

13. *Неруш П. А.* Влияние эфирного наркоза на энергообмен мозга собак в онтогенезе.— Соврем. вопр. клинич. и теоретич. медицины. 33 итоговая научн. конф. Днепропетровского мед. ин-та. Днепропетровск, 1972, с. 169—170.
14. *Arduini A., Arduini M.* Effects of drugs and metabolic alteration on the brain stem arousal mechanism.— J. Pharm. and Expt. Therap, 1954, **110**, p. 76—85.
15. *Fahn S., Cote L. J.* Regional distribution of sodium-potassium activated adenosine triphosphatase in the brain of the rhesus monkey.— J. Neurochemistry, 1968, **15**, p. 433—436.
16. *Fiske C. H., Subbarow Y.* The colorimetric determination of phosphorus.— J. Biol. chem., 1925, **66**, p. 375—400.
17. *French J. D., Verzeano M. D., Magoun H. W.* Neural basis of anesthetic state.— A. M. A. Arch. Neurol., Pcs., 1953, **69**, p. 519—522.
18. *Harmony T., Holgren R., Urbay C.* Na⁺ K⁺ ATPase distribution on the brain of the rabbit.— Brain Res., 1967, **42**, N 5, p. 109—111.
19. *Jerry D., Levitt B.* The effects of halothane and enflurane on rat brain synaptosomal sodium—potassium—activated adenosine triphosphatase.— Anesthesiology, 1975, **42**, N 3, p. 267—274.
20. *Lowry O. H., Posebrough N. J., Farr A. L., Randall R. L.* Protein measurement with the Folinphenol reagent.— J. Biol. Chem., 1951, **193**, p. 265—276.

Кафедра фармакологии
Днепропетровского медицинского института

Поступила в редакцию
13.VII 1978 г.

УДК 612.323.5:612.327

В. И. Малюк, С. Д. Гройсман, Л. М. Киреева

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА НАТРИЯ НА МОТОРНУЮ И СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

Янтарная кислота является звеном в цикле трикарбоновых кислот Кребса, обеспечивающем энергетические нужды организма. Будучи естественным легко окисляющимся, нетоксичным метаболитом, сукцинат натрия, по [1, 2] ослабляет отрицательные последствия воздействия на организм ряда токсических веществ (барбитураты, ряд тератогенов), рентгеновского облучения, стрессорных состояний, т. е. обладает свойствами неспецифического адаптогена. Это делает перспективным использование сукцината натрия в клинике для устранения побочного действия лекарственных средств и для стимуляции реконвалесценции у инфекционных больных. Поскольку побочные эффекты лекарственных средств очень часто проявляются в виде нарушения функций пищеварительной системы, представляет интерес выяснить, как влияет сукцинат натрия на желудочно-кишечный тракт. В условиях хронического эксперимента этот вопрос не изучался. В опытах *in vitro* на лягушках [3] и *in situ* на кроликах [4] было показано, что сукцинат натрия восстанавливает способность предварительно истощенной слизистой оболочки желудка вновь секретировать HCl.

Методика исследований

Исследования проводили на собаках с фистулами желудка по Басову—Павлову и с фистулами двенадцатиперстной кишки по Якубовичу. Изучали влияние введения в желудок 10 мл 7,5, 15, и 30% раствора сукцината натрия на секреторную и моторную функции желудка. Было проведено 40 исследований секреторной функции и 40 исследований моторной функции желудка.

При исследовании секреторной функции желудка у собак натошак промывали желудок теплой водой и спустя 20—30 мин собирали четыре порции желудочного содержимого с интервалом 15 мин. Затем в желудок вводили сукцинат натрия и, выждав 15—20 мин, снова начинали забор желудочного содержимого каждые 15 мин. До забора первой порции раствор сукцината натрия эвакуировался из желудка. Это было видно из того, что при открывании желудочной фистулы желудочное содержимое не выплескивалось, а выходило постепенно. Кроме того, pH сукцината натрия нейтрально, а pH первого и последующих заборов желудочного содержимого не превышало 1,5—2,0. Определяли объем каждой порции желудочного содержимого. Дебит свободной соляной кислоты рассчитывали на основании результатов титрования желудочного сока 0,1 н. едким натром до pH 7. Кроме того, сукцинат натрия вводили внутривенно и внутрикишечно из расчета 200 мг/кг.

Моторику желудка регистрировали баллоно-графическим методом. Объем воздуха, вводимого в желудочный баллон, составлял 3 мл. Давление, создаваемое в баллоне, через систему соединительных трубок подавалось к электрическому преобразователю, смонтированному на основе использования константовых тензодатчиков. Запись электрического сигнала осуществляли на самопишущем потенциометре ЭКС-5. Опыты начинались утром, когда собаки были натощак. После скармливания собакам 140 г тощего вареного говяжьего мяса (стандартный завтрак) в течение 1 ч регистрировали сокращения желудка. Затем собакам в желудок вводили раствор сукцината натрия и запись сокращений продолжали еще 2 ч. Для оценки интенсивности сократительной активности желудка определяли амплитудный индекс моторики. С этой целью в трех 5 мин участках записи моторики желудка до введения сукцината, а также спустя 30 и 40 мин после его введения определяли суммарную амплитуду сокращений.

В последней серии опытов определяли влияние хронического введения сукцината натрия на слизистую оболочку собак и крыс. После ежедневного в течение 60 дней введения собакам сукцината натрия в дозе 200 мг/кг через фистулу щипцами от дыхательного бронхоскопа брали биоптические пробы слизистой оболочки желудка. Крысам в течение 20 дней вводили сукцинат натрия в виде 15% раствора в желудок также из расчета 200 мг/кг. Затем крыс умерщвляли и извлекали желудок, который подвергался микроскопическому исследованию (окраска гематоксилин-эозином и муцикармином).

Результаты исследований

Сукцинат натрия, введенный в желудок, вызывал выделение в течение получаса $10,4 \pm 2,1$ мл желудочного сока с дебитом соляной кислоты $21,9 \pm 10,72$ мэкв; удвоение дозы сукцината натрия приводило к увеличению в 2,5 раза количества выделявшегося желудочного сока и в 3 раза — дебита соляной кислоты. Следовательно, увеличилась не только интенсивность желудочной секреции, но и кислотность желудочного сока. Последующее удвоение дозы вводимого сукцината натрия практически не отразилось

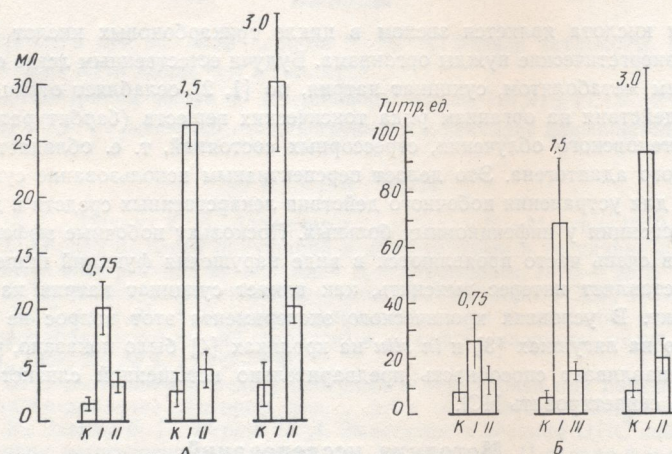


Рис. 1. Количество (А) и кислотность (Б) желудочного сока в зависимости от различных доз сукцината натрия.
I — 1 ч опыта, II — 2 ч опыта, К — контроль.

на количестве выделявшегося желудочного сока ($26,5 \pm 1,37$ и $28,0 \pm 6,16$ мл; $p < 0,05$), но существенно, на 1/3, повысило его кислотность (рис. 1). Длительность секреторной реакции, вызванной сукцинатом натрия, невелика. Уже в течение следующего получаса после первых двух 15 мин заборов интенсивность желудочной секреции возвращалась к исходному уровню. Дебит секреции кислоты в течение первого получаса после введения максимальной дозы сукцината натрия соответствует (с учетом веса собак) 2/3 секреторной реакции в период максимального отделения желудочного сока на стандартную дозу инсулина (0,2 ед/кг) и 1/3 — на стандартную дозу гистамина.

Вливание раствора сукцината в тонкую кишку или его внутривенное введение не сказывалось на секреторной активности желудка.

Сукцинат натрия оказывал также выраженное стимулирующее влияние на пищевую моторику желудка. Это видно как по кимограмме сократительной активности желудка (рис. 2, а), так и по результатам определения амплитудного индекса до и после введения сукцината натрия в желудок (рис. 3). По ряду существенных признаков фармакокинетика эффектов сукцината натрия на моторику отличалась от его действия на желудочную секрецию. Во-первых, выраженность экситомоторного эффекта сукцината натрия прогрессивно повышалась по мере увеличения его дозы. По сравнению с исходным фоном, 7,5, 15 и 30% растворы вызывали увеличение амплитудного индекса на 40,

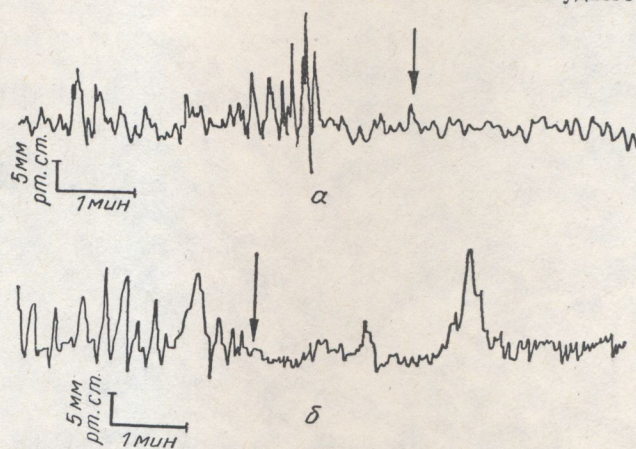


Рис. 2. Кимограмма сократительной активности (а) и «кислая» моторика на фоне периодической деятельности (б) желудка собак при введении сукцината натрия. Стрелкой показано введение сукцината натрия. Движение ленты — справа — налево.

80 и 240%. Во-вторых, при введении 15 и 30% растворов сукцината натрия статистически достоверное усиление моторики желудка проявлялось не только в течение первого, но в течение второго часа после введения. Вливание сукцината натрия в желудок натошак обычно устраняло его периодическую активность, вместо которой развивалась так называемая «кислая» моторика, напоминающая пищевую (рис. 2, б).

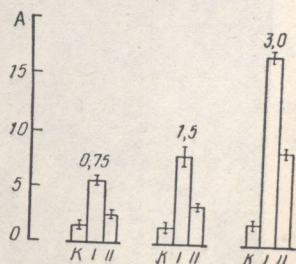


Рис. 3. Изменение амплитудного индекса до и после введения различных доз сукцината натрия. Условные обозначения см. рис. 1.

Внутривенное введение сукцината натрия не стимулировало моторику желудка. Выявленные экситомоторные и экситосекреторные эффекты сукцината натрия при его местном воздействии на слизистую оболочку желудка и отсутствие эффекта при внутривенном введении побудили нас провести серию гистологических исследований слизистой оболочки желудка, подвергавшейся многократному воздействию сукцината натрия, с тем, чтобы проверить, не вызывает ли раздражающее действие препарата патологических изменений в слизистой оболочке.

У собак, которым в течение 2 мес натошак ежедневно вводили в желудок 7,5, 15 и 30% раствор сукцината натрия, не выявлено существенных изменений в морфологии слизистой оболочки желудка. Во всех препаратах отмечалась выраженная секреторная активность железистого эпителия. Слизь в виде гомогенных масс определялась внутри-

и внеклеточно над слизистой оболочкой желудка (рис. 4, а). Аналогичные изменения обнаружены при исследовании патогистологических препаратов слизистой оболочки желудка крыс, которым также в течение 2 мес вводили внутривентрикулярно 15% раствор сукцината натрия (рис. 4, б).



Рис. 4. Слизистая оболочка желудка под влиянием длительного приема сукцината натрия.

а: собаки обычного строения, умеренно выраженная секреция слизи определяется в виде гомогенных масс над слизистой оболочкой желудка. $\times 100$; б: крысы — представлена многослойным плоским эпителием. Местами обнаруживаются сосочковые разрастания эпителия. $\times 200$. Окраска гематоксилин-эозином.

Обсуждение результатов исследований

Анализ полученных данных позволяет заключить, что сукцинат натрия оказывает выраженное возбуждающее влияние на секреторную и моторную функции желудка, действуя непосредственно на его слизистую оболочку. Внутривенное и внутрикишечное введение препарата не вызывало аналогичных эффектов. Это может объясняться следующими причинами: 1) сукцинат натрия, вводимый в кишечник или парентерально, как легко окисляющийся субстрат не достигает слизистой оболочки желудка; 2) эффект сукцината натрия определяется не его энергетическим вкладом в обмен железистой и мышечной ткани желудка, а прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка.

В пользу последнего предположения говорит также быстрота стимулирующего эффекта препарата, вводимого в желудок, на его сократительную активность. Маловероятно, чтобы за 1—2 мин латентный период сукцинат натрия сумел бы протифундировать через слизистую и подслизистую оболочки желудка и оказать стимулирующее воздействие на мышечную оболочку.

Представленные в нашей работе данные трудно сопоставить с результатами исследований [3, 4], проведенных на участках слизистой оболочки желудка с предварительно истощенными энергетическими ресурсами, в условиях, которые исключают захват и окисление сукцината натрия другими тканями.

Способность сукцината натрия стимулировать секрецию и моторику желудка может представить интерес для клиницистов при гипосекреторных и гипомоторных синдромах различной этиологии. Преимуществом сукцината натрия перед другими лекарственными средствами, применяющимися для этой же цели (эзерин, урехолин, метоклопромид) является его безвредность, энтеральный прием; недостатком — относительная кратковременность эффекта.

Выводы

1. Внутрижелудочное введение сукцината натрия оказывает выраженное возбуждающее влияние на моторную и секреторную функции желудка, действуя непосредственно на его слизистую оболочку.
2. Внутривенное и внутрикишечное введение сукцината натрия аналогичных эффектов не вызывает.
3. Сукцинат натрия при длительном введении не вызывает существенных морфологических изменений в слизистой оболочке желудка.
4. Способность сукцината натрия стимулировать моторику и секрецию желудка может быть использована в клинике при гипомоторных и гипосекреторных синдромах различной этиологии.

Литература

1. Кондрашова М. Н. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физического состояния янтарной кислоты. — В кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушино, 1975, с. 8—30.
2. Мамюк В. И., Рушак В. А., Полнер Р. А., Шенкер Ф. И. Янтарнокислый натрий в комплексной терапии детей и подростков с различными видами легочной патологии. — В кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушино, 1975, с. 74—77.
3. Покровский А. А., Гаппаров М. М., Левин Л. Г., Доронин П. П. Участие дыхательной цепи митохондрий в процессе секреции соляной кислоты в слизистой оболочке желудка. — В кн.: Митохондрии. М., 1974, с. 119—123.
4. Путилин Н. И., Кузнецова О. А. Влияние янтарной кислоты на процессы восстановления в слизистой оболочке желудка кролика. — В кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушино, 1975, с. 32—36.

Киевский институт туберкулеза
и грудной хирургии

Поступила в редакцию
19.1 1979 г.