

УДК 661.1/4-001-003.996:547.466

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

l-ДОФА как средство предупреждения и ускорения обратного развития нейрогенных дистрофических повреждений внутренних органов

О.Н. Забродин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлен обзор экспериментальных и клинических исследований влияния левовращающего изомера диоксифенилаланина (l-ДОФА) на развитие и репарацию нейрогенных дистрофических изменений (нейрогенную дистрофию) сердца, желудка, печени и поджелудочной железы. Эти изменения вызывались рефлекторно: раздражением у крыс и кроликов рефлексогенных зон — дуги аорты и пилорoduоденальной зоны, тонзиллогенно — раздражением миндалин у кроликов; 3-часовым электрорадражением и иммобилизацией крыс и центрогенно — электростимуляцией заднего отдела гипоталамуса у кроликов. Выявлено защитное действие l-ДОФА в дозах 30–50–300 мг/кг в отношении развития в исследуемых органах биохимических и морфологических проявлений нейрогенной дистрофии — значительного уменьшения содержания норадреналина, креатинфосфата и увеличения содержания молочной кислоты. Применение l-ДОФА в периоде репарации ускоряло восстановление адренергической медиации, показателей энергетического обмена и исчезновение морфологических проявлений дистрофии, в частности, геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка. В клинических условиях предоперационная подготовка пациентов с помощью l-ДОФА (5 мг/кг) в течение 3 дней до митральной комиссуротомии препятствовала развитию послеоперационной сердечной недостаточности; назначение l-ДОФА в стадии начинающейся ремиссии ускоряло рубцевание изъязвлений стенки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью.

Ключевые слова: l-диоксифенилаланин (l-ДОФА); нейрогенная дистрофия сердца, желудка, печени и поджелудочной железы; предупреждение; обратное развитие.

Как цитировать

Забродин О.Н. l-ДОФА как средство предупреждения и ускорения обратного развития нейрогенных дистрофических повреждений внутренних органов // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

l-DOPA for the prevention and acceleration of the reversal of neurogenic dystrophic damage to internal organs

O.N. Zabrodin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review presents experimental and clinical studies of the effects of the levorotatory isomer of dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) on the development and reversal of neurogenic dystrophic changes (neurogenic dystrophy) in the heart, stomach, liver, and pancreas. These changes were induced by stimulation of the reflexogenic zones such as the aortic arch and pyloroduodenal area in rats and rabbits, by tonsillar stimulation in rabbits, by 3-hour electrical stimulation and immobilization in rats, and by central electrical stimulation of the posterior hypothalamus in rabbits. Protective effects of l-DOPA were identified at doses of 30, 50, and 300 mg/kg in terms of the development of biochemical and morphological manifestations of neurogenic dystrophy in the studied organs, including a significant decrease in norepinephrine and creatine phosphate levels and an increase in lactic acid level. The use of l-DOPA during the repair phase accelerated the recovery of adrenergic mediation, energy metabolism, and the resolution of dystrophic morphological manifestations, in particular, hemorrhagic erosions of the gastric mucosa. In clinical settings, preoperative medication of patients with l-DOPA (5 mg/kg) for 3 days before mitral commissurotomy prevented the development of postoperative heart failure. In patients with peptic ulcer disease, the administration of l-DOPA during the early remission phase accelerated the healing of ulcers in the stomach and duodenal wall.

Keywords: l-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA); neurogenic dystrophy of the heart, stomach, liver, and pancreas; prevention; reversal.

To cite this article

Zabrodin ON. l-DOPA for the prevention and acceleration of the reversal of neurogenic dystrophic damage to internal organs. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

Received: 04.02.2024

Accepted: 09.09.2024

Published online: 28.09.2024

l-ДОФА как биохимический предшественник катехоламинов и средство лечения пациентов с болезнью Паркинсона

Левовращающий изомер диоксифенилаланина — l-ДОФА — обладает биохимической и фармакологической активностью, участвует в синтезе катехоламинов (КА) в различных органах как *in vitro* [42], так и *in vivo* [30, 40]. Электронномикроскопическими исследованиями показано, что после введения l-ДОФА в адренергических нейронах увеличивается количество везикул, содержащих КА [23, 37]. l-ДОФА легко проникает в головной мозг и способствует синтезу в первую очередь дофамина (ДА), а также норадреналина (НА) [41].

Установлено, что l-ДОФА — препарат леводопа — уменьшает недостаток ДА в базальных ганглиях, имеющий место при болезни Паркинсона, за счет превращения в ДА под влиянием ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) в пресинаптических окончаниях нигростриарных дофаминовых нейронов. При этом l-ДОФА метаболизируется с помощью фермента ДДК в головном мозге и на периферии — в печени и слизистой оболочке кишечника, что способствует активации периферических ДА-рецепторов с развитием побочных явлений (ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота). В связи с этим его применяют в сочетании с ингибитором периферической ДДК бенсеразидом [43].

В настоящее время ДА рассматривают не только как нейромедиатор, но и как трофический агент, действующий через ДАергические рецепторы. Показано, что длительное назначение l-ДОФА крысам, у которых была повреждена черная субстанция, в дозах, эквивалентных тем, что назначают пациентам при болезни Паркинсона, ускоряло восстановление функционирующих нейронов, повышало их число и увеличивало продукцию нейротрофических факторов. В исследованиях на моделях паркинсонизма физические упражнения потенциально увеличивали содержание нейротрофинов в мозгу и защищали или повышали регенерацию нигростриарных нейронов [44].

Нейротрофины представляют собой семейство белков, которые индуцируют выживание, развитие и функцию нейронов [5]. Трофогены (трофины) — вещества различной, преимущественно белковой, природы, осуществляющие собственно трофические эффекты поддержания жизнедеятельности и генетически заложенных свойств клетки. Таким образом, нейротрофины уместно рассматривать в качестве варианта трофогенов. Последние оказывают свое действие не только на нервные, но и на соматические клетки.

Признается двоякое влияние симпатической нервной системы (СНС) на трофику тканей: 1) импульсное — путем действия высвобождающегося под влиянием нервных импульсов НА на бета-адренорецепторы и 2) путем транспорта с аксональным током от тела клетки к адренергическим терминалям РНК, аминокислот, ДОФА, а также АТФ [15].

Бета-адренорецепторы входят в состав регуляторной части фермента аденилатциклазы, их возбуждение приводит к активации ее ферментативной части и образованию циклического аденин-монофосфата (цАМФ) — «второго посредника» в действии медиаторов и гормонов (в частности, НА и адреналина — А) на внутриклеточный метаболизм [10].

Представленные данные уместно сопоставить с учением Л.А. Орбели об адапционно-трофической функции СНС, которая оказывает адапционно-трофическое влияние на центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему, поперечнополосатую мускулатуру и органы чувств [33].

Адапционно-трофическое влияние СНС на ЦНС, имеющее место, в частности, при физических упражнениях, осуществляется путем усиления афферентной, в частности симпатической, импульсации, поступающей в головной мозг. Напротив, как показывают проведенные на собаках исследования, блокада афферентной симпатической импульсации путем удаления верхних шейных ганглиев приводит к глубоким функциональным нарушениям в деятельности ЦНС [33].

Обнаружено, что нанесение чрезвычайного раздражения на рефлексогенные зоны (дуга аорты, пилорoduоденальная область морских свинок, белых крыс и кроликов), а также 3-часовое электрораздражение и иммобилизация крыс (далее — сочетанное раздражение) приводят к развитию нейрогенных, рефлекторных дистрофических изменений в сердце, желудке, печени и поджелудочной железе [2, 23].

Нейрогенная, точнее рефлекторная, дистрофия миокарда — так называемая тонзиллогенная миокардиодистрофия — была также получена путем раздражения тонзиллярных областей у кроликов скипидаром [35].

l-ДОФА как средство предупреждения истощения резервных возможностей симпатической нервной системы в условиях чрезвычайных воздействий и развития нейрогенных дистрофических изменений внутренних органов

Сердце. Трехчасовое электрораздражение дуги аорты у крыс и кроликов приводит к снижению уровня НА в миокарде при вскрытии животных сразу после раздражения: у крыс — в 4 раза, у кроликов — в 6 раз. Введение l-ДОФА в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно двукратно: за 30–40 мин до начала 3-часового электрораздражения дуги аорты у крыс и кроликов и за 1 ч до его окончания, предупредило достоверное снижение содержания НА и А в сердце, отмеченное сразу и через 24 ч после раздражения у контрольных животных [21, 29]. Подобный превентивный эффект l-ДОФА был подтвержден при гистохимическом исследовании КА в миокарде методом флуоресцентной микроскопии [21].

Предварительное введение l-ДОФА перед раздражением дуги аорты у крыс предупредило в миокарде последующее разобщение окисления и фосфорилирования и связанное с ним истощение энергетических ресурсов. Это проявилось в предотвращении значительного уменьшения содержания в нем креатинфосфата (КФ), нарастания неорганического фосфора (НФ), увеличения уровня молочной кислоты (МК) и благоприятно сказалось на электрокардиографических изменениях в миокарде [21, 29].

Двукратное введение l-ДОФА в дозе 25 мг/кг перед началом электростимуляции заднего отдела гипоталамуса у кроликов предупредило значительное снижение содержания НА и КФ в сердце и стенке аорты [21].

При анализе механизмов тонзилотенной миокардиодистрофии выявлены аналогичные представленным выше биохимические и функциональные изменения в миокарде: значительное снижение содержания НА и КФ, увеличение уровня НФ и МК, нарушение фазы деполяризации электрокардиограммы. Эти патологические явления предупреждались введением перед раздражением ганглиоблокатора гексония и симпатолитика орнида, что указывало на их связь с повышенным высвобождением НА из симпатических окончаний [35]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, согласно которым внутрибрюшинное введение l-ДОФА в дозе 10 мг/кг предупреждало истощение содержания НА и А в сердце крыс, вызываемое повышенным физическим напряжением — 3-часовым плаванием с дополнительным грузом [30].

Легкие. Введение l-ДОФА в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно за 30 мин до 2-часового электрораздражения заднего отдела гипоталамуса у кроликов предупредило значимое снижение уровня НА в ткани легких [23].

Желудок. Внутривенные инфузии l-ДОФА собакам восстанавливали пепсинообразующую способность СОЖ после ее истощения введением гистамина и ацетилхолина [7]. Введение l-ДОФА (10-25-50 мг/кг, внутрибрюшинно) за 1 ч до начала сочетанного раздражения крыс предупредило значительное уменьшение содержания НА и КФ в стенке желудка [23, 26]. Кроме того, введенный в дозе 300 мг/кг перед тем же раздражением l-ДОФА предупредил вызываемое этим раздражением выраженное снижение уровня НА в желудочной стенке и развитие геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка (ГЭСОЖ) [11].

Важная роль предупреждения истощения содержания НА в стенке желудка для предотвращения развития язв — язвлений СОЖ была выявлена при исследовании, проведенном на кошках. l-ДОФА в дозе 50 мг/кг, внутривенно, препятствовал развитию у животных язв желудка, вызываемых электрошоком или введением малой дозы резерпина [38, 39].

Введение перед принятым сочетанным раздражением крыс средств, препятствующих синтезу НА: резерпина, альфа-метилдофа или альфа-метил-п-тирозина, увеличивало степень снижения уровня НА в желудке и развития ГЭСОЖ [11, 13, 14].

Вместе с тем введение l-ДОФА крысам в дозе 300 мг/кг не предупредило снижения уровня НА и не уменьшило число ГЭСОЖ в стенке желудка, вызываемых резерпином (5 мг/кг) [14]. Этот факт объясним тем, что резерпин блокирует «аминный насос» — транспорт из нейроплазмы ДА, образованного из ДОФА, внутрь везикул, где обычно происходит синтез НА [45].

Печень. Введение l-ДОФА в дозе 25 мг/кг за 30 мин до сочетанного раздражения крыс полностью предотвратило падение уровня НА в ткани печени. Одновременно l-ДОФА тормозил развитие в печени деструктивных изменений. Подобные защитные эффекты l-ДОФА в ткани печени были получены при травматизации пилорoduоденальной области у крыс [27].

Поджелудочная железа. Как и в других исследованных органах (сердце, желудке, печени), введение l-ДОФА (10 мг/кг) перед раздражением пилорoduоденальной области способствовало предупреждению развития нейrogenных дистрофических изменений в поджелудочной железе у крыс. Такое введение одновременно препятствовало истощению содержания НА и энергетических ресурсов — содержания КФ в тканях железы [23, 31].

Влияние l-ДОФА на обратное развитие дистрофических изменений в сердце, желудке, печени и поджелудочной железе

Если предварительное введение l-ДОФА способствовало предупреждению рефлекторных дистрофических изменений в органах крыс и кроликов, то при его введении после окончания раздражения, вызвавшего эти изменения, имело место ускорение восстановления трофических процессов в органах — сердце, желудке, печени и поджелудочной железе.

Сердце. При 4-кратном введении l-ДОФА в дозе 10 мг/кг в течение 2 сут после раздражения дуги аорты у крыс и кроликов отмечено полное восстановление содержания НА в миокарде по сравнению с контрольными животными, подвергнутыми только раздражению [21, 29].

Подобное же восстановление адренергических и энергетических процессов в миокарде у кроликов было отмечено в миндалинах при введении l-ДОФА в течение 10 дней после окончания их раздражения [35].

Желудок. Внутривенные инфузии l-ДОФА собакам способствовали восстановлению пепсинообразующей функции СОЖ после ее истощения ацетилхолином и гистамином [7].

С целью изучения влияния l-ДОФА на обратное развитие дистрофических изменений в СОЖ и содержание НА в стенке желудка крыс его вводили внутрибрюшинно (150 мг/кг) сразу после окончания 3-часового электрораздражения животных и 2 раза в день в течение последующих 2 сут. При вскрытии крыс спустя 3 сут после раздражения было отмечено достоверное восстановление содержания НА в желудочной стенке и ускорение

заживления ГЭСОЖ, количество которых было в 2,3 раза меньше, чем у крыс контрольной группы, подвергнутых только раздражению. Такой лечебный эффект l-ДОФА был подтвержден при гистологическом исследовании [16]. Подобные, но менее выраженные эффекты, оказало введение по аналогичной схеме другого предшественника КА — тирозина [14, 26].

Универсальное заживляющее действие l-ДОФА проявилось и в отношении криогенных изъязвлений стенки желудка у крыс [3].

Печень. В аналогичных условиях опытов введение l-ДОФА (10 мг/кг внутривентриально) в течение 2 сут после окончания сочетанного раздражения крыс способствовало более быстрому восстановлению содержания НА, КФ и внутренней структуры ткани печени, чем у контрольных крыс, подвергнутых только сочетанному раздражению, способствуя тем самым восстановлению трофической функции СНС [27].

Поджелудочная железа. Введение l-ДОФА (10 мг/кг внутривентриально) в течение 2 сут после окончания раздражения пилородуоденальной области крыс ускоряло восстановление содержания медиатора НА и КФ в ткани поджелудочной железы, по сравнению с крысами контрольной группы, получавшими только такое раздражение [31].

Опыт клинического применения l-ДОФА и его препаратов (кроме лечения пациентов с болезнью Паркинсона)

Особый интерес представляют противолипидемические и положительные метаболические свойства l-ДОФА, выявленные при комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [32]. Последние из перечисленных свойства l-ДОФА проявились в его антигипоксическом и антиоксидантном действии, предупреждении усиления энергодефицита и процесса перекисного окисления липидов. В связи с этим l-ДОФА рассматривается не только как прекурсор ДА, но и в качестве «физиологически активного вещества, близкого естественным метаболитам организма, с неспецифическим положительным влиянием на обмен веществ» [32]. Авторы приходят к заключению, что для четкого представления о месте приложения и характере действия l-ДОФА в комплексной терапии больных ИБС необходимы дальнейшие исследования.

В связи с этим уместно представить другую трактовку полученных данных. l-ДОФА является прекурсором не только ДА, но и других КА — НА и А, способствуя синтезу НА в адренергических нейронах ЦНС (в частности, в гипоталамусе) и периферической нервной системы. Вместе с тем гиполлипидемические и положительные метаболические эффекты l-ДОФА в комплексной терапии больных ИБС зеркально противоположны имеющим место при электростимуляции гипоталамуса (супраоптическое ядро) у кроликов, приводящей к гиперактивации СНС [23].

В совместных исследованиях сотрудников отдела фармакологии и отдела атеросклероза Научно-исследовательского института экспериментальной медицины Академии медицинских наук (НИИЭМ АМН) СССР изучалось влияние электростимуляции в течение 7–25 дней супраоптической области гипоталамуса на липидный обмен и развитие атеросклероза коронарных артерий у кроликов, находившихся на гиперхолестериновой диете [23]. По сравнению с животными, подвергнутыми только электростимуляции или кормлению холестерином, у них развились выраженные признаки дислипидемии: имело место значительно большее повышение уровня холестерина в плазме крови и тенденция к повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и глюкозы [23].

Одновременно в этих условиях было отмечено значительное (в 4 раза) снижение уровня НА в миокарде, связанное с вызванной раздражением гипоталамуса гиперактивацией СНС, повышенным высвобождением НА из адренергических терминалей и последующим его ферментативным разрушением. В миокарде были отмечены и другие признаки, характерные для гиперактивации СНС: уменьшение содержания КФ, нарастание уровня НФ и МК. Кроме того, деструктивные изменения в миокарде у таких животных были более выраженными, а в сосудах достигли в отдельных случаях степени атеросклеротических бляшек, по сравнению с кроликами, находившимися на диете, богатой холестерином, или получавших электростимуляцию гипоталамуса [23].

В связи с этим эффекты l-ДОФА (антигиперлипидемический и положительный метаболический) в комплексной терапии больных ИБС объяснимы его симпатолитическими свойствами, связанными с тем, что применение его высоких доз (1,5 г в сут), приводя к усилению синтеза ДА, должно замедлить синтез НА в гипоталамусе по принципу обратной связи и ослабить тем самым повышенную эфферентную симпатическую импульсацию. Отмечены периферические [1] и центральные [43] симпатолитические свойства l-ДОФА.

Защита нейронов гипоталамуса кроликов от раздражения, проводимого через хемиотроды, путем предварительного введения под стимулирующей электродмикродозы центрального М-холинолитика метамизила, предохраняла СОЖ кроликов от развития в ней деструктивных изменений, а также одновременно от значительного снижения содержания НА в стенке желудка, сердце и аорте [23]. Как упоминалось, предупреждение в органах снижения НА, вызванного чрезвычайным раздражением, объяснимо предотвращением: 1) его избыточного высвобождения под влиянием повышенной симпатической импульсации и 2) последующего ферментативного разрушения.

Сердце. В совместных исследованиях отдела фармакологии НИИЭМ АМН СССР с кафедрой и клиникой госпитальной хирургии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, которыми руководил

академик АМН СССР Ф.Г. Углов, было проанализировано развитие во время операций по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца нейрогенных дистрофических изменений в миокарде и возможность их предупреждения. Предоперационная подготовка пациентов с врожденными пороками сердца с помощью орального приема l-ДОФА в течение 3 дней предупредила значительное уменьшение содержания НА и А в биоптатах миокарда ушка правого предсердия, отмеченное в конце операции, способствовала сохранению ультраструктуры клеточных органелл (митохондрий, саркоплазматического ретикулула) и препятствовала развитию послеоперационной СН [19, 22].

Применение внутрь l-ДОФА в комплексном лечении инфаркта миокарда (ИМ) у людей в подостром периоде (спустя 2 нед. после начала заболевания) в течение 2 нед. улучшало клиническое течение заболевания, нормализовало гемодинамику, способствовало синтезу КА (судя по увеличению суточной экскреции с мочой НА и А, сниженной до операции) и ускорению репаративных процессов в миокарде [25]. Следует отметить, что лечение пациентов с помощью l-ДОФА в подостром периоде ИМ было построено по принципиально той же схеме, что и для лечения больных язвенной болезнью: перед назначением l-ДОФА нейротропные блокаторы (бета-блокаторы) отменялись.

У больных тонзилотропной миокардиодистрофией выявлены ее клинические (боли в сердце, тахикардия, одышка) и электрокардиографические (изменения фазы реполяризации ЭКГ) показатели, сочетавшиеся с повышением по сравнению со здоровыми концентрации МК в крови. Включение l-ДОФА в комплексную терапию таких пациентов в дозе 500 мг/кг 2 раза в день в течение 20–30 дней привело к нормализации клинико-электрокардиографических показателей и уровня МК в крови [35].

Желудок. Использование леводопы в терапии язвенной болезни имело не только экспериментальные, но и клинические и биохимические предпосылки. В процессе развития и обострений язвенной болезни тонус и реактивность СНС значительно снижаются. Это проявляется в выраженном уменьшении в фазе обострения скорости экскреции с мочой НА, А, ДОФА и ДА [8], ослаблением тонуса [34] и реактивности САС, в частности, понижением выделения КА с желудочным соком в период секреторной активности [4, 8]. При этом в фазе обострения в СОЖ значительно снижается содержание ДОФА и КА [4] и активность аденилатциклазы. Последним фактом можно объяснить, в частности, истощение энергетических ресурсов в СОЖ у таких больных, проявляющееся в значительном снижении содержания КФ [26]. Описанные изменения уместно связать с недостаточностью синтеза КА.

Анализ роли СНС в заживлении ГЭСОЖ и восстановлении уровня НА-медиатора в желудочной стенке

в экспериментальных условиях был применен с использованием внутрибрюшинного введения после окончания раздражения фармакологических веществ, тем или иным путем способствующих адренергической медиации (тирозин, l-ДОФА, фенамин, ипразид, мелипрамин) или препятствующих ей (нейротропные блокаторы, ослабляющие эфферентную симпатическую импульсацию, поступающую к желудку и ослабляющие взаимодействие НА с адренорецепторами) [12–14, 23].

В противоположность нейротропным блокаторам, препараты, способствующие в эксперименте восстановлению адренергической медиации в желудочной стенке, ускоряли восстановление содержания НА, КФ и репаративные процессы в ней — заживление ГЭСОЖ [12–14, 23, 26].

На основании этого была предложена новая схема лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [12–14, 23, 26]. Согласно этой схеме нейротропные блокаторы (холинолитики, спазмолитики, анальгетики) следует назначать в остром периоде язвенной болезни. После купирования острых проявлений их необходимо отменить и перейти к назначению средств, стимулирующих трофические (энергетические и пластические) процессы. Предложенная схема успешно прошла апробацию в клиниках ВМА и ГИДУВ, в которых после ликвидации острых симптомов язвенной болезни пациентам в течение 2 нед. назначали препараты, активизирующие энергетический (этимизол) и пластический (неробол, метиландростендиол) обмен. С целью усиления симпатической активации трофики СОЖ в период начинающейся ремиссии пациентам назначали l-ДОФА или его препарат леводопа в суточной дозе 0,5 г [9, 18, 20, 26]. При этом отмечена большая доля (72–78 %) случаев заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При хронических эрозивных гастритах с целью усиления репаративных процессов рекомендовано назначать l-ДОФА в суточной дозе 0,3–0,5 г [26].

Хроническая пневмония. Положительный эффект назначения l-ДОФА был отмечен при включении этого прекурсора КА в комплексную терапию больных хронической пневмонией с явлениями дизцефальной недостаточности [6]. Последняя проявлялась, в частности, в значительном снижении резервных возможностей СНС: в уменьшении скорости экскреции с мочой ДОФА, ДА, НА и повышении А по сравнению со здоровыми испытуемыми. Включение l-ДОФА в терапию хронических пневмоний привело к нормализации экскреции ДОФА и КА. Восстановление тонуса и реактивности САС сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов. Это проявилось в уменьшении слабости, потливости, возбудимости нервной системы, а у ряда больных — к исчезновению дизцефальных кризов [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор влияния в эксперименте и клинике l-ДОФА на структуру и функцию внутренних органов — сердца, желудка, печени и поджелудочной железы — выявил свойство этого предшественника КА способствовать их синтезу, в первую очередь симпатического медиатора НА. Предупреждение с помощью l-ДОФА нейрогенных функциональных и морфологических нарушений внутренних органов путем предотвращения дисбаланса и восстановления баланса НА в симпатических окончаниях является подтверждением трофической функции СНС.

Представленные данные в отношении фармакологических свойств l-ДОФА указывают в пользу расширенного определения понятия «нервная трофика»: «Под нервной трофикой следует понимать способность нервной системы (и в первую очередь симпатического ее отдела) к поддержанию в клетке, ткани, органе и организме в целом энергетических и пластических процессов, структуры, функции, резистентности к повреждающим воздействиям и к восстановлению структуры и функции после их нарушения» [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян О.М. Влияние катехоламинов, их предшественников и продуктов превращения на передачу возбуждения от симпатического нерва на эффорторы. В кн.: Регуляторная функция биогенных аминов: тезисы докладов научной конференции; Ленинград, 1–3 декабря 1970 г. Ленинград, 1970. С. 5–6.
2. Аничков С.В., Заводская И.С., Морева Е.В., и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Ленинград: Медицина, 1969. 238 с.
3. Барановский А.Ю., Смолянинов А.Б., Заводская И.С., и др. Предклиническая оценка лечебной эффективности l-ДОФА при хронической язве желудка // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992. № 3. С. 35–37.
4. Вирабян Т.Л. Моноаминергический компонент в механизмах противоязвенного действия нейротропных средств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ереван, 1982. 48 с.
5. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. Москва: ИКАР, 2011. 180 с.
6. Гончарова В.А., Балашова В.Н., Заводская И.С. Влияние экзогенного l-ДОФА на состояние симпатико-адреналовой системы больных хронической пневмонией с симптомами дизэнцефальной недостаточности. В кн. Проблемы пульмонологии. Вып. 5. Сб. научн. работ. Ленинград, 1975. С. 79–84.
7. Гречишкин Л.Л. Пепсинообразующая способность слизистой оболочки желудка при действии ДОФА и альфа-метил-ДОФА // Фармакология и токсикология. 1969. Т. 32, № 5. С. 556–558.
8. Гроховский Л.П. Биогенные амины (серотонин, катехоламины) и их роль в патогенезе язвенной болезни и хронического гастрита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1972. 30 с.
9. Денисик Л.Н. Эффективность l-ДОФА при язвенной болезни. В кн.: Современные методы лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сб. научн. трудов ГИДУВ. Ленинград, 1977. С. 28–29.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author' contribution. Thereby, author made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. Author declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

10. Дорофеев Г. И., Кожемякин Л.А., Ивашкин В.Т. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Ленинград: Наука, 1978. 182 с.
11. Забродин О.Н. Влияние ДОФА и резерпина на развитие нейрогенной дистрофии желудка // Фармакология и токсикология. 1969. № 5. С. 559–561.
12. Забродин О.Н. Влияние ДОФА и тирозина на заживление изъязвлений стенки желудка и содержание в ней норадреналина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1971. № 10. С. 32–34.
13. Забродин О.Н. Фармакологический анализ участия эндогенного норадреналина в обратном развитии нейрогенной дистрофии желудка // Фармакология и токсикология. 1972. № 5. С. 606–610.
14. Забродин О.Н. Роль адренергических механизмов в развитии и заживлении экспериментальных нейрогенных поврежденных слизистой желудка (фармакологический анализ): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1982. 41 с.
15. Забродин О.Н. Проблема нервной трофики в трудах С.В. Аничкова и его школы // Физиологический журнал. 1993. Т. 79, № 12. С. 109–114.
16. Забродин О.Н., Берташ В.И. Влияние l-ДОФА на заживление нейрогенных дистрофических повреждений слизистой оболочки желудка у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1976. № 11. С. 1347–1349.
17. Забродин О.Н., Страшнов В.И., Заскалько Н.И., и др. Сравнительная оценка методов анестезии при закрытой митральной комиссуротомии // Вестник хирургии. 1981. Т. 128, № 8. С. 75–80.
18. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Роль симпатической нервной системы в развитии и предупреждении эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 2. С. 50–56.

19. Забродина С.К. Содержание норадреналина и адреналина в миокарде и экскреция их с мочой при операциях на сердце (Клинико-эксперим. исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1972. 16 с.
20. Заводская И.С., Сибиркин Н.В., Егорова Г.И. и др. Лечение язвенной болезни с помощью L-ДОФА // *Терапевтический архив*, 1976. № 5. С. 79–82.
21. Заводская И.С., Морева Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. Москва: Медицина, 1977. 192 с.
22. Заводская И. С., Забродин О. Н., Заскалько Н. И. и др. Влияние L-ДОФА на содержание катехоламинов, ультраструктуру и сократительную способность миокарда при операциях на сердце // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 1978. № 2. С. 13–18.
23. Заводская И.С., Морева Е. В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. Ленинград: Медицина, 1981. 214 с.
24. Заводская И.С., Щедрунов В.В., Морева Е.В. и др. Влияние левопа на энергетический обмен в слизистой оболочке желудка при лечении больных язвенной болезнью // *Врачебное дело*. 1985. № 2. С. 26–30.
25. Заводская И.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К. и др. L-ДОФА при инфаркте миокарда // *Врач*. 1992. № 3. С. 28–39.
26. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). Москва: Медицина, 1984. 240 с.
27. Корхов В.В. Нейрогенная дистрофия печени и ее фармакология. Ленинград: Медицина, 1974. 216 с.
28. Крылов А.А., Зарембский Р.А., Решетнева Е.М. Влияние консервативного лечения и ваготомии у больных с дуоденальными язвами на компоненты системы цАМФ в слизистой и содержимом желудка // *Терапевтический архив*. 1983. № 9. С. 118–121.
29. Лахина К.Г. Нейрогенные повреждения сердца и влияние на них L-ДОФА: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1973. 21 с.
30. Матлина Э.Ш., Пухова Г.С., Зутлер А.С. Обмен катехоламинов при введении ДОФА intactным крысам и мышечной нагрузке. В кн.: *Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности*. Тарту, 1971. С. 79–95.
31. Нилова Т.Н. Фармакологический анализ экспериментального нейрогенного повреждения поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1985. 17 с.
32. Окуневич И.В., Сапронов Н.С. Анализ результатов комплексного применения препарата ЛЕВОПА: вклад гипополипидемического действия L-ДОФА в метаболическую терапию больных ишемической болезнью сердца // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2011. Т. 9, № 3. С. 65–70.
33. Орбели Л.А. О некоторых достижениях советской физиологии: избранные труды. Т. 2. Москва; Ленинград: Изд-во АН СССР, 1962. С. 587–606.
34. Склютаускас И.Г. К вопросу о патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: *Актуальные вопросы гастроэнтерологии и нефрологии*. Вильнюс: Минтис, 1966. С. 138–144.
35. Шабак-Спасский П.С. Изменение метаболизма миокарда и применение нейротропных средств при тонзиллогенной миокардиодистрофии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1982. 15 с.
36. Щедрунов В.В., Заводская И.С., Забродин О.Н. Комбинированное применение центрального холинолитика амедина и прекурзора норадреналина диоксифенилаланина (ДОФА) при лечении язвенной болезни // *Советская медицина*. 1975. № 2. С. 13–16.
37. De Robertis E., Vaz Ferreira A. A multivesicular catechol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit // *Exp. Cell. Res.* 1957. Vol. 12, N 3. P. 575–581. doi: 10.1016/0014-4827(57)90173-8
38. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. I. Relationship between production of ulcers and changes in tissue monoamines // *Jpn J Pharmacol.* 1967. Vol. 17, N 4. P. 638–647. doi: 10.1254/jjp.17.638
39. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress // *Jap J Pharmacol.* 1968. Vol. 18, N 2. P. 175–184. doi: 10.1254/jjp.18.175.
40. Euler, U.S. von, Uddén, P. Increase in noradrenaline content of organs after administration of DOPA in the cat // *Experientia*. 1951. Vol. 7. P. 465–466. doi: 10.1007/BF02168698
41. Gey K.F., Pletscher A. Distribution and metabolism of DL-3,4-dihydroxy [2-¹⁴C]-phenilalanin in rat tissues // *Biochem. J.* 1964. Vol. 92. P. 300–308. doi: 10.1042/bj0920300
42. Goodall Mc.C., Kirshner N. Biosynthesis of epinephrine and norepinephrine by sympathetic nerves and ganglia // *Circulation*. 1958. Vol. 17, N 3. P. 366–371. DOI: 10.1161/01.cir.17.3.366.
43. Greenacre J. K., Coxon A., Petrie A., et al. Comparison of levodopa with carbidopa or benserazide in parkinsonism // *Lancet*. 1976. Vol. 21, N 2. (7982). P. 381–384. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92403-x
44. Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint // *J Neurol.* 2005. Vol. 252. Suppl. 4. P. 32–36. doi: 10.1007/s00415-005-4007-6
45. Roth R.H., Stone E.A. The action of reserpine on noradrenaline biosynthesis in sympathetic nerve tissue // *Biochem Pharmacol.* 1968. Vol. 17, N 8. P. 1581–1590. doi: 10.1016/0006-2952(68)90218-9
46. Schmitt H., Fenard S. Localization of the site of the central sympatho-inhibitory action of 1-Dopa in dogs and cats // *Eur J Pharmacol.* 1973. Vol. 22, N. 2. P. 212–216. doi: 10.1016/0014-2999(73)90016-2
47. Watanabe A. M., Judy W.V., Cardon P.V. Effect of L-DOPA on blood pressure and sympathetic nerve activity after decarboxylase inhibition in cats // *J Pharmacol Exp Ther.* 1974. Vol. 188, N 1. P. 107–113.

REFERENCES

1. Avakyan OM. Effect of catecholamines, their precursors and transformation products on the transmission of excitation from the sympathetic nerve to effectors. In: *Proceedings of scientific conference "Regulatory function of biogenic amines", Leningrad, 1–3 Dec, 1970*. Leningrad: [u. b.]; 1970. P. 5–6. (In Russ.)
2. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogenic dys-trophies and their pharmacotherapy*. Leningrad: Medicine; 1969. 238 p. (In Russ.)
3. Baranovsky AYu, Smolyaninov AB, Zavodskaya IS, et al. Pre-clinical evaluation of the therapeutic efficacy of L-DOPA in chronic gastric ulcers. *Pathological physiology and experimental therapy*. 1992;36(3):35–37. (In Russ.)
4. Virabyan TL. *Monoaminergic component in the mechanisms of antiulcer action of neurotropic agents* [dissertation abstract]. Yerevan, 1982. 48 p. (In Russ.)

5. Gomazkov OA. *Brain aging and neurotrophins. Cellular and molecular principles of neurotrophic therapy*. Moscow: ICAR Publishing House; 2011. 180 p. (In Russ.)
6. Goncharova VA, Balashova VN, Zavodskaya IS. Effect of exogenous L-DOPA on the state of sympatho-adrenal system of patients with chronic pneumonia with symptoms of diencephalic insufficiency. In: *Proceeding of scientific works. Vol. 5: Problems of pulmonology*. Leningrad; 1975. P. 79–84. (In Russ.)
7. Grechishkin LL. Pepsin-forming ability of the gastric mucosa under the action of DOPA and alpha-methyl-DOPA. *Pharmacology and toxicology*. 1969;32(5):556–558. (In Russ.)
8. Grokhovsky LP. *Biogenic amines (serotonin, catecholamines) and their role in the pathogenesis of peptic ulcer disease and chronic gastritis* [dissertation abstract]. Leningrad; 1972. 30 p. (In Russ.)
9. Denisik LN. Effectiveness of L-DOPA in peptic ulcer disease. In: *Proceeding of scientific works of GIDUV: Modern methods of treatment of gastric and duodenal ulcer disease*. Leningrad; 1977. P. 28–29. (In Russ.)
10. Dorofeev GI, Kozhemyakin LA, Ivashkin VT. *Cyclic nucleotides and adaptation of the organism*. Leningrad: Nauka; 1978. 182 p. (In Russ.)
11. Zabrodin ON. Effect of DOPA and reserpine on the development of gastric neurogenic dystrophy. *Pharmacology and toxicology*. 1969;32(5):559–561. (In Russ.)
12. Zabrodin ON. Effect of DOPA and tyrosine on healing of gastric wall ulcers and noradrenaline content in it. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1971;72(10):32–34. (In Russ.)
13. Zabrodin ON. Pharmacologic analysis of the participation of endogenous noradrenaline in the reverse development of gastric neurogenic dystrophy. *Pharmacology and toxicology*. 1972;35(5):606–610. (In Russ.)
14. Zabrodin ON. *Role of adrenergic mechanisms in the development and healing of experimental neurogenic lesions of gastric mucosa (pharmacological analysis)* [dissertation abstract]. Leningrad; 1982. 41 p. (In Russ.)
15. Zabrodin ON. The problem of nerve trophics in the works of S.V. Anichkov and his school. *Physiological Journal of the USSR named after I.M. Sechenov*. 1993;79(12):109–114. (In Russ.)
16. Zabrodin ON, Bertash VI. Effect of L-DOPA on healing of neurogenic dystrophic lesions of gastric mucosa in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1976;82(11):1347–1349. (In Russ.)
17. Zabrodin ON, Strashnov VI, Zaskalko NI, et al. Comparative evaluation of anesthesia methods for closed mitral commissurotomy. *Grekov's bulletin of surgery*. 1981;128(8):75–80. (In Russ.)
18. Zabrodin ON, Strashnov VI. The role of sympathetic nervous system in the development and prevention of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(2):50–56. (In Russ.) EDN: VTNNHV
19. Zabrodina SK. *Norepinephrine and adrenaline content in myocardium and their excretion with urine during cardiac surgeries (Clinical and experimental study)* [dissertation abstract]. Leningrad; 1972. 16 p. (In Russ.)
20. Zavodskaya IS, Sibirkin NV, Egorova GI, et al. Treatment of peptic ulcer disease with L-DOPA. *Therapeutic archive*. 1976;48(5):79–82. (In Russ.)
21. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *Influence of neurotropic agents on neurogenic heart lesions*. Moscow: Medicine; 1977. 192 p. (In Russ.)
22. Zavodskaya IS, Zabrodin ON, Zaskalko NI. The effect of L-DOPA upon the catecholamines contents, ultrastructure and contractile ability of the myocardium in heart operations. *Grekov's bulletin of surgery*. 1978;120(2):13–18. EDN: ZYPMUD
23. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Pharmacologic analysis of the mechanism of stress and its consequences*. Leningrad: Medicine; 1981; 214 p. (In Russ.)
24. Zavodskaya IS, Shchedrunov VV, Moreva EV. Effect of levopa on the energy metabolism of the gastric mucosa during treatment of gastric ulcer (a clinico-experimental investigation). *Vrachebnoe delo*. 1985;(2):26–30. EDN: FMVSDP
25. Khnychenko LK, Levina LI. L-DOPA in myocardial infarction. *The Doctor*. 1992;(3):28–29. EDN: TOTATX (In Russ.)
26. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogenic mechanisms of gastroduodenal pathology (experimental and clinical data)*. Moscow: Medicine; 1984. 240 p. (In Russ.)
27. Korhov VV. *Neurogenic liver dystrophy and its pharmacology*. Leningrad: Medicine; 1974. 216 p. (In Russ.)
28. Krylov AA, Zaremsky RA, Reshetneva EM. Effect of conservative treatment and vagotomy in patients with duodenal ulcers on the components of the cAMP system in the mucosa and gastric contents. *Therapeutic archive*. 1983;55(9):118–121. (In Russ.)
29. Lahina KG. *Neurogenic cardiac lesions and the effect of L-DOPA on them* [dissertation abstract]. Leningrad; 1973. 21 p. (In Russ.)
30. Matlina ES, Pukhova GS, Zutler AS. Catecholamine metabolism during DOPA administration to intact rats and muscle load. In: *Endocrine mechanisms of regulation of adaptation of the organism to muscular activity*. Tartu; 1971. P. 79–95. (In Russ.)
31. Nilova TN. *Pharmacologic analysis of experimental neurogenic damage of the pancreas* [dissertation abstract]. Leningrad; 1985. 17 p. (In Russ.)
32. Okunevich IV, Sapronov NS. The analysis of the combined application of levopa: the contribution of the hypolipidemic property of L-DOPA on the metabolic action in patients with cardiac heart disease. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(3):65–70. EDN: OUNJPX
33. Orbeli LA. *On some achievements of Soviet physiology: selected works. Vol. 2*. Moscow, Leningrad: AS USSR Publ.; 1962. P. 587–606. (In Russ.)
34. Sklutauskas IG. To the question of pathogenesis of gastric and duodenal ulcer disease. In: *Actual questions of gastroenterology and nephrology*. Vilnius: Минтис; 1966. P. 138–144. (In Russ.)
35. Shabak-Spassky PS. *Changes in myocardial metabolism and the use of neurotropic agents in tonsillogenic myocardiodystrophy* [dissertation abstract]. Leningrad; 1982. 15 p. (In Russ.)
36. Shchedrunov VV, Zavodskaya IS, Zabrodin ON. Combined use of central cholinolytic amedine and noradrenaline precursor dioxyphenylalanine (DOPA) in the treatment of peptic ulcer disease. *Soviet Medicine*. 1975;(2):13–16. (In Russ.)
37. De Robertis E, Vaz Ferreira A. A multivesicular catechol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit. *Exp Cell Res*. 1957;12(3):575–581. doi: 10.1016/0014-4827(57)90173-8
38. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. I. Relationship between production of ulcers and changes in tissue monoamines. *Jpn J Pharmacol*. 1967;17(4):638–647. doi: 10.1254/jjp.17.638
39. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. *Jap J Pharmacol*. 1968;18(2):175–184. doi: 10.1254/jjp.18.175

- 40.** von Euler US, Uddén P. Increase in noradrenaline content of organs after administration of DOPA in the cat. *Experientia*. 1951;7:465–466. doi: 10.1007/BF02168698
- 41.** Gey KF, Pletscher A. Distribution and metabolism of DL-3,4-dihydroxy[2-¹⁴C]-phenilalanin in rat tissues. *Biochem J*. 1964;92(2):300–308. doi: 10.1042/bj0920300
- 42.** Goodall MCC, Kirshner N. Biosynthesis of epinephrine and norepinephrine by sympathetic nerves and ganglia. *Circulation*. 1958;17(3):366–371. doi: 10.1161/01.cir.17.3.366
- 43.** Greenacre JK, Coxon A, Petrie A, Reid JL. Comparison of levodopa with carbidopa or benserazide in parkinsonism. *Lancet*. 1976;308(7982):381–384. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92403-x
- 44.** Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint. *J Neurol*. 2005;252(S4):32–36. doi: 10.1007/s00415-005-4007-6
- 45.** Roth RH, Stone EA. The action of reserpine on noradrenaline biosynthesis in sympathetic nerve tissue. *Biochem Pharmacol*. 1968;17(8):1581–1590. doi: 10.1016/0006-2952(68)90218-9
- 46.** Schmitt H, Schmitt MH, Fenard S. Localization of the site of the central sympatho-inhibitory action of L-DOPA in dogs and cats. *Eur J Pharmacol*. 1973;22(2):212–216. doi: 10.1016/0014-2999(73)90016-2
- 47.** Watanabe AM, Judy WV, Cardon PV. Effect of L-DOPA on blood pressure and sympathetic nerve activity after decarboxylase inhibition in cats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974;188(1):107–113.

ОБ АВТОРЕ

Олег Николаевич Забродин, д-р мед. наук,
адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
e-mail: ozabrodin@yandex.ru

AUTHOR INFO

Oleg N. Zabrodin, MD, Dr. Sci. (Medicine),
address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
e-mail: ozabrodin@yandex.ru