

С. А. ЕРЕМЯН

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХЛОРТЕТРАЦИКЛИНА НА ВСАСЫВАНИЕ, ТОНУС И МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА

В нашем предыдущем сообщении* были приведены данные о влиянии хлортетрациклина (биомицина) на кишечное всасывание, тонус и моторику. Используя ту же методику, мы задались целью получить данные о механизме изменений этих функций кишечника при действии хлортетрациклина. В новых опытах хлортетрациклин применялся в умеренно действенной концентрации (1 мг/мл) в сочетании с применением фармакологических веществ известного механизма действия.

Из предыдущего сообщения известно, что действие хлортетрациклина в этой концентрации характеризуется уменьшением кишечного всасывания, усилением моторной функции и последующим умеренным снижением тонуса кишечной стенки.

Для испытания функции симпатической нервной системы применяли адреналин, парасимпатической системы — атропин и карбохолин, коры головного мозга — кофены и бромистый натрий, чувствительных нервных окончаний — новоканин, мышечных элементов кишечной стенки — хлористый барий и ретикулярной формации — амниазин. Литературные данные о характере влияния этих фармакологических анализаторов на функции кишечника в основном совпадают с результатами нашего испытания.

Как видно из рис. 1, угнетение парасимпатической иннервации атропином (0,005 под кожу) в начале опыта особенно не изменяет кишечного всасывания, но через 40—50 минут наблюдается некоторое его увеличение. Моторика заметно угнетается в первые 20—40 минут с последующим восстановлением ее активности. Особенно характерно действует атропин на тонус кишечной стенки, который падает более чем в 2 раза и сохраняется на этом уровне до конца опыта. Это видно как из крутого спуска кривой всасывания и параллельного увеличения емкости кишечной петли, так и из отсутствия элементов тонической деятельности в ее моторике.

Атропинизация животного предотвращает угнетающее влияние хлортетрациклина на кишечное всасывание и стимулирующее влияние на моторику. Вначале моторная активность даже несколько ослабевает, а затем появляются чередующиеся мощные и слабые сокращения. Причем ритмические сокращения бывают реже, чем в норме, но их амплитуда в некоторых случаях оказывается более выраженной. При совместном

* С. А. Еремян. Изв. сельхоз. наук МН и ЗСП АриССР. № 2, 1965 г.

действии атропина и хлортетрациклина тонус стенки кишечной петли падает еще больше и носит прогрессирующий характер.

Результаты данной серии опытов свидетельствуют об интимном участии парасимпатической иннервации в реализации действия хлортетрациклина на всасывательную и моторную функции кишечника. Это видно из того факта, что блокирование холинореактивных структур атропином препятствует действию хлортетрациклина на указанные функции кишечника. В основе же однообразного действия атропина и хлортетраци-

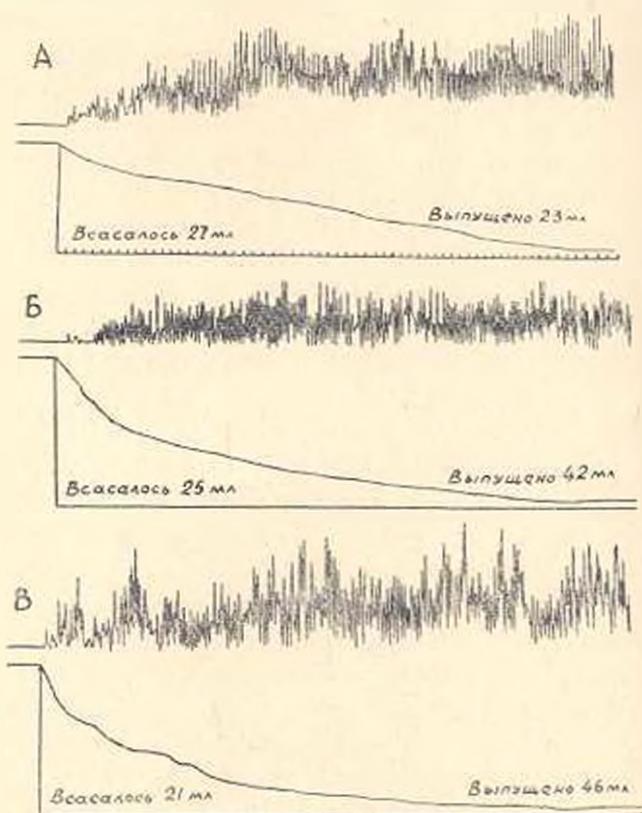


Рис. 1. Функции кишечника в норме (А), при действии атропина (Б) и хлортетрациклина на фоне атропинизации (В). (Верхняя зубчатая кривая — моторика, средняя нисходящая — всасывание и тонус, а нижняя горизонтальная линия — отметка времени (15 сек.). То же на остальных рисунках).

клина на тонус кишечной стенки, по-видимому, лежат различные механизмы. Иначе говоря, действие хлортетрациклина, помимо парасимпатической иннервации, реализуется с участием других механизмов. В пользу этого допущения говорит и тот факт, что атропинизация полностью не предотвращает действие хлортетрациклина на кишечное всасывание и моторику.

Данные, характеризующие изменения испытываемых функций кишечника при стимуляции парасимпатической нервной системы, представлены на рис. 2. Как видно из рисунка, карбохолин (0,0002 под кожу) приводит к резкому угнетению всасывания, вплоть до полного его прекращения. Первые признаки восстановления всасывательной функции отмечаются спустя 60—80 минут и возвращаются к исходному состоянию лишь через одни сутки. В первые 30 минут действия карбохолина наступает спазм кишечника, на фоне которого в дальнейшем отмечается че-

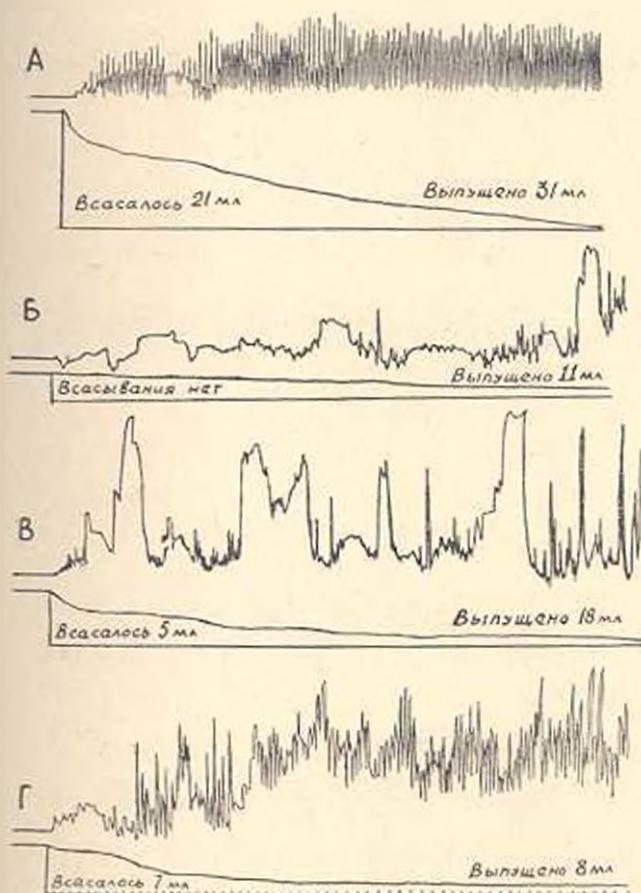


Рис. 2. Функции кишечника в норме (А), при действии карбохолина (Б и В) и хлортетрациклина на фоне возбуждения парасимпатической иннервации (Г).

редование мощных ритмических и тонических сокращений. Под влиянием карбохолина тонус кишечной стенки вначале резко повышается (в 3 раза), который, постепенно падая, не достигает до исходного состояния в течение исследуемого промежутка времени.

Применение хлортетрациклина на фоне действия карбохолина также приводит к торможению всасывания, но в меньшей степени, чем это имело место под влиянием лишь одного карбохолина. При этом

быстро наступает увеличение амплитуды ритмических и усиление тонических сокращений, но без карбохолинового спазма кишечника. Тонус кишечной стенки оказывается повышенным. После прекращения перфузии хлортетрациклина снова наступает спазм кишечника, т. е. проявляется действие карбохолина и на этом фоне отмечаются слабые ритмические сокращения, а тонус кишечной стенки, после кратковременного повышения, проявляет тенденцию к расслаблению.

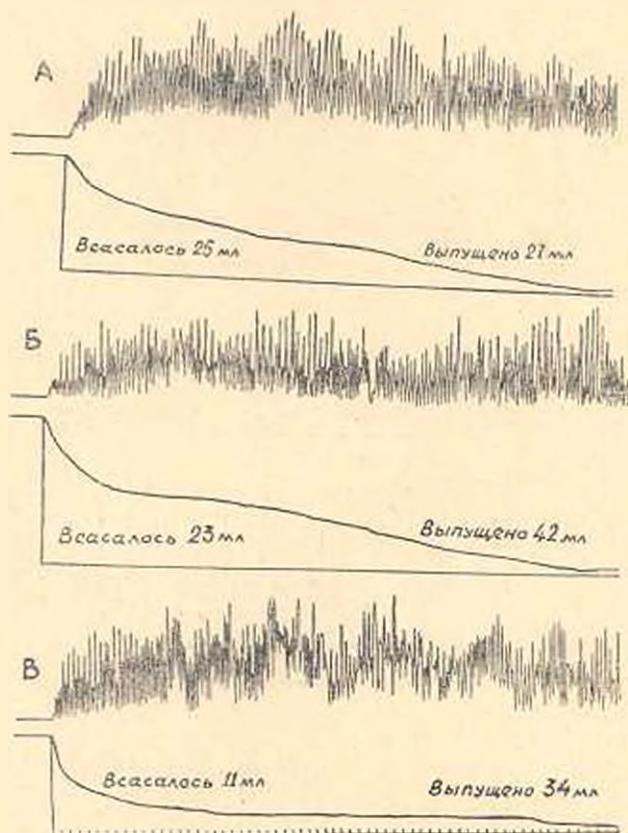


Рис. 3. Функции кишечника в норме (А), при действии адреналина (Б) и хлортетрациклина на фоне адреналинизми (В).

Из этих опытов видно, что действие карбохолина характеризуется появлением в кишечной петле прежде всего спазматического состояния и лишь несколько погодя на этом фоне вырисовываются мощные ритмические сокращения кишечника. Но что важно, карбохолиновый фон повышает моторную реактивность кишечной петли на действие хлортетрациклина, в результате чего эффект этого действия наступает быстрее и оказывается более выраженным.

Угнетение кишечного всасывания при действии хлортетрациклина после применения карбохолина оказывается слабее, чем при действии одного карбохолина. Получается такое впечатление, что хлортетраци-

клини частично снимает угнетающее действие карбохолина. Но такое допущение кажется маловероятным, ибо хлортетрациклин сам по себе оказывает угнетающее влияние на кишечное всасывание. Этот парадоксальный факт легко объяснить с позиции учения Введенского о *pepsinitis* и *ortimitis*.

Опыты с возбуждением адренореактивных систем организма (рис. 3) показали, что адреналин (0,6—1,0 мл 0,1% раствора, под кожу) сам по себе вызывает некоторое скоропроходящее торможение кишечного всасывания, урежение и уменьшение амплитуды ритмических сокращений и падение тонуса кишечной стенки.

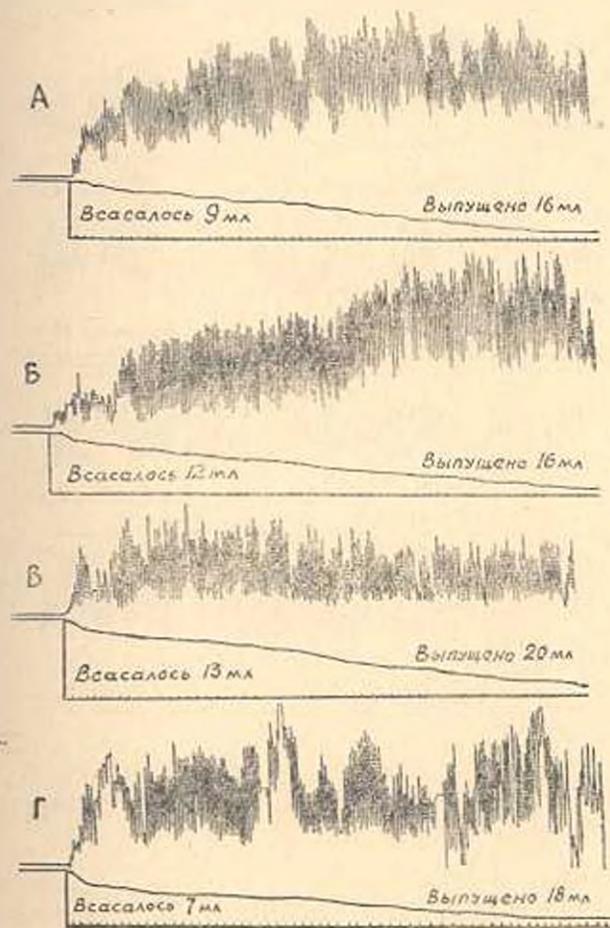


Рис. 4. Функции кишечника в норме (А и В), при действии кофеина (Б) и хлортетрациклина на фоне кофеинизации (Г).

Хлортетрациклин на фоне адреналинэмии вызывает более сильное и продолжительное торможение кишечного всасывания. Таким образом, в отношении кишечного всасывания наблюдается явление синергизма в совместном действии хлортетрациклина и адреналина. Но хлортетрациклин не только снимает угнетающее действие адреналина, но даже

усиливает моторику кишечника за счет увеличения амплитуды ритмических сокращений и появления слабых тонических волн. Наряду с этим, отмечается характерное для адреналина и хлортетрациклина падение тонуса кишечной стенки.

Как видно из трех испытанных функций, адреналин и хлортетрациклин в отдельности относительно действуют на кишечное всасывание и тонус кишечной петли, а при их совместном применении наблюдается явление синергизма. Однако на этом основании трудно говорить об идентичности механизма действия адреналина и хлортетрациклина. Очевидно, в данном случае имеет место не прямой синергизм. Это допущение под-

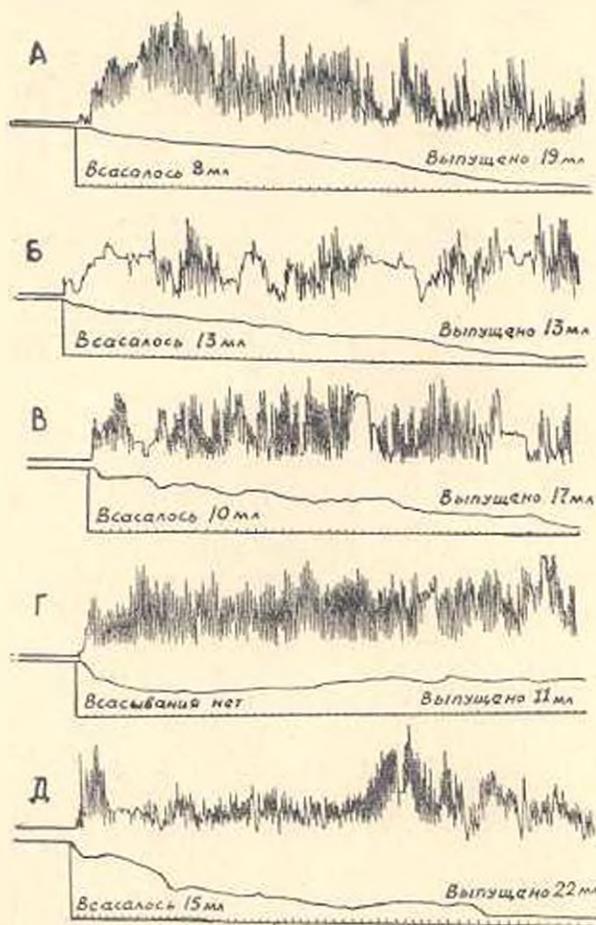


Рис. 5. Функции кишечника в норме (А и В), при действии бромистого натрия (Б) и хлортетрациклина на фоне бромирования (Г и Д).

крепляется наличием противоположного по характеру действия адреналина и хлортетрациклина на движения кишечной петли как при раздельном, так и совместном их применении. Кишечную моторику адреналин угнетает, а хлортетрациклин стимулирует. Сказанное отражает участие

симпатической иннервации в механизме влияния хлортетрациклина на функции кишечника.

Усиление возбудительных процессов коры головного мозга кофенном (0,2–0,3 под кожу), как видно из рис. 4, умеренно стимулирует кишечное всасывание и моторику, не изменяя тонус кишечной стенки. Хлортетрациклин на фоне действия кофеина вызывает кратковременное угнетение кишечного всасывания и повышает тонус, но более сильно активизирует моторную деятельность кишечника. После прекращения перфу-

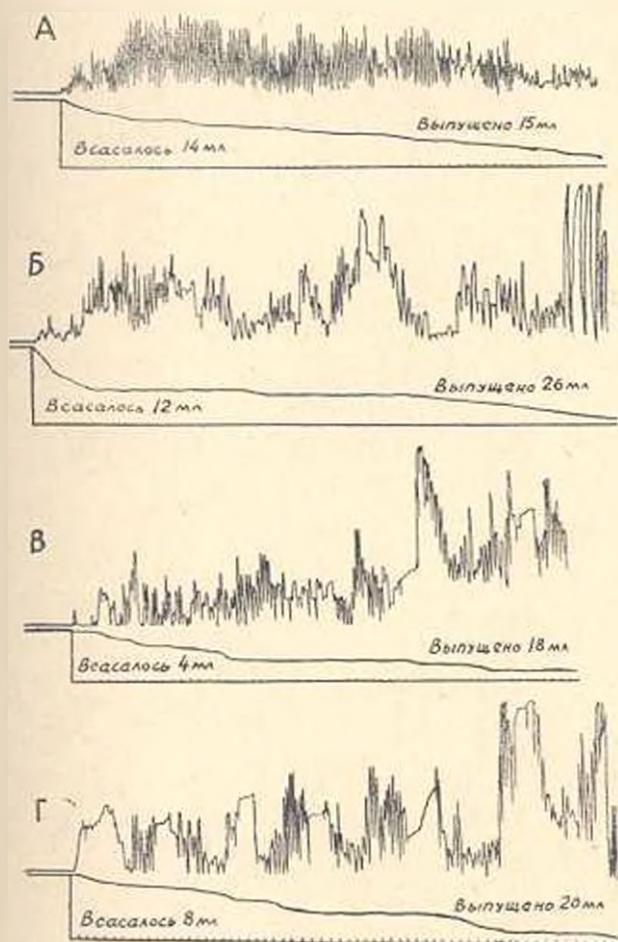


Рис. 6. Функции кишечника в норме (А), при действии хлористого бария (Б) и хлортетрациклина на фоне возбуждения гладкой мускулатуры кишечника (В и Г).

ции хлортетрациклина кишечное всасывание быстро возвращается в норму, тонус кишечной стенки бывает несколько пониженным, а моторная активность — повышенной.

Усиление тормозных процессов коры головного мозга бромистым натрием, введенным как внутрь (от 0,5 до 1,8 перед каждым опытом), так и внутривенно (100 мг/кг в виде 10% раствора перед опытом) в кон-

це опыта несколько стимулирует кишечное всасывание, ослабляет активность моторики с промежутками выпадения кишечных сокращений и повышает тонус кишечной стенки. Хлортетрациклин, примененный на фоне бромирования, лишь во время перфузии угнетает кишечное всасывание, вплоть до полного прекращения, а затем всасывание, быстро восстанавливаясь, к концу исследования превосходит норму в 1,5 раза. При непосредственном действии хлортетрациклина снимает угнетающее действие брома на моторную функцию и вызывает снижение повышенного бромом тонуса кишечной стенки (рис. 5).

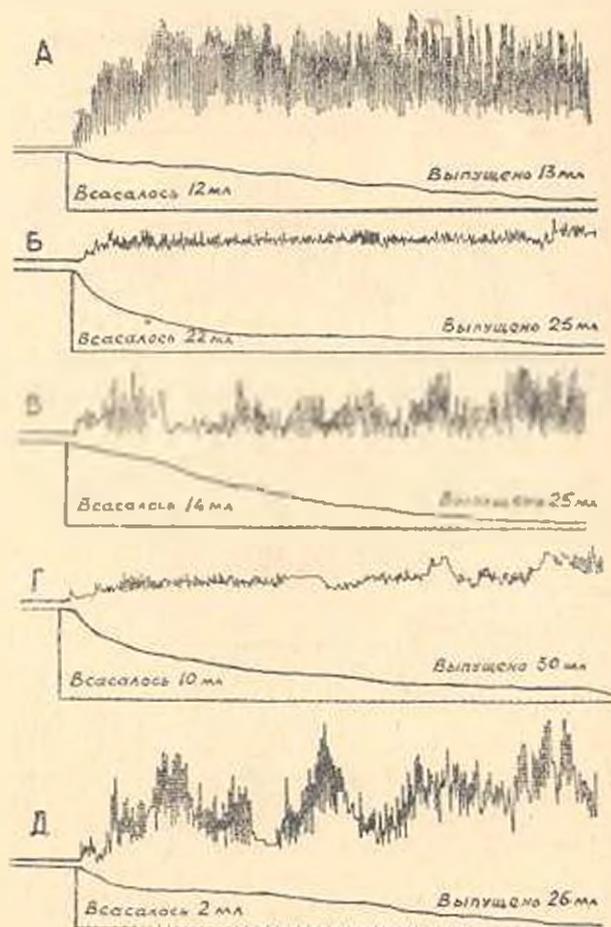


Рис. 7. Функции кишечника в норме (А), при действии кофеина (Б и В) и хлортетрациклина на фоне новокаинизации слизистой оболочки кишечника (Г и Д).

Как видим, в действии кофеина и хлортетрациклина на кишечную моторику отмечается явление синергизма, а на кишечное всасывание — явление антагонизма. Между тем как в действии брома и хлортетрациклина разыгрывается картина антагонизма. Эти факты могут быть по-

маты с позиции признания причастности коры головного мозга в механизме реакции кишечной петли на действие хлортетрациклина.

Моторная стимуляция гладкой мускулатуры кишечника хлористым барием (0,5 внутрь), как обычно, приводит к появлению мощных тонических сокращений кишечной петли (рис. 6). Но при этом кишечное всасывание у различных животных протекает по-разному: у одних не изменяется, у других — несколько стимулируется. Но любопытно, что во всех случаях наблюдается падение тонуса кишечной стенки.

Хлортетрациклин в присутствии действия хлористого бария вызывает более сильную активацию моторной деятельности кишечной петли, т. е. эффекты их действия суммируются и в общей сложности ритмические и тонические сокращения кишечной петли бывают более выраженными. Хлортетрациклин на фоне действия хлористого бария кратковременно угнетает кишечное всасывание, а тонус кишечной стенки падает меньше, чем при действии одного хлористого бария. Итак, действие хлористого бария на кишечную петлю не изменяет характер влияния хлортетрациклина на кишечное всасывание и тонус, но при этом повышает моторную возбудимость кишечной стенки.

Как видно из рис. 7, орошение слизистой оболочки кишечной петли 0,25% раствором новокаина стимулирует кишечное всасывание, резко уменьшает амплитуду ритмических сокращений и понижает тонус кишечной стенки. Всасывание и моторика постепенно восстанавливаются к концу опыта, а тонус к этому времени остается еще пониженным.

Новокаинизация слизистой оболочки кишечной петли значительно ослабляет стимулирующее действие хлортетрациклина на моторику и угнетающее его действие на всасывание и предотвращает повышение тонуса кишечной стенки. После прекращения действия хлортетрациклина проявляются эффекты его последствия в виде резкого угнетения всасывания, усиления моторики и повышения тонуса кишечной стенки. Из сказанного видно, что характер действия хлортетрациклина на функции кишечной петли во многом зависит от состояния ее интэрорецепторов. Этим объясняется тот факт, что блокада нервнорецепторных приборов кишечной стенки новокаином почти полностью приостанавливает все виды действия хлортетрациклина.

Воздействие на ретикулярную формацию аминазином (5 мк/кг), сопровождается увеличением кишечного всасывания, уменьшением и урежением амплитуды ритмических сокращений с полным выпадением тонических движений кишечника. При этом тонус кишечной стенки не изменяется. Хлортетрациклин на фоне действия аминазина вызывает обычное угнетение кишечного всасывания, активизирует моторику и не изменяет состояния тонуса кишечной петли.

В ы в о д ы

1. Изменение функционального состояния симпатической иннервации адреналином и ретикулярной формации аминазином особенно не

изменяют характер действия хлортетрациклина на функции кишечной петли.

2. Блокада холинореактивных образований атропином уменьшает, а стимуляция парасимпатической иннервации карбохолином — повышает интенсивность реакции кишечника на действие хлортетрациклина.

3. Стимуляция возбудительных процессов коры головного мозга повышает моторную реактивность кишечной петли на действие хлортетрациклина и ослабляет угнетающее влияние последнего на кишечное всасывание. Между тем как стимуляция корковых процессов торможения бромом существенно не изменяет характер действия хлортетрациклина на кишечные функции.

4. Хлорид бария повышает моторную реактивность кишечной стенки на последующее действие хлортетрациклина.

5. Повокаинизация слизистой кишечной петли почти полностью предотвращает действие хлортетрациклина на все испытанные функции кишечной петли.

6. В основе стимулирующего действия хлортетрациклина на кишечную моторику и угнетающего действия на кишечное всасывание лежит нервно-рефлекторный механизм, афферентным звеном которого являются интерорецепторы кишечной стенки, а эфферентным звеном — парасимпатические нервные пути.

Кафедра фармакологии

Ереванского зооветеринарного института

Поступило 13.I 1965 г.

II. Հ. ԵՐԵՄՅԱՆ

ԱՎԻԲԵՆԻՐԻ ՆԵՐՇԵՄԱՆ, ՏՈՆՈՒՄԻ ԵՎ ՄՈՏՈՐԻՎԱՅԻ ՎՐԱ ՔԼՈՐՏԵՏՐԱՑԻԿԼԻՆԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ, ՄԵԽԱՆՆՈՒԿԻ ՇԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Մեր նախորդ հաղորդումներից հայտնի է, որ քլորտետրացիկլինը (1 մգ/կ խտությամբ) մեկուսացրած աղեղալարով պերիտոնեյալ արգելալուծ է ազդել ներծծողական ֆունկցիան, ուժեղացնում նրա մոտոր գործունեությունը և փոխացնում աղեղալարի տոնուսը:

Տվյալ հաղորդման մեջ ուսումնասիրվել են ալդ ֆունկցիոնալ անդաշարման ֆիզիոլոգիական մեխանիզմի հարցերը:

Կանաթով փորձերում պարապիմալաթիկ ներվային իմպուլսների հաղորդման բյուրեղումը ասարպինով 40—50 րոպե հետո որոշ շափով ակտիվացնում է աղիքային ներծծման պրոցեսը, բնկնում է աղեղալարի կծկումները և մտերկու անդամ նվազեցնում աղեղալարի տոնուսը: Այնուհետև պարզվեց, որ կենդանու ասարպինիկալային լիովին կանխում է քլորտետրացիկլինի բնկնող ազդեցությունը աղիքային ներծծման վրա և որոշ շափով նրա խթանիչ ազդեցությունը աղեղալարի կծկումների վրա: Ասարպինի և քլորտետրացիկլինի նման

համատեղ օգտագործման դեպքում աղևպատի տոնուսը թուլանում է առավել ուժեղ և կրում է պրոդրեսիվ բնույթ (նկ. 1):

Չարասիմպաթիկ իներվացիայի խթանումը կարբոխոլինով ուժեղորեն նվազեցնում և նույնիսկ լրիվ արդելակում է ադիբային ներծծումը, առաջ բերելով էնտրոսպազմ և աղևպատի տոնուսի խիստ բարձրացում: Էնտրոսպազմի և կարբոխոլինի համատեղ ազդեցության դեպքում ադիբային ներծծման ֆունկցիայի բնկճումը լինում է համեմատաբար թույլ, ուժեղանում են աղևպատի ռիթմիկ և տոնիկ կծկումները, բայց առանց կարբոխոլինային էնտրոսպազմների, իկաես աղևպատի տոնուսը լինում է ուժեղացած (նկ. 2):

Ազրենոռեակտիվ գոյացությունների խթանումն ազրենայինով սեղիք է ապիս ադիբային ներծծման կարճատև արդելակման, ադիբալարի ռիթմիկ կծկումների դանդաղեցման և թուլացման, ինչպես նաև աղևպատի տոնուսի նվազման:

Ազրենայինով խթանումն առաջանում է ընդհանուր ազդեցություն ունեցող ներգործությունը ադիբային ներծծման վրա դառնում է առավել սաստիկ ու երկարատև, իսկ աղևպատի մոտորիկայի խթանումը և աղևպատի տոնուսի բնկճումը թույլ են արտահայտվում (նկ. 3):

Չանպոզնդի գործունեության ակտիվացումը կոֆեինով մեղմորեն խթանում է ադիբային ներծծումն ու մոտորիկան, չսախտելով աղևպատի տոնուսի էլյալիճակը: Այդ ֆոնի վրա ընդհանուր ազդեցություն ունեցող ադիբային ներծծումն բնկճում է համեմատաբար կարճատև, բարձրացնում է աղևպատի տոնուսը և առավել խիստ ուժեղացնում ադիբային կծկումները (նկ. 4):

Չանպոզնդի արդելակման պրոդեսների խթանումը բրոմով որոշ չափով նպաստում է ադիբային ներծծմանը, թուլացնում է մոտորիկան, բարձրացնելով աղևպատի տոնուսը:

Բրոմացման ֆոնի վրա ընդհանուր ազդեցություն ունեցող ադիբային ներծծման ֆունկցիան, վերացնելով բրոմի բնկճող ազդեցությունը աղևպատի մոտորիկայի, ինչպես նաև նրա խթանիչ ազդեցությունը աղևպատի տոնուսի վրա (նկ. 5):

Քլորական բարիումը աղևպատի ֆունկցիաներից ուժեղացնում է միայն նրա կծկումները: Աղևպատի կծկումները դառնում են առավել ուժեղ և ընդհանուր ազդեցություն ունեցող ադիբային ներծծման բնկճումը և աղևպատի տոնուսի անկումը թույլ են արտահայտվում ընդհանուր ազդեցությունից (նկ. 6):

Ադիբի լորձաթաղանթի անսպիտակ նուրբակներով խթանում է ներծծման պրոդեսը, խիստ թուլացնում նրա ռիթմիկ կծկումներն ու պատի տոնուսը:

Ադիբի պատի նուրբակներից ազդեցության զգալիորեն արդելակում է ընդհանուր ազդեցություն ունեցող ադիբի ֆունկցիաների վրա (նկ. 7):

Ցանցագրայացման վրա ամինազինի ազդեցությունն ուժեղացնում է ադիբային ներծծումը, թուլացնում և դանդաղեցնում ռիթմիկ կծկումները, սակայն առանձնապես չի փոխում ադիբային ներծծման ու մոտոր ֆունկցիաների վրա ընդհանուր ազդեցություն ունեցող ազդեցությունը (նկ. 8):