

УДК 616.33.002.44

С. Д. Гройсман, Т. Г. Каревина

О ВЛИЯНИИ АТРОПИНА И БЕНЗОГЕКСОНИЯ НА ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ СТРЕССОВ

До настоящего времени вопрос о влиянии атропина и бензогексония на стрессорные поражения слизистой оболочки желудка, несмотря на обширный экспериментальный материал, остается дискуссионным. Наряду с данными о предохраняющем действии атропина на возникновение стрессорных изъязвлений слизистой оболочки желудка [6—10], имеются сведения о том, что атропин, в отличие от бензогексония и адrenoблокаторов, неэффективен в защите слизистой оболочки желудка от стрессорных поражений [1—3]. Анализ результатов, полученных разными авторами при изучении действия атропина и бензогексония на стрессорные поражения слизистой оболочки желудка, предполагает, что противоречивость имеющихся данных до некоторой степени можно объяснить различными дозами препаратов, применявшимися этими авторами, и неодинаковыми стрессорными факторами, вызывавшими эти поражения. В связи с этим мы провели исследования по сопоставительному изучению защитного действия атропина и бензогексония на слизистую желудка при различных типах стрессорного воздействия.

Методика исследований

Исследования проведены на белых крысах обоего пола весом 100—150 г, которые на протяжении суток перед экспериментом были лишены пищи, но имели свободный доступ к воде. Стрессорное состояние у животных вызывали двумя методами: генерализованной электризацией и так называемым «социальным» стрессом. Сущность метода генерализованной электризации [4], состоит в том, что обездвиженных в специальном металлическом перфорированном патроне крыс в течение 3 ч подвергали действию прямоугольных импульсов тока от электростимулятора ИСЭ-01 (сила тока — 1 мА, напряжение — 10 в, частота — 60 имп/с). Один электрод соединялся с корпусом патрона, второй укреплялся на хвосте крысы, выведенном из патрона наружу. Второй метод был назван «социальным» стрессом и состоял в том, что голодных и обездвиженных в металлических перфорированных патронах с плексигласовыми донцами крыс помещали на 24 ч в клетки со свободно перемещающимися крысами, которые имели доступ к пище и воде.

После стрессорного воздействия крыс забивали, извлекали желудки и проводили макроскопическое обследование состояния слизистой оболочки желудка в проходящем свете с помощью специально сконструированного гастроскопа, который представляет собой ряд укрепленных на подставке стеклянных полусфер различного диаметра, внутри которых находятся электрические лампочки (напряжение 28 В; 2,8 Вт), получающие питание от трансформатора и выпрямителя, вмонтированных в эту же подставку. Извлеченный у крысы и тщательно промытый желудок натягивали на полусферу подходящего диаметра и, включив освещение, обследовали с помощью лупы и определяли наличие на поверхности слизистой оболочки язвенных и геморрагических поражений. Дифференциально оценивали четыре вида поражений желудка: 1) язвы — овальные или продолговатые полости, захватывающие слизистую и мышечную оболочки желудка, 2) эрозии — неглубокие продолговатые поражения различной длины в виде порезов или трещин, 3) массивные кровоизлияния овальной формы диаметром 2—3 мм и более, 4) точечные кровоизлияния диаметром до 1 мм.

В ходе эксперимента животным внутривенно за 20 мин до начала стрессорного воздействия вводили бензогексоний в дозе 10 мг/кг или атропин в дозах 1; 2,0;

2,5 и 5,0 мг/кг (однократно при генерализованной электризации и дважды, с интервалом 5 ч — при «социальном» стрессе). Учитывали количество язв, эрозий и кровоизлияний у каждого животного, а также определяли количество животных с пораженными желудками в контрольных опытах и в опытах с введением исследуемых препаратов. Полученные данные подвергались статистической обработке.

Результаты исследований и их обсуждение

Данные о влиянии атропина и бензогексония на стрессорные поражения слизистой оболочки желудка у крыс представлены в табл. 1 и 2. При анализе полученных результатов мы сопоставляли защитное действие атропина и бензогексония на поражения слизистой оболочки желудка, вызванные двумя типами стрессорных воздействий, и пришли к выводу, что оно в неодинаковой степени проявляется по отношению к язвам, эрозиям и сосудистым поражениям. Лучше всего слизистую оболочку предохраняют оба агониста от возникновения язв; далее по мере ослабления эффекта — от точечных кровоизлияний, эрозий и массивных кровоизлияний.

Если условно разделить все поражения слизистой оболочки желудка на два подтипа — эрозивные (язвы и эрозии) и васкулярные (массивные и точечные кровоизлияния), то окажется, что гораздо легче подвергаются защитному влиянию язвы, чем эрозии, и точечные кровоизлияния, чем массивные. Не исключено, что это связано с различиями в механизмах возникновения этих поражений. Если для возникновения язвы важную роль играет пептический фактор, то, по очень интересной гипотезе [5], часть или все эрозии развиваются вследствие нарушения межклеточных связей в слизистой оболочке под влиянием какого-то гуморального фактора. При этом открывается простор для пептического действия желудочного сока и дальнейшего ульцерогенеза. Природа гуморального фактора, вызывающего этот эффект, остается невыясненной. Возможно, он является одним из гормонов надпочечников и слабо подвергается воздействию нейротропных средств.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что не только бензогексоний, как это считают С. В. Аничков и его сотр. [1—3], но и атропин обладает выраженным защитным действием по отношению к стрессорным поражениям слизистой оболочки желудка, хотя их эффекты в определенной степени различаются. Атропин при обоих типах стрессорного воздействия на крыс лучше защищал слизистую оболочку от эрозивных поражений (10 % уменьшение при генерализованной электризации и уменьшение на 43,9 % при «социальном» стрессе по сравнению с отсутствием положительного эффекта бензогексония при генерализованной электризации и 15 % уменьшении при «социальном» стрессе). Бензогексоний надежнее защищал слизистую оболочку от васкулярных поражений и в особенности от точечных кровоизлияний. В последнем случае при генерализованной электризации защитное действие бензогексония было приблизительно в два, а при «социальном» стрессе — в четыре раза более сильным, чем у атропина. В целом при «социальном» стрессе лучше подвергались защитному воздействию язвенные и эрозивные поражения, а при генерализованной электризации — массивные и точечные кровоизлияния слизистой оболочки. Причина этого различия в значительной степени определяется механизмами действия мускаринового холиноблокатора атропина и никотинового холиноблокатора бензогексония. Если эффект атропина ограничивается главным образом блокадой М-холинорецепторов в органах-мишенях в результате чего угнетаются моторная и секреторная функции желудка, то бензогексоний, действуя на Н-холинорецепторы в ганглиях, кро-

ме блокады парасимпатического обеспечения тканей (менее эффективной, чем у атропина), вызывает их десимпатизацию. В этой связи становится понятным, почему бензогексоний в целом лучше, чем атропин, защищает слизистую оболочку от васкулярных поражений — регуляция кровотока обеспечивается главным образом симпатической нервной системой. С другой стороны, эрозивные поражения и язвы слизистой оболочки в большей степени связаны с гиперфункцией парасимпатической нервной системы, которая способствует выделению агрессивного желудочного сока. Более эффективная блокада парасимпатической нервной системы атропином, по сравнению с бензогексонием, лучше защищает желудок от эрозивных поражений.

Таблица 1

Влияние атропина и бензогексония (мг/кг) на пораженность слизистой оболочки желудка крыс при стрессорных воздействиях разного типа

Виды поражений	Количество ($M \pm m$) поражений на один желудок					
	Контроль	Атропин				Бензогексоний 10,0
		1,0	2,0	2,5	5,0	
«Социальный» стресс						
Язвы	$0,42 \pm 0,14$	$0,07 \pm 0,07$		0	0	$0,05 \pm 0,05$
Эрозии	$2,80 \pm 0,61$	$1,44 \pm 0,49$		$0,21 \pm 0,15$	$0,78 \pm 0,38$	$3,00 \pm 0,58$
Массивные кровоизлияния	$2,10 \pm 0,56$	$1,11 \pm 0,27$		$0,90 \pm 0,33$	$0,68 \pm 0,26$	$1,63 \pm 0,62$
Точечные кровоизлияния	$0,69 \pm 0,61$	$0,62 \pm 0,15$		$0,50 \pm 0,14$	$0,36 \pm 0,11$	$0,58 \pm 0,12$
Генерализованная электризация						
Язвы	$0,53 \pm 0,29$	$0,40 \pm 0,39$	$0,20 \pm 0,19$			0
Эрозии	$3,80 \pm 0,88$	$1,80 \pm 1,17$	$4,20 \pm 2,15$			$2,44 \pm 0,78$
Массивные кровоизлияния	$1,53 \pm 0,75$	$4,40 \pm 2,81$	$1,82 \pm 1,12$			$2,77 \pm 1,22$
Точечные кровоизлияния	$0,62 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,69$	$0,61 \pm 0,24$			$0,44 \pm 0,17$

Генерализованная электризация, несомненно, является более мощным стрессогенным фактором, чем размещение обездвиженных крыс в колонии свободно живущих животных. Превышение 3 ч длительности действия электрического раздражения приводило к гибели почти всех крыс. Надо полагать, что в этих условиях у крыс возникает максимальное напряжение симпатической нервной системы, которое вносит свой вклад в звездообразование. По-видимому, именно поэтому бензогексоний, который действует не только на парасимпатическую, но и на симпатическую нервную систему, лучше атропина защищает слизистую оболочку желудка при генерализованной электризации. Следовательно, при сопоставлении результатов экспериментальной терапии стрессорных язв с фармакотерапией язвенной болезни надо принимать во внимание силу стрессогенного фактора, чтобы не впасть в ошибку преувеличения роли антиязвенных средств, адресуемых парасимпатической или симпатической нервной системе.

Исследования влияния различных доз атропина на стрессорные поражения слизистой оболочки желудка показали, что максимальный эффект в предупреждении появления язвенных поражений слизистой обо-

лочки желудка под воздействием «социального» стресса оказывает атропин в дозе 2,5 мг/кг: ни у одного из животных не было обнаружено образование язв, а количество животных с эрозиями снизилось на 85 %. Действие этой же дозы атропина на геморрагические поражения было заметно слабее: число животных с массивными кровоизлияниями снизилось на 29 %, с точечными — на 45 %.

Таблица 2

Влияние атропина и бензогексония (мг/кг) на частоту (в %) возникновения поражений слизистой оболочки желудка при стрессорных воздействиях разного типа

Виды поражений	Конт- роль	Частота поражений желудка				Бензогек- соний 10,0
		Атропин				
		1,0	2,0	2,5	5,0	
«Социальный» стресс						
Язвы	40	7,4 (—82)		0 (—100)	0 (—100)	5,3 (—86,8)
Эрозии	92	51,8 (—44)		14,3 (—85)	42,1 (—54)	78,4 (—15)
Массивные кро- воизлияния	50	55,5 (+11)		35,7 (—29)	31,6 (—37)	31,6 (—36,8)
Точечные кро- воизлияния	90	66,6 (—26)		50 (—45)	37 (—50)	57,8 (—35,8)
Генерализованная электризация						
Язвы	33	14,3 (—57)	20 (—30)			0 (—100)
Эрозии	67	57,1 (—15)	100 (+49)			66,6 (—1,5)
Массивные кро- воизлияния	58,3	57,1 (—3)	60 (+3)			44,4 (—23,8)
Точечные кро- воизлияния	83,3	57,1 (—32)	60 (—72)			44,4 (—46,7)

Примечание. Цифры в скобках показывают изменения под влиянием атропина и бензогексония частоты поражений слизистой оболочки желудка в %, если принять данные контроля за 100 %.

Как показывают наши исследования, с увеличением дозы атропина эффективность его антиязвенного действия расчет только до определенного предела, а затем остается неизменной или даже понижается, как это четко видно на примере опытов с генерализованной электризацией. Это явление подчеркивает важность оптимальной дозировки антихолинергических лекарственных средств при лечении язвенной болезни.

Выводы

1. Атропин и бензогексоний обладают защитным действием от стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка, однако их эффективность по отношению к различным видам поражений различна. Наибольший защитный эффект атропин и бензогексоний оказывают по отношению к язвам; затем в порядке уменьшения эффекта следуют точечные кровоизлияния, эрозии и массивные кровоизлияния.

2. Поражения слизистой оболочки желудка, вызванные различными типами стрессорного воздействия, неодинаково поддаются защитному действию атропина и бензогексония: при генерализованной электризации более эффективен бензогексоний, при «социальном» стрессе — атропин. Эти различия, вероятно, можно объяснить различной вовле-

ченностью в развитие этих процессов симпатической и парасимпатической нервной системы.

3. При обоих типах стрессорного воздействия бензогексоний лучше защищает слизистую оболочку желудка от васкулярных поражений, атропин — от эрозивных.

4. Наблюдаемая динамика эффективности антиязвенного действия атропина (возрастание защитного эффекта препарата до определенного предела, по достижении которого увеличение дозы атропина не приводит к усилению его антиязвенного действия) указывает на существование оптимальной дозы препарата, что следует учитывать при назначении его больным, исходя из индивидуальной чувствительности людей к антихолинергическим лекарственным средствам.

S. D. Groisman, T. G. Karevina

ON THE ATROPINE AND BENZOHExONIUM INFLUENCE ON GASTRIC DAMAGES INDUCED BY DIFFERENT STRESSES IN RATS

Summary

The preventing effects of atropine and benzoHexonium on gastric mucosa damages induced by two types of stresses, general electrization and «social» stress were studied in experiments with rats. It is established that both preparations have antiulcerogenic effect on the stress-induced gastric mucosa damages, being the most effective in prevention of ulcer, then in the order of decreasing effects follow punctate haemorrhages, erosions and massive haemorrhages. BenzoHexonium is more effective in pervention of stress-induced vascular damages, atropine—of erosive damages. In general, benzoHexonium is more effective in prevention of stressinduced gastric damages, under the general electrization and atropine—under «social» stress. Optimal dose of atropine in prevention of gastric stress-induced lesions was determined.

Список литературы

1. Аничков С. В., Заводская И. С. Фармакотерапия язвенной болезни. Л.: Медицина, 1965. 186 с.
2. Аничков С. В., Заводская И. С., Морев Е. В., Веденеева З. И. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Л.: Медицина, 1969. 238 с.
3. Денисенко П. П. Ганглиолитики. Фармакология и клиническое применение. Л.: Медгиз, 1959. 119 с.
4. Забродин О. Н. Экспериментальные язвы желудка у крыс, вызванные электризацией имобилизированных крыс, и их фармакотерапия.—В кн.: Тез. докл. конф. мол. ученых Ин-та эксп. мед. АМН СССР, 23—25 марта 1964 г. Л., 1964, с. 83—85.
5. Чуич Н. А. Роль клеточных связей эпителия в образовании стрессорных язв слизистой желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Днепропетровск, 1974. 16 с.
6. Hanson H. M., Brodie M. M. Use of the restraint rat technique for study of the antiulcer of drugs.—J. Appl. Physiol., 1960, 15, N 1, p. 291—296.
7. Takagi K., Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer.—Jap. J. Pharmacol., 1968, 18, N 9, p. 1823—1828.
8. Takagi K., Okabe S. An experimental gastric ulcer of the rat produced with anticholinergic drugs under the stress.—Eur. J. Pharmacol., 1969, 9, N 9, p. 263—270.
9. Takagi K., Okabe S. Studies of the mechanisms involved in the production of stress and stress-atropine ulcers in rats.—Eur. J. Pharmacol., 1978, 10, N 3, p. 378—384.
10. Takagi K., Kasuya Y., Watanabe K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats.—Chem. Pharm. Bull. (Tokya), 1964, 12, N 2, p. 465—473.
11. Yano Shingo, Harada M. A method for the production of stress erosion in the mouse stomach and related pharmacological studies.—Jap. J. Pharmacol., 1973, 23, N 1, p. 57—64.