Для выяснения механизма усиления окислительной способности митохондрий печени подопытных крыс изучено содержание цитохромов суммы *c* и c_1, *a* и a_3 в нативных митохондриях. Обнаружено увеличение уровня цитохромов суммы *c* и c_1 на 34,5% (0,722 ± 0,020), в контроле — 0,537 ± 0,020 ($P < 0,001$), *a*, a_3 на 32,5% (0,550 ± 0,017), в контроле — 0,415 ± 0,024 ($P < 0,01$).

Следовательно, усиление окислительной способности митохондрий печени подопытных крыс обусловлено увеличением содержания во внутренней митохондриальной мембране цитохромов *c* и c_1, *a*, a_3.

При изучении внешнего пути свободного окисления НАД·Н в митохондриях печени подопытных крыс выявлена его активация. В условиях подавления дыхания митохондрий амиталом и малонатом или антимицином А после 22-кратного введения димефосфона в дозе 200 мг/кг массы в сутки потребление кислорода при окислении НАД·Н было увеличено на 45,7% (4,75 ± 0,12), в контроле — 3,26 ± 0,14 ($P < 0,001$).

Следовательно, одним из механизмов антиацидотического действия димефосфона могут быть усиление окислительной способности митохондрий печени и активация внешнего пути свободного окисления НАД·Н.

ВЫВОДЫ

1. При аутоиммунном тиреоидите наблюдается респираторный ацидоз легкой степени.

2. Димефосфон корригирует кислотно-основное состояние при аутоиммунном тиреоидите.

3. Усиление окислительной способности митохондрий печени под действием димефосфона обусловлено увеличением цитохромов суммы *c* и c_1, *a*, a_3 в митохондриальной мембране и не связано с нарушением сопряженности дыхания и окислительного фосфорилирования в электронтранспортной цепи митохондрий.

4. Димефосфон активирует адаптогенный внешний путь свободного окисления НАД·Н в митохондриях печени животных.

5. Усилением окислительной способности митохондрий печени, активацией внеш-

него пути свободного окисления НАД·Н можно объяснить один из механизмов антиацидотического действия димефосфона.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баранов В. Г.*//Руководство по клинической эндокринологии.— Л., Медицина, 1977.
2. *Борисов А. Ю., Ларионов В. Н., Мохова Е. Н.*//В кн.: Научные доклады высшей школы: Биологические науки, 1970. Т. 8.
3. *Евтодиенко Ю. В., Мохова Е. Н.*//В кн.: Митохондрии. Структура и функции.— М., Наука, 1966.
4. *Ефимов А. С., Комиссаренко И. В., Скробонская Н. А.*//Неотложная эндокринология.— М., Медицина, 1982.
5. *Жигачева И. В., Мохова Е. Н., Скулачев В. П.*//ДАН СССР.— 1976.— № 2.— С. 493—496.
6. *Калинин А. П., Левит И. Д.*//Тер. арх.— 1985.— № 9.— С. 137—142.
7. *Левит И. Д., Генкина Л. А., Крашенинникова Е. А.*//Пробл. эндокринол.— 1981.— № 5.— С. 12—14.
8. *Лукьянчиков В. С., Калинин А. П.*//Тер. арх.— 1979.— № 1.— С. 93—99.
9. *Мосолова И. М., Горская И. А., Шольц К. Ф., Котельникова А. В.*//В кн.: Методы современной биохимии.— М., Наука, 1975.
10. *Степанов Г. С.*//Лабор. дело.— 1965.— № 10.— С. 594—599.
11. *Трушанов А. С.*//В кн.: Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом.— М., Наука, 1973.
12. *Barker S. B., Humphrey M. J., Soley M. H.*//J. Clin. Invest.— 1951.— Vol. 30.— P. 55—58.
13. *Boyden S. V.*//J. exp. med.— 1951.— Vol. 93.— P. 107—120.
14. *Chance B., Williams G. R.*//Advances in Enzimology and Related Subjects of Biochemistry.— 1956.— Vol. 17.— P. 65—136.
15. *Lowky O. N., Rosebrough U. J., Farr A. Z., Randall L. J.*//J. Biol. Chem.— 1951.— Vol. 193.— P. 265—275.

Поступила 09.02.88.

УДК 616.33—002.44—072.1:547.455.623

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ПОНИЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В. А. Кузнецов, В. В. Одинцов

Кафедра хирургии (зав.— проф. В. А. Кузнецов) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в последнее десятилетие стала широко применяться лечебная эндоскопия. Она позволяет значительно ускорять заживление, повышать эффективность лечения язв, не рубцующихся длительное время, визуально и морфологически оценивать динамику местного патологического очага. Большинство методов эндоскопического лечения язвенной болезни основано на непосредственном местном воздействии на язву: а) путем аппликации или инъекции лекарственных препаратов — масляных растворов [2, 11, 12], антибиотиков [10], иммунокорригирущих средств [6], клеевых композиций [2, 9, 11]; б) путем воздействия физических факторов — холодом [4], механической санацией язвы [2], фототерапией [1], лазеротерапией [7, 15].

Перечисленные методы в той или иной мере защищают язву от внешних раздражителей, стимулируют процессы очищения язвы и репарации. Однако все они относятся к вариантам симптоматической терапии, так как не воздействуют на ключевое звено ульцерогенеза — ацидопептическую агрессию желудочного сока. В последние годы появились единичные работы, посвященные изучению возможности понижения желудочной секреции трансэндоскопическим способом. Описаны параэзофагальная спиртоновокаиновая блокада блуждающих нервов [13], спиртоновокаиновая блокада малой кривизны желудка [4] и субмукозная денервация кислотопродуцирующей зоны желудка 60% раствором глюкозы [8]. Клинической апробации последнего из перечисленных методов и посвящена наша работа.

Эндоскопическое понижение желудочной секреции использовано в лечении 38 больных язвенной болезнью с часто или непрерывно рецидивирующим типом течения. Все они ранее неоднократно, но только с временным улучшением лечились в терапевтическом стационаре. Возраст больных (мужчин — 35, женщин — 3) — от 22 до 55 лет, средний возраст — 36 лет. Продолжительность заболевания составила в среднем 8,3 ± 1,5 года. Характер язвенного процесса уточняли эндоскопически и рентгенологически, доброкачественная природа заболевания была верифицирована результатами морфологического исследования биоптатов. У 34 больных язвы оказались бульбарными, у 4 — пилоробульбарными; из них у 11 пациентов были множественные, «целующиеся» луковичные язвы. Площадь язвенных дефектов колебалась от 0,15 до 1,3 $см^2$ (0,34 ± 0,03 $см^2$). У 5 больных был рецидив ушитых по поводу перфорации язвы, у 3 — кровотечение в анамнезе. По эндоскопической классификации В. М. Буянова и соавт.