

Вплив пірилену на скоротливу діяльність матки невагітних та вагітних кролиць

І. В. Бородай

Харківський медичний інститут; Український інститут експериментальної ендокринології

До арсеналу засобів, які застосовують для лікування токсикозів пізніх строків вагітності, в останні роки увійшли препарати гангліоблокуючої дії. Ці речовини, викликаючи блокаду вегетативних гангліїв та споріднених з ними утворень, здатні припиняти або обмежувати потік патологічних імпульсів до ефektorних органів і тим зумовлювати їх функціональний спокій та забезпечувати терапевтичний ефект [4, 6].

Гангліоблокуючі засоби застосовуються у різних галузях медицини при захворюваннях, пов'язаних з підвищенням тону вегетативного відділу нервової системи. Найвідоміші з них: гексоній, бензогексоній, пентамін, пахікарпін, нанофін, сферофизин, мекаміламін.

У 1959 р. в Українському інституті експериментальної ендокринології І. Б. Симон і В. П. Введенський синтезували новий гангліоблокуючий засіб — пірилен. Препарат добре розчинний у воді, швидко вбирається у шлунково-кишковому тракті. Особливістю фармакологічної дії пірилену, порівняно з іншими гангліоблокуючими речовинами є мала токсичність, ефективність при прийомі *per os* і більш тривалий гангліолітичний і гіпотензивний ефект.

Пірилен становить інтерес для практичного акушерства в зв'язку з тим, що дотепер все ще нема досить ефективного засобу лікування токсикозів пізніх строків вагітності з визначеним гіпертонічним синдромом.

Проте, перш ніж рекомендувати пірилен для застосування у клініці для лікування токсикозів вагітності з гіпертонічним синдромом, ми поставили перед собою завдання вивчити його вплив на скоротливу діяльність матки в експерименті на невагітних та вагітних тваринах.

Ми вивчали вплив препарату безпосередньо на м'яз матки в дослідах *in vitro* за методом Магнус — Керера. Потім досліджували дію препарату на матку *in situ* в гострих дослідах за методом Ніколаєва — Суботіна.

На ізольованому відрізку рога матки було проведено 102 досліди, для чого використано 32 кролиці. На трьох із них провадилися досліди у другій половині вагітності. Реєстрацію скорочень матки здійснювали до, під час і після застосування препарату.

Оцінюючи скоротливу функцію матки, ми брали до уваги частоту скорочень, їх амплітуду, тривалість і тонус.

Лікувальні одноразові дози відповідають низьким концентраціям пірилену. На табл. 1 наведені результати дослідів з різними концентраціями пірилену (табл. 1).

Як видно з таблиці, пірилен у розчині 1:500 викликає підвищення тону, прискорення і збільшення амплітуди і тривалості скорочень вагітної та невагітної матки кролиці, що було відзначено в усіх дослідах. Майже аналогічні дані ми одержали в дослідах з розчином 1:1000.

Таблиця 1

Вплив пірилену на вагітну й невагітну ізольовану матку кролиці

Розведення препарату	Кількість дослідів	Показники скоротливої діяльності матки											
		Тонус			Амплітуда			Тривалість			Частота		
		Підвищення	Зниження	Без змін	Збільшення	Зменшення	Без змін	Збільшення	Зменшення	Без змін	Збільшення	Зменшення	Без змін
1:500	4	4	—	—	4	—	—	4	—	—	3	—	1
1:1000	19	18	—	1	18	—	1	15	—	4	11	—	8
1:5000	13	8	—	5	13	—	—	8	—	5	7	—	6
1:10000	21	12	—	9	13	—	8	11	—	10	7	—	14
1:50000	11	3	—	8	4	—	7	2	—	9	2	—	9
1:100000	20	1	—	19	6	—	14	1	—	19	4	—	16
1:250000	2	—	—	2	—	—	2	—	—	2	—	—	2
1:500000	2	—	—	2	—	—	2	—	—	2	—	—	2
1:1000000	10	—	—	10	1	—	9	—	—	10	1	—	9

Пірилен у розчині 1:5000 та 1:10000 спричинив нерізкий вплив на скорочення маткової мускулатури. Тільки в деяких з цих дослідів ми спостерігали підвищення тону, помірне прискорення і збільшення амплітуди, а також тривалості скорочень матки.

Середні концентрації пірилену 1:50 000 та 1:100 000 спричиняють слабкий, іноді незначний стимулюючий вплив на скоротливу функцію матки. Тільки в невеликій кіль-

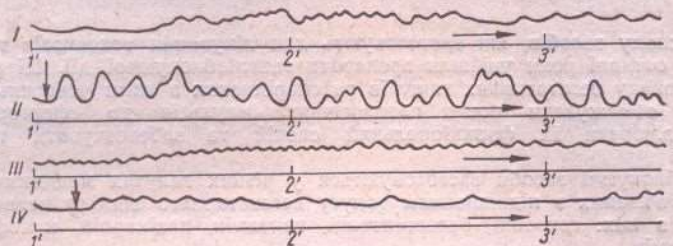


Рис. 1. Вплив великих та низьких концентрацій пірилену на скоротливу функцію матки. Дослід № 51 від 31.VII 1961 р. за Магнус—Керером.

I — до введення пірилену; II — після введення пірилену в концентрації 1:10 000; III — після відмивання; IV — після введення пірилену в концентрації 1:1 000 000. Стрілкою позначено момент введення пірилену.

кості дослідів відзначалось деяке підвищення тону, прискорення, збільшення амплітуди та тривалості скорочень матки.

Низькі концентрації препарату 1:250 000, 1:500 000 та 1:1 000 000 не впливають на скоротливу діяльність матки. Отже, зі зменшенням концентрації пірилену зменшується його вплив на скоротливу функцію матки (рис. 1).

Ми досліджували вплив пірилену на матку *in situ*. Якщо в дослідях *in vitro* на ізольованому розі матки ми вивчали вплив препарату на автоматизм її скорочень, то в дослідях *in situ* стан скоротливої діяльності матки вивчали в умовах цілісного організму зі збереженими нервовими і гуморальними зв'язками. Досліди *in situ* проведені на 30 статевозрілих кроликах, вагою від 2200 до 3500 г. На десяти з них дослідження провадилися у другій половині вагітності. Досліди здійснені під уретановим наркозом (1,5 г/кг). Пірилен вводили у центральну вену вуха кролика.

На 26 тваринах досліджували якусь певну дозу пірилену, а чотирьом кроликам його вводили в наростаючих дозах, послідовно, в міру вивчення дії кожної з них. Таким чином було проведено 35 досліджень на 30 піддослідних тваринах.

Вивчали вплив різних доз препарату від 2 мг/кг до 20 мг/кг. Ми виявили, що доза 2 мг/кг призводить до невеликого подовження тривалості скорочень матки і деякого підвищення тону. Амплітуда й частота у більшості дослідів не змінювались (табл. 2, рис. 2).

Застосовуючи дозу 30 мг/кг, ми спостерігали не лише невелике подовження тривалості скорочень та підвищення тону, але й деяке збільшення амплітуди скоро-

Таблиця 2

Вплив пірилену на скорочення матки вагітних і невагітних кролиць

Доза препарату	Кількість дослідів	Показники скоротливої діяльності матки											
		Тонус			Амплітуда			Тривалість			Частота		
		Підвищення	Зниження	Без змін	Збільшення	Зменшення	Без змін	Збільшення	Зменшення	Без змін	Збільшення	Зменшення	Без змін
2мг/кг	8	6	—	2	1	—	7	7	—	1	2	—	6
3мг/кг	2	2	—	—	2	—	—	2	—	—	—	—	2
5мг/кг	9	6	—	3	9	—	—	9	—	—	—	—	9
10мг/кг*	8	6	—	2	8	—	—	8	—	—	2	—	6
15мг/кг*	5	5	—	—	5	—	—	5	—	—	1	—	4
20мг/кг*	3	3	—	—	3	—	—	3	—	—	—	—	3

* — стимулююча дія цих доз відзначалась після періоду пригнічення, яке тривало від 3 до 20 хв.

чень м
реваж
показ
Т
Перше
пригні
знижал
спосте
скороч
скороч
А
дах п

ротлив
шести
Г
давали
10 мг
Н
дві бу
ле год
функці
рилену
динамі
рилену
Грант
Б
мальне
ни піс
хідних
тривал
тривал
Г
гнічую
піриле
Н
дослід
ди на
С
суванн
пізніх

1.
دوزи п
ву на
парату
2.
ляе по
20 мг/кг
3.
на ско
ефекту

чень матки. Частота скорочень залишалась незмінною. Пірилен у дозі 5 мг/кг у переважній більшості дослідів викликає значне підвищення тону та збільшення решти показників скоротливої діяльності матки (за винятком частоти).

При застосуванні пірилену у дозі 10 мг/кг відзначалась двофазність його дії. Перша фаза полягала в тому, що безпосередньо після введення препарату наставало пригнічення скоротливої діяльності матки і скорочення ставали рідкими або зовсім зникали, тону знижувався. Таке пригнічення тривало від трьох до 20 хв, після чого спостерігалось різке збудження скоротливої діяльності матки: амплітуда і тривалість скорочень значно збільшувались, тону підвищувався. Слід відзначити, що частота скорочень у цих дослідях не змінювалась.

Аналогічний ефект одержано при дослідженні дози 15 і 20 мг/кг. В цих дослідях посилення скорочень матки наставало після періоду пригнічення її діяльності.

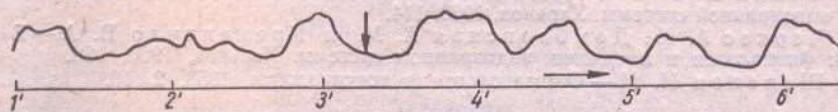


Рис. 2. Вплив 2 мг/кг пірилену на скоротливу діяльність матки. Дослід № 26 від 28.V 1962 р.

Стрілкою позначено момент введення пірилену.

Нас цікавило також питання про вплив тривалого застосування пірилену на скоротливу діяльність гладкої мускулатури матки. З цією метою ми провели дослід на шести кролячих.

Протягом трьох тижнів цим тваринам щоденно до звичайного раціону їжі додавали пірилен. Дві кролиці одержували пірилен по 2 мг, дві — по 5 мг і дві — по 10 мг на добу.

На чотирьох кролячих досліджували скоротливу діяльність матки *in situ*, інші дві були використані для дослідів на ізолюваному розі матки. Виявлено, що тривале годування кролиць піриленом не спричинило будь-якого впливу на скоротливу функцію матки — скорочення матки були такі ж, як і у кролиць, яким не давали пірилену (контрольних). У цих же піддослідних тварин вимірювали кров'яний тиск в динаміці — до початку годування піриленом, під час та після припинення введення пірилену. Кров'яний тиск вимірювали на центральній артерії вуха кролиць за методом Гранта й Ротшільда, вдосконаленому Є. К. Приходьковою.

Було виявлено гіпотензивну дію препарату, у всіх без винятку випадках максимальне зниження артеріального тиску відзначалось через дві — дві з половиною години після введення препарату і становило 10—15 мм рт. ст. Відновлення тиску до вихідних величин відбувалось через чотири-п'ять годин після введення пірилену. При тривалому годуванні тварин піриленом встановлювалась стійка гіпотензивна дія, що тривала протягом усього періоду введення препарату.

Підсумовуючи проведену роботу, слід відзначити, що в кожному з дослідів пригнічуючого впливу пірилену на скорочення маткової мускулатури не виявлено. Дія пірилену на матку вагітних і невагітних тварин однотипна.

Наші експериментальні досліді дозволили встановити помірну стимулюючу дію досліджуваного препарату на мускулатуру матки та вказати як на місцевий (досліді на ізолюваній матці), так і на загальний (досліді *in situ*) вплив пірилену.

Отже, результати експериментальних дослідів послужили підставою для застосування нового вітчизняного гангліоблокуючого препарату в клініці при токсикозах пізніх строків вагітності з визначеним гіпертензивним синдромом.

Висновки

1. В дослідях на ізолюваному відрізку матки кролиці встановлено, що малі дози пірилену (1 : 1 000 000, 1 : 500 000 та 1 : 250 000) не спричиняють будь-якого впливу на скоротливу здатність вагітної й невагітної матки; середні й великі дози препарату (від 1 : 100 000 до 1 : 500) виявляють стимулюючий вплив на матку.

2. В дослідях на матці *in situ* пірилен в малих дозах (від 2 до 10 мг/кг) проявляє помірний стимулюючий вплив. Середні й великі дози препарату (від 10 до 20 мг/кг) виявляють двофазну дію: перша фаза — гальмування, друга — збудження.

3. Попереднє тривале введення пірилену (протягом трьох тижнів) не впливає на скорочення маткової мускулатури, проте призводить до стійкого гіпотензивного ефекту.

Література

1. Бобик Ю. Ю.— Акушерство и гинекология, 1956, 6, 23.
2. Бобик Ю. Ю.— Сб. рефер. научных работ мед. фак-та Львов. ун-та. 1957, 73.
3. Домбровская А. М., Крементуло В. А. и Черкес А. И.— Вра-
чебное дело, 1960, 12, 102.
4. Денисенко П. П.— Ганглиолитики. Медгиз, Л., 1959.
5. Дозорцева К. М.— Фармакология и токсикология. 1950, 4, 42.
6. Машковский М. Д.— Новые ганглиоблокирующие средства. Медгиз, М.,
1960, 15, 5.
7. Машковский М. Д. и Рабкина Л. Е.— Фармакология и токсикология.
1952, 2, 23.
8. Симон И. Б. и Введенский И. П.— В кн.: Вопросы физиологии и па-
тологии эндокринной системы. Харьков, 1960, 114.
9. Черкес А. И., Домбровская А. М. и Крементуло В. А.— В кн.:
Вопросы физиологии и патологии эндокринной системы. Харьков, 1960, 128.
10. Шарапов И. М.— Фармакология и токсикология, 1958, 2, 18.

Надійшла до редакції
7.IX 1964 р.

Реф

Гр

Д.
струючи
увати
зувати
ників і
кону с
дослід
1 сек,
серії п
П
манья
струюч
По
трична
ні» і «
тири р
в 6 де
разів б
цибел.
Тр
них змі
С
томатич
римента
При ав
левні п
вільну
По
сліджу
значенн
повіді т
а друг
на з те
П
і омічн
вача в
вання і
силювач
показал
Ув
дослідж
ваного
стрічки
1 мм/се
Кс
ків (та
ку, а т
натиску