

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейник Д. Я., Писарев В. М. Антигеннеспецифическая супрессия формирования иммунологической памяти к чужеродным эритроцитам // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— 96, № 11.— С. 70—71.
2. Богданова И. М., Сухих Г. Т., Малайцев В. В. Электрофоретическая подвижность клеток, опосредующих спонтанную противоопухолевую цитотоксичность у мыши // Иммунология.— 1982.— № 1.— С. 21—23.
3. Борисов В. А., Фролов А. Ф. Неспецифический характер подавления антителообразования вирулентными шигеллами Зонне // Микробиол. журн.— 1982.— 44, № 1.— С. 71—76.
4. Гюллинг Э. В., Самбур М. Б. Способ воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа *in vivo* // Физиол. журн.— 1981.— № 2.— С. 237—239.
5. Калинин А. Г., Луганская Е. Л., Пинегин Б. В. Некоторые свойства антигениндуцированных В-супрессоров // Иммунология.— 1984.— № 2.— С. 21—24.
6. Калинин А. Г., Луганская Е. Л., Пинегин Б. В. Влияние антигенспецифических В-супрессоров на развитие В-клеток памяти, специфичных к носителю Т-хелперов и антителообразующих клеток // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— 102, № 7.— С. 58—60.
7. Кульберг А. Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы.— М.: Медицина, 1975.— 200 с.
8. Писарев В. М., Стукалов С. В., Певницкий Л. А. Свойства антигенспецифического супрессорного фактора иммунных клеток селезенки // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 90, № 11.— С. 586—588.
9. Avrameas S., Ternynck T. The cross-linking of proteins with glutaraldehyde and its use for the preparation of immunoadsorbents // Immunochemistry.— 1969.— 6, N 1.— P. 53—66.

Киев. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии
и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 22.03.88

УДК 612.3+612.4

С. Д. Гройсман, А. А. Фишер, В. И. Гельвих,
С. И. Швыдченко, О. А. Шевченко, С. В. Казакова

Сравнительный анализ эффекта клофелина на секреторную функцию желудка у человека и собаки

Роль симпатической нервной системы и катехоламинов в регуляции секреции, моторики и трофики желудка в эксперименте и клинике изучена недостаточно, полученные данные во многом противоречивы [10, 11, 12, 13, 15]. Показано [9, 13, 15], что торможение многих функций желудка и кишечника осуществляется посредством активации α_2 -адренорецепторов. Данная концепция основана главным образом на эффекте клофелина как агонисте преимущественно α_2 -рецепторов. Клофелин, стимулируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы в центральной нервной системе, блокирует высвобождение из нейронов норадреналина, что в свою очередь обуславливает брадикардию, снижение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления [1, 2, 6]. В связи с этим возникает вопрос: «Не приводит ли вызываемое клофелином выключение центрального симпатического влияния к доминированию парасимпатической активности, одним из последствий которой может быть усиление секреторной функции желудка?». Вместе с тем, Гребнев [3], Шептулин [8] рекомендуют этот препарат для лечения больных с сочетанием у них язвенной и гипертонической болезней. Данные, полученные за последнее десятилетие, указывают на наличие периферических постсинаптических α_2 -адренорецепторов, в частности α_2 -адренорецепторов органов желудочно-кишечного тракта [1, 6, 12]. Поэтому выяснение влияния клофелина на секреторную функцию желудка интересно в теоретическом (роль и характер центральной и перифериче-

ской α_2 -адренергической регуляции секреторной функции) и практическом (выработка дифференцированных показаний к применению препарата) планах.

Целью наших исследований было изучение влияния клофелина на секреторную функцию желудка человека и собаки при сравнительно сходных методических подходах.

Методика

Исследование секреторной функции желудка у собак. Хронический эксперимент проведен на шести беспородных собаках массой 16—20 кг с фистулами фундального отдела желудка, предварительно голодавших в течение 16—18 ч, при щелочной реакции содержимого желудка. Секреторную функцию желудка стимулировали подкожным введением инсулина (0,2 ед/кг), пентагастрина (0,06 мг/кг), карбахолина (0,005 мг/кг), гистамина (0,06 мг/кг). Одновременно с введением стимулятора подкожно вводили и клофелин (0,02 мг/кг).

В каждой пробе желудочного сока, полученной за 30 мин секреции, определяли объем сока простым замером (мл), кислотность электротитриметрически (ммоль/л), концентрацию пепсина по Hunt [14] (мг/л). Затем рассчитывали значения объема, а также дебита кислоты и пепсина, выделившихся за весь опыт (4,0 ч — для инсулиновой секреции и 1,5 ч — для остальных исследуемых видов секреции).

Исследование секреторной функции желудка у человека. В клинике на добровольных началах обследованы 20 практически здоровых человека в возрасте от 16 до 59 лет. Секреторную функцию желудка изучали утром натощак после ночного голодания. В течение 5—10 мин удаляли остаточное содержимое желудка, проводили пробу на правильность расположения зонда и полноту аспирации желудочного содержимого. Пробы желудочного сока собирали порциями через каждые 15 мин постоянной ручной аспирацией. После одночасового изучения базальной секреции внутривенно медленно (за 7—10 мин) вводили клофелин (0,002 мг/кг) и в течение 2 ч продолжали исследование. Для изучения влияния клофелина на секреторную функцию желудка, стимулированную гистамином или инсулиновой гипогликемией, проводили две серии исследования, интервал между которыми составлял 2—4 сут: 1-я — фоновое исследование, в котором оценивали секреторную реакцию желудка на стимуляцию гистамином или инсулином, 2-я — экспериментальное исследование, в котором перед соответствующим введением стимулятора секреторной функции внутривенно вливали клофелин (такую же дозу). Во всех исследованиях гистамин вводили подкожно по 0,009 мг/кг (субмаксимальная доза) и по 0,024 мг/кг (максимальная доза). После каждой дозы гистамина секреторную реакцию наблюдали в течение 1 ч. Инсулин вводили внутривенно по 0,2 ед/кг (общепринятая доза) и продолжали исследование в течение 2 ч.

В каждой 15-минутной порции сока определяли его объем (мл), кислотность (ммоль/л), концентрацию пепсина (мг/л) по Пятницкому [5]. Затем рассчитывали скорость выработки сока (мл/ч), скорость выработки кислоты (ВК, ммоль/ч) и скорость выработки пепсина (ВП, мг/ч). Кроме того у людей до и после введения одного клофелина или клофелина на фоне инсулина определяли по Хагедорну и Йенсену [7] концентрацию глюкозы в крови.

Результаты обеих серий исследования статистически обрабатывали с использованием метода прямых разностей и критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследование секреторной функции желудка у собак. Ввиду того, что у собак нет базальной секреции желудочного сока (это делает собаку удобной моделью для изучения возбуждающих секреторную функцию желудка эффектов), исследование начиналось с проверки гипотезы о возможном сдвиге под влиянием клофелина равновесия в сторону превышения тонуса парасимпатической нервной системы над тонусом симпатической, т. е. с изучения стимулирующего влияния клофелина на секреторную функцию желудка у собак.

В результате проведенных экспериментов установлено, что подкожное введение клофелина (0,02 мг/кг) без стимулятора секреции не изменяет секреторной активности желудка. Введение клофелина на

фоне секреции, вызванной инсулином, угнетает исследуемые показатели желудочного сока: объем сока — на 49 %, дебит кислоты — на 54,1 %, дебит пепсина — на 62,3 % (табл. 1). Клофелин в указанной дозе не оказывает статистически достоверного влияния на секреторную функцию желудка собак, стимулированную пентагастрином, карбахолином и гистамином (см. табл. 1).

Исследование секреторной функции желудка у человека. Результаты проведенного исследования показали, что клофелин обладает выраженным ингибирующим влиянием на базальную и стимулированную гистамином или инсулином секрецию желудка (табл. 2).

Базальная секреция. Уже в первые 15 мин после введения клофелина достоверно снижаются общий объем желудочного секрета и выработка всех его ингредиентов. Эффект достигает максимума к 45—60-й минуте и удерживается не менее 2 ч. В среднем общий объем сока (за 2-й час) снизился на 53 %, ВК — на 59 %, ВП — на 62 %.

Гистаминовая секреция. Клофелин оказывал также угнетающее влияние на секрецию, вызванную субмаксимальной и максимальной дозами гистамина. Если введение клофелина предваряло субмаксимальную стимуляцию, общий объем сока был ниже на 35 %, ВК — на 36 %, ВП — на 29 %. При воздействии клофелином на фоне максимальной стимуляции общий объем секреции падал на 28 %, ВК — на 29 %, ВП не изменялась.

Инсулиновая секреция. Клофелин особенно сильно подавлял влияние вагуса на секреторную функцию желудка. Общий объем сока уменьшался на 44 %, ВК — на 51 %, ВП — на 73 %. Важно отметить,

Таблица 1. Влияние клофелина (подкожно 0,02 мг/кг) на показатели секреторной функции желудка у собак

Вариант опыта	Число опытов	Объем сока, мл	Дебит кислоты, ммоль/опыт	Дебит пепсина, мг/опыт
Инсулин	19	122,4±12,25	15,03±1,72	29,15±3,65
Инсулин и клофелин	10	64,2±9,75*	6,90±1,30*	10,78±2,0*
Пентагастрин	31	75,5±5,1	9,4±0,91	7,69±1,02
Пентагастрин и клофелин	18	86,5±10,3	8,33±1,50	6,66±1,12
Карбахолин	18	60,8±7,0	4,58±0,84	8,67±1,09
Карбахолин и клофелин	12	50,0±7,15	4,98±0,35	6,7±1,55
Гистамин	11	114,7±47,8	11,86±1,14	7,07±1,78
Гистамин и клофелин	13	103,6±10,8	11,95±1,34	6,49±1,54

* P<0,05.

Таблица 2. Влияние клофелина (внутривенно 0,002 мг/кг) на показатели секреторной функции желудка у человека

Вариант опыта	Число опытов	Объем сока, мл	Скорость выработки	
			кислоты, ммоль/ч	пепсина, мг/ч
Базальная секреция	20	70,5±14,8	5,44±0,88	18,2±2,9
Базальная секреция и клофелин	20	33,1±7,3*	2,21±0,30*	7,0±2,3*
Гистамин (субмаксимальная доза)	20	130,7±26,8	13,09±2,84	35,1±8,0
Гистамин и клофелин	20	85,5±7,9*	8,42±1,23*	26,4±5,1*
Гистамин (максимальная доза)	20	195,2±18,2	23,42±2,61	50,5±7,1
Гистамин и клофелин	20	142,0±19,1*	16,06±2,15*	40,0±12,1
Инсулин	7	173,2±12,8	15,50±1,97	94,0±7,1
Инсулин и клофелин	7	96,4±11,7*	7,60±1,83*	25,5±4,9*

* P<0,05.

что клофелин более чем на 1/4 уменьшал инсулиновую гипогликемию ($2,66 \text{ ммоль/л} \pm 0,21 \text{ ммоль/л}$ при действии одного инсулина и $3,34 \text{ ммоль/л} \pm 0,14 \text{ ммоль/л}$ при совместном введении клофелина и инсулина), тогда как введение в организм одного клофелина не изменяло уровня гликемии.

Проведенные исследования показали, что клофелин не обладает возбуждающим влиянием на секреторную функцию желудка за счет ослабления тонуса симпатического и соответственно повышения тонуса парасимпатического отделов нервной системы. Напротив, его действие проявляется в выраженном угнетении инсулиновой секреции у собаки и человека и торможении базальной и гистаминовой секреции у человека. У собаки клофелин на гистаминовую и пентагастриновую секрецию не влияет. В связи с изложенным выше нам предстоит проанализировать, во-первых, механизмы угнетающего действия клофелина на инсулиновую секрецию и, во-вторых, причину различия его действия на гистаминовую секрецию у собаки и человека.

По поводу механизма угнетающего влияния клофелина на инсулиновую секрецию можно высказать два предположения. Первое. Учитывая, что инсулин вызывает секрецию в результате активации (с помощью возникающей под его действием гипогликемии) глюкосенситивной зоны гипоталамуса и соответствующей передачи возбуждающих влияний (через систему блуждающих нервов), способность клофелина понижать гипогликемию, естественно, должна угнетать инсулиновую секрецию. Обращает на себя внимание количественное сходство тормозящего эффекта клофелина на инсулиновую желудочную секрецию у собаки и человека: выработка кислоты у собаки уменьшается на 54 %, у человека — на 51 %. Второе. Дополнительно к гипогликемическому пути реализации эффекта клофелина не исключено, что он каким-то образом вмешивается в центральные механизмы активации системы блуждающих нервов. Во всяком случае, ранее один из соавторов этой работы показал [4], что блокада центральных α -адренорецепторов фентоламином ослабляет активацию инсулином секреторной функции желудка у собак. Как известно, клофелину приписывается способность пресинаптически тормозить выделение симпатического медиатора, что в итоге должно дать такой же эффект, как и эффект фентоламина.

По поводу видовых различий действия клофелина на стимулированную гистамином секреторную функцию желудка у человека и собаки можно сказать, что они связаны с наличием у человека (в отличие от собаки) базальной секреции. Природа этой секреции частично определяется нейрогенными факторами (о чем свидетельствует воздействие на секрецию ваготомии) и эффективно ослабляется клофелином. Есть некоторые основания для предположения, что секреция, стимулированная у человека гистамином, включает как компонент базальную секрецию. В таком случае, наблюдаемый эффект клофелина на секрецию, стимулированную гистамином, по-видимому, определяется угнетением той части секреторной реакции, которая определяется базальной секрецией. В пользу такого предположения свидетельствует количественное сопоставление эффектов клофелина на базальную и, вызванную гистамином секрецию. Если угнетающее действие клофелина на базальную секрецию составляет 60 % и на гистаминовую 36 %, то (по уменьшению абсолютной скорости выработки кислоты) это различие значительно меньше: 3,23 и 4,67 ммоль/ч. Кроме того, обращает на себя внимание сравнительно небольшое различие в угнетающем влиянии клофелина на секрецию, вызванную субмаксимальной и максимальной дозами гистамина (45,2 и 53,2 мл желудочного сока за исследование).

Следовательно, можно сделать вывод, что принципиальных различий действия клофелина на стимулированную гистамином секреторную функцию желудка у собаки и человека нет. Впрочем, это согласуется с общепринятыми представлениями о роли α_2 -рецепторов как преимущественно пресинаптического модулятора освобождения медиаторов. Кроме того, Soll и Toomey [16] в аналитических исследованиях не смогли

выявить на желудочных glanduloцитах α - и β -адренергических рецепторов. Естественно, что такие вещества, как гистамин и гастрин, непосредственно влияющие на желудочные glanduloциты, не должны быть подвержены характерному влиянию клофелина. Что же касается действия клофелина на базальную желудочную секрецию, то оно, вероятно, реализуется через его центральные влияния.

В целом проведенное исследование показало, что клофелин является перспективным лекарственным препаратом при лечении сочетания гипертонии и язвенной болезни. Применению клофелина при идиопатической язвенной болезни может мешать гипотония, вызываемая этим лекарственным средством у людей с нормальным кровяным давлением.

S. D. Groisman, A. A. Fisher, V. I. Gelvikh, S. I. Shvydchenko,
O. A. Shevchenko, S. V. Kazakova

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLOFELIN ACTION ON THE SECRETORY FUNCTION OF THE HUMAN AND DOG STOMACH

It is established that clofelin suppresses the human and dog insulin gastric secretion as well as human basal and histamine secretion. Clofelin has no effect on the secretory function of the dog stomach, stimulated by pentagastrin, carbachol histamine. It is supposed that clofelin-induced suppression of the human histamine gastric secretion takes place due to the inhibition of basal secretory component being a part of the common secretory effect on histamine. Clofelin may be promising drug in the treatment of patients with hypertension and duodenum ulcer.

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko
University, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов.— М.: Медицина, 1988.— 252 с.
2. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств.— М.: Медицина, 1978.— 272 с.
3. Гребнев А. Л., Большакова Т. Г., Шентулин А. А. Некоторые клинические аспекты сочетания язвенной и гипертонической болезни // Сов. медицина.— 1983.— № 10.— С. 12—18.
4. Гройсман С. Д., Губкин В. А. Центральное симпатическое звено возбуждающего действия инсулиновой гипогликемии на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта // Докл. АН УССР, сер. Б.— 1985.— № 5.— С. 74—78.
5. Пятницкий Н. М. Определение пепсина в желудочном соке // Лаб. дело.— 1965.— № 6.— С. 347—348.
6. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.— 340 с.
7. Хагедорн, Йенсен. Определение сахара в крови // Клиническая биохимия.— Минск: Беларусь, 1976.— С. 120—126.
8. Шентулин А. А. Особенности лечения больных с сочетанием язвенной и гипертонической болезни // Клин. медицина.— 1984.— № 9.— С. 61—65.
9. Bernarolini C., Facea M. D., Soldani L. The effect of L_2 -agonists and antagonists on gastric acid secretion // Arch. int. Pharmacodyn.— 1986.— 281.— P. 134—144.
10. Curwain B. P., Endersby K. Enhancement of pentagastrin-induced gastric acid secretion by clonidine in the conscious dog // Brit. J. Pharmacol.— 1974.— 50.— P. 431—434.
11. Daly M. J. Classification of adrenoreceptors and their effects on gastric acid secretion // Scand. J. Gastroenterol.— 1984.— 19, Suppl. 89.— P. 3—10.
12. Dijoseph F., Taylor A., William H. et al. α -receptors in the gastrointestinal system: a new therapeutic approach // Life Sci.— 1984.— 35, N 2.— P. 1031—1042.
13. Fanolriks L., Jonson C., Nylander O. Effects of splanchnic nerve stimulation and of clonidine on gastric and duodenal HCO_3 -secretion in the anaesthetized cat // Acta Physiol. Scand.— 1987.— 130.— P. 251—258.
14. Hunt J. N. Method for estimating peptic activity in gastric contents // Biochem. J.— 1948.— 42, N 1.— P. 104—109.
15. Giang Q. I., Sheldon R. J., Porreca F. Sites of clonidine action to inhibit gut propulsion in mice: demonstration of a central component // Gastroenterology.— 1989.— 95.— P. 1265—1271.
16. Soll A. N., Toomey M. α -adrenergic and prostanoid inhibition on canine fundic mucosal mast cells // Amer. J. Physiol.— 1989.— 256, N 4.— P. 727—732.

Науч.-исслед. ин-т физиологии
Киев, ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 26.01.90