

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ СИМПАТОЛІТИКА ІЗОБАРИНУ НА ЕВАКУАТОРНУ ФУНКЦІЮ ШЛУНКА У СОБАК

А. Д. Бегека, С. Д. Гройсман

Інститут фізіології Київського університету

В медичну практику симпатолітик ізобарин (гуанетидин) був рекомендований для зниження кров'яного тиску у хворих на гіпертонію. В літературі є вказівки на те, що однією з побічних дій, викликаних ізобарином, є посилення перистальтики кишечника і виникнення проносу [4, 9, 13]. В зв'язку з цим становило інтерес кількісно дослідити вплив ізобарину на моторно-евакуаторну діяльність травного тракту. Актуальність проведення цих досліджень зросла ще більше після того, коли була висловлена думка про можливість використання ізобарину для нормалізації патологічно ослабленої моторики травного тракту [1] і одержані перспективні результати щодо використання ізобарину для лікування динамічної непрохідності [2] і виразкової хвороби шлунка [10]. В даному повідомленні викладені результати дослідження впливу різних доз ізобарину на випорожнення шлунка у собак.

Методика досліджень

Дослиди проведені на п'яти собаках вагою 8—12 кг з фістулами фундаментального відділу шлунка і початкової частини дванадцятипалої кишки на відстані 8—10 см від пілоричного сфінктера. Евакуацію з шлунка досліджували з допомогою методу багаторазового дренажу запілоричної фістули [6]. З цією метою в їжу (100 г хліба і 50 мл молока) як маркірувальну речовину порівняння додавали фіксовану кількість кульок діаметром 1—2 мм, виготовлених з спеціальної харчової гуми. Хліб і молоко ретельно перемішували з кульками доти, поки не одержували гомогенну суміш. Після згодовування собакам суміші через кожні 25 хв до кінця випорожнення шлунка запілоричну фістулу відкривали на 5 хв інтервали і збирали хімус, який виділявся. У зібраних порціях визначали об'єм хімусу і підраховували кількість кульок, яка дозволяла розрахувати вагу хліба, що евакуювався з шлунка за 5 хв. Одержані дані естраполювали на весь попередній 25 хв проміжок часу. Визначали також об'єм хімусу, зібраного протягом всіх 5 хв спроб досліду. Останній показник давав можливість розрахувати об'єм всього хімусу, що проходив через початкову частину дванадцятипалої кишки, який складався з хліба, секрету шлункових залоз, підшлункової залози і залоз початкової частини дванадцятипалої кишки. Варіаційно-статистична обробка результатів 5—6 дослідів усувала вплив звичайних коливань інтенсивності евакуаторного процесу з шлунка на протязі 5 хв інтервалів і дозволяла одержати стабільні і добре відтворювані результати. Достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$.

В дослідах використовували елюат ізобарину, який вводили підшкірно. При виготовленні елюата ми виходили з того, що розчинність ізобарину у воді дозволяє без втрат здобувати діючу основу однієї таблетки у 2 мл фізіологічного розчину [17]. В дальшому викладенні для простоти ми будемо вказувати дозу діючої основи таблеток ізобарину в мг/кг.

Результати досліджень

В таблиці наведені дані про вплив різних доз ізобарину на швидкість випорожнення шлунка і на сумарний об'єм 5 хв порцій хімусу, що дренажували із запілоричної фістули. Аналіз цих даних показує, що ізобарин у дозах 1,5 і 2,5 мг/кг в день введення викликав статистично

недостовірне уповільнення, а на другий день — досить значне прискорення евакуації з шлунка, яке досягало 16,7% при дозі 2,5 мг/кг. В деяких дослідах швидкість евакуації з шлунка під впливом ізобарину в дозі 2,5 мг/кг збільшувалась на 30—35% щодо норми. Певна тенденція до прискорення евакуації з шлунка спостерігалась і на третій день після ін'єкції ізобарину. Слід відзначити, що вплив ізобарину на випорожнення шлунка проявлявся тільки у 70—80% дослідів, у 20—30% ефекту не відзначено, що відповідно позначалось на рівні середніх показників, наведених у таблиці.

Вплив різних доз ізобарину на евакуаторну функцію шлунка і на об'єм хімусу, що проходить через початкову частину дванадцятипалої кишки

День дослідження після ін'єкції препарату	Доза, в мг/кг			
	0,8		1,5	
	I	II	I	II
1	$-2,6 \pm 0,18$ $p > 0,5$	$-5,8 \pm 0,38$ $p < 0,25$	$-0,7 \pm 0,03$ $p > 0,5$	$-2,5 \pm 0,18$ $p > 0,5$
2	$+1,9 \pm 0,12$ $p > 0,5$	$+6,3 \pm 0,46$ $p < 0,5$	$+11,7 \pm 0,52$ $p > 0,002$	$+11,3 \pm 0,66$ $p < 0,05$
3	$+0,3 \pm 0,08$ $p > 0,5$	$+1,8 \pm 0,04$ $p < 0,5$	$+0,9 \pm 0,04$ $p > 0,5$	$+16,4 \pm 1,67$ $p < 0,02$

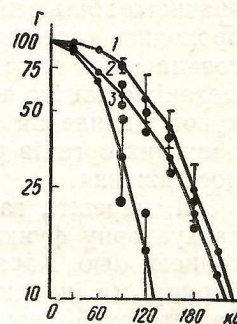
День дослідження після ін'єкції препарату	Доза, в мг/кг			
	2,5		4,2—5,0	
	I	II	I	II
1	$-7,7 \pm 0,43$ $p > 0,25$	$+38,6 \pm 3,02$ $p < 0,01$	$-4,2 \pm 0,24$ $p > 0,25$	$-31,4 \pm 2,13$ $p < 0,01$
2	$+16,7 \pm 1,26$ $p < 0,05$	$+52,0 \pm 3,45$ $p < 0,01$	$-2,8 \pm 0,18$ $p > 0,5$	$-7,3 \pm 0,7$ $p > 0,5$
3	$+1,4 \pm 0,12$ $p > 0,5$	$+7,9 \pm 0,67$ $p > 0,25$	$-3,5 \pm 0,3$ $p > 0,5$	$-13,2 \pm 0,9$ $p > 0,05$

Примітка. I — зміна швидкості евакуації, II — зміна об'єму хімусу, «—» уповільнення евакуації і зменшення об'єму хімусу в %; «+» прискорення евакуації і збільшення об'єму хімусу в %.

Привертає увагу той факт, що ін'єкції ізобарину не тільки збільшували швидкість евакуації з шлунка, але й збільшували сумарний об'єм хімусу, який проходив через проксимальну частину дванадцятипалої кишки. Цей ефект також досягав максимального значення (52,04%) на другий день після введення ізобарину в дозі 2,5 мг/кг. Якщо врахувати значне збільшення об'єму хімусу, який проходить по кишці, то слід вважати, що під впливом ізобарину абсолютна швидкість евакуації вмісту з шлунка, а не лише хліба, зростала ще в більшій мірі, ніж це вказано у таблиці.

Застосований метод дослідження шлункової евакуації дозволяє визначити не тільки сумарний час випорожнення шлунка, але й динаміку цього процесу. На рисунку відображена евакуація з шлунка 100 г хліба в фоновому досліді, а також у перший і другий день введення ізобарину в дозі 4,5 мг/кг. Цей графік побудований в напівлогариф-

мічній системі координат (абсциса — час у $xв$, ордината — логарифм кількості хліба, що залишається в шлунку). Наявність прямого відрізка на графіку в середній його частині свідчить про експонентний характер евакуації з шлунка [15] саме в цей період. Аналіз графіка показує, що структура евакуаторного цинку на протязі всіх трьох днів була незмінною і складалася з фази поступового розвитку евакуаторного процесу, фази експонентної евакуації (прямий відрізок) і кінцевої фази прискорення евакуації [6]. Проте, якщо кут нахилу прямої в період експонентної евакуації в перший день після введення ізобарину був більший, ніж цей же показник у фоновому досліді, то на другий день він був менше його. Таким чином під впливом ізобарину експонентна евакуація з шлунка не порушується, але зміню-



Динаміка евакуації з шлунка 100 г хліба і 50 мл молока у фонових досліді (2) та в перший (1) і другий (3) день після введення ізобарину в дозі 1,5 мг/кг.

По горизонталі — час (у $xв$) після годівлі тварини; по вертикалі — логарифми кількості їжі в шлунку.

ються показники експоненти — скорочується час евакуації з шлунка половини його вмісту і збільшується відносна частина вмісту, що покидає шлунок за одиницю часу.

Збільшення дози ізобарину до 4,2—5 мг/кг пригнічувало швидкість евакуації з шлунка і статистично достовірно зменшувало об'єм хімусу, що приходив по дванадцятипалій кишці. Введення великих доз ізобарину інколи викликало у собак побічні ефекти: блювання, дефекацію; собаки були неспокійні або, навпаки, мляві і малорухливі.

Обговорення результатів досліджень

Враховуючи основну властивість ізобарину блокувати вплив симпатичної нервової системи і, зокрема, черевних нервів на ефектори [11, 13, 17], наведені нами дані узгоджуються з результатами інших авторів, які спостерігали підсилення моторики шлунка і прискорення його випорожнення після хірургічної спланхнотомії [3, 8, 16, 18]. Але, оскільки симпатична іннервація шлунка забезпечується не лише черевними нервами, а й волокнами, які йдуть у складі блукаючих нервів, фармакологічна десимпатизація дозволяє більш точно визначити роль тону симпатичної нервової системи в регуляції евакуації з шлунка. Як свідчать наші дані, цей тонус може на $1/3$ уповільнювати шлункове випорожнення. Слід відзначити, що рівень впливу симпатичної нервової системи на евакуацію з шлунка в різні дні істотно коливався. Водночас є підстави вважати, що патологічне пригнічення моторної функції травного тракту часто може бути наслідком підвищення рівня тонічної імпульсації в симпатичній нервовій системі [5, 10]. В зв'язку з цим ізобарин можна розглядати в подібних випадках як перспективний засіб для нормалізації евакуаторної функції травного тракту.

Дані про значну тривалість дії одноразово введеної дози ізобарину узгоджуються з відомостями інших авторів про вплив цього лікарського засобу на кров'яний тиск [13, 17]. Як відомо, гуанетидин при введенні не відразу виявляє властивості симпатолітика. Спочатку він навіть стимулює виведення з депо катехоламінів і діє подібно гангліо-

блокатору [13, 17]. Обидва ці ефекти повинні сприяти не підсиленню, а пригніченню рухливої активності травного тракту, що ми й спостерігали в попередньому дослідженні [7]. Очевидно, ці реакції є причиною того, що в день введення ізобарину за сумарним ефектом ми часто не спостерігали прискорення евакуації з шлунка або, більш того — вона уповільнювалась, хоч наприкінці експерименту швидкість випорожнення шлунка могла перевищувати фонову.

Значної уваги заслуговує встановлений у даному дослідженні факт значного збільшення під впливом ін'єкції ізобарину об'єму хімусу, що проходить через проксимальну частину дванадцятипалої кишки. Застосована нами методика не дає можливості однозначно висловитись про механізм даного явища. Збільшення об'єму хімусу могло статись за рахунок підсилення секреторної функції шлунка, підшлункової залози або обох цих органів разом. В цьому відношенні бажані далші аналітичні дослідження.

І, нарешті, гальмівний вплив відносно великих доз ізобарину на евакуаторну функцію шлунка, мабуть, пов'язаний з їх загальною токсичною дією. Характерно, що у тварин, яким вводили великі дози ізобарину, ми інколи спостерігали значне підсилення евакуації з шлунка на четвертий-п'ятий день після ін'єкції препарату. Можливо, що до цього часу певна частина ізобарину була уже метаболізована або виведена з організму, і та кількість його, що залишилась, ставала адекватною для виявлення підсилюючого ефекту на моторику шлунка.

Висновки

1. Підшкірна ін'єкція собакам симпатолітика ізобарину в дозах 1,5—2,5 мг/кг викликає посилення евакуаторної функції шлунка і збільшення об'єму хімусу, що проходить через початкову частину дванадцятипалої кишки. Максимального значення ці ефекти досягають на другий день після введення препарату.

2. Ізобарин в дозах 4,2—5 мг/кг у перші два-три дні після введення викликав пригнічення швидкості випорожнення шлунка і зменшення об'єму хімусу, що проходить через початкову частину дванадцятипалої кишки.

Література

1. Балтайтис Ю. В., Беґека А. Д., Гринберг А. А., Гройсман С. Д., Губкин В. А.— В сб.: Всес. конфер. по физиол. вегетат. нервн. сист., Ереван, 1971, 22.
2. Балтайтис Ю. В., Пархоменко В. Н., Гройсман С. Д., Декуш П. Г.— В кн.: Хирургия органов пищевар., Киев, 1973, 3, 21.
3. Белоусов А. С., Малкиман И. И., Сорин А. М.— Вестник АМН, 1964, 2, 71.
4. Вотчал Б. Е.— Клинич. фармакол., М., 1965, 114.
5. Гальперин Ю. М.— Механизмы наруш. моторной деят. тонкой кишки при динамич. непроходим., Автореф. дисс., М., 1964.
6. Гройсман С. Д., Беґека А. Д.— Физиол. журн. СССР, 1972, 58, 10, 1596.
7. Гройсман С. Д., Беґека А. Д., Губкин В. А.— В сб.: Диагност., клин. и леч. забол. желудка, Пермь, 1972, 78.
8. Думин Е. А.— В сб.: Тез. докл. II укр. конфер. по физиол., патол. и морфол. пищевар., Одесса, 1948, 37.
9. Машковский М. Д.— Лекарственные средства, М., 1967, I.
10. Циммерман Я. С., Черникова З. В., Циммерман И. Я.— В сб.: Диагност. клин. и леч. забол. желудка, Пермь, 1972, 85.
11. Cass R., Spriggs T.— Brit. J. Pharmacol., 1961, 17, 442.
12. Serqua S.— J. Physiol., 1935, 84, 232.
13. Goodman L., Gilman A.— The pharmacol. basis of therapenifics. N. Y.— London — Toronto, 1968, 565.
14. Gray D.— Statistics for Med. Stud., Hong Kong univ. Press, 1961.
15. Hunt J.— Physiol. Rev., 1959, 39, 491.

16. Koennecke W., Meger N.—Mitteil a. d. Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie, 1922, 35, 297.
17. Maxwell R., Plummer A., Schneider F., Povalski H., Daniel A.—J. Pharmacol. a. Exper., therap., 1960, 128, 1, 22.
18. Mopin G., Kofman T. et al.—C. r. soc. biol., med., 1937, 124, 190.

Надійшла до редакції
29.X 1974 р.

INFLUENCE OF DIFFERENT DOSES OF SYMPATHOLYTIC IZOBARIN ON EVACUATING FUNCTION OF STOMACH

A. D. Begeka, S. D. Groisman

Institute of Physiology, State University, Kiev

Summary

The evacuating function of the stomach was investigated in dogs by the method of plural drainage of the fistula in the proximal duodenum. The balls with a diameter of 1-2 mm made of special food rubber were used as a substance of comparison. The experiments on 5 dogs showed that the subcutaneous injection of izobarin accelerated the stomach evacuation. The maximal effect (a 11.7-16.7%) shortening of evacuation time was observed on the second day after the injection of izobarin in a dose of 1.5—2.5 mg/kg. In the very first day izobarin delayed slightly the stomach evacuation. The volume of chymus passing through the proximal duodenum increased simultaneously with the acceleration of the stomach evacuation. The large doses of izobarin (4.2-5 mg/kg) decreased these indexes.