

УДК 612.323:615.32

М. А. ФИЛИМОНОВ

НОВЫЙ СТИМУЛЯТОР ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ ТИДАЗИН В ТЕСТИРОВАНИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ

В экспериментах на собаках с фистулами желудка проведено изучение нового отечественного стимулятора желудочной секреции, активатора H_2 рецепторов—тидазина. Доказана способность изучаемого препарата активировать кислото- и ферментообразование, что позволяет одновременно исследовать функциональное состояние как обкладочных, так и главных клеток желудочных желез. Раскрыты некоторые механизмы реализации стимулирующего влияния тидазина на желудочную секрецию.

Поиск новых стимуляторов желудочной секреции, обладающих сильным сокогонным эффектом и лишенных побочных реакций, и сегодня является актуальной задачей практической гастроэнтерологии. В Институте экспериментальной медицины АМН СССР в отделе фармакологии в последние годы был синтезирован новый стимулятор желудочной секреции—тидазин. Как показали результаты фармако-токсикологических исследований, новый препарат обладает способностью избирательно стимулировать H_2 гистаминовые рецепторы, имеет низкую токсичность и большую широту терапевтического действия. Тидазин медленно инактивируется специфическими ферментами, что позволяет получать длительный секреторный ответ.

В настоящей работе были поставлены следующие задачи: определить способность тидазина вызывать максимальный уровень желудочной секреции; дать характеристику секреторной реакции слизистой желудка на стимуляцию тидaziном; определить возможность стимуляции желудочной секреции при приеме тидазина внутрь; исследовать влияние нового препарата на ферментообразование в желудке; провести сравнительное изучение влияния на кислото- и ферментообразование тидазина и прямых стимуляторов желудочной секреции—гистамина и пентагастрина.

Материал и методика

Серии хронических опытов выполнялись на четырех собаках-самцах массой 20—22 кг с фистулами желудка. Кислотность желудочного сока определялась обычным титрационным методом. Протеолити-

ческая активность желудочного содержимого определялась по методу М. Anson, А. Mirsky [2]. использовался бычий гемоглобин типа Б. Дозу тиазина для максимальной стимуляции желудочной секреции определяли следующим образом: в четырех сериях, каждая из которых состояла из 6 опытов. стимуляцию желудочной секреции производили возрастающими дозами тиазина—2,0, 2,5, 3,0 и 3,5 мг/кг массы тела животного. При подборе доз ориентировались на предварительные данные по токсикологии тиазина, полученные в отделе фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР. Дозу тиазина для максимального секреторного ответа при парентеральном введении определяли впервые.

При введении тиазина в дозе 2,0 мг/кг часовая секреция соляной кислоты составила $14,6 \pm 2,3$, при дозе 2,5 мг/кг— $16,2 \pm 1,4$, при дозе 3,0 мг/кг— $16,3 \pm 2,1$, а при дозе 3,5 мг/кг— $16,6 \pm 1,7$ мэкв/час. Таким образом, увеличение количества вводимого в организм животных тиазина свыше 2,5 мг/кг не сопровождается приростом в продукции соляной кислоты. Следовательно, тиазин в дозе 2,5 мг/кг способен вызывать максимальный секреторный ответ. В последующих наших опытах мы пользовались супрамаксимальной дозой тиазина 3,0 мг/кг.

Гистамин дегидрохлорид для стимуляции желудочной секреции применялся также в супрамаксимальной дозе 0,04 мг/кг. Стимуляцию желудочной секреции пентагастрином проводили в дозе 0,6 мкг/кг массы тела. Характер секреторной реакции на тиазин, гистамин и пентагастрин оценивался по следующим параметрам: латентный период (время от момента стимуляции до появления кислоты в желудочном соке), время достижения максимального уровня секреторного ответа, продолжительность секреторной реакции. Следует подчеркнуть, что снижение выработки соляной кислоты ниже 0,2 мэкв/15 мин расценивалось нами как прекращение стимулирующего влияния раздражителя на железистый аппарат желудка.

Переносимость применяемых в эксперименте стимуляторов секреции оценивалась по трехбалльной шкале, составленной нами на основании ряда визуально и объективно регистрируемых данных. 1 балл—«хорошая переносимость». Собака ведет себя спокойно, умеренная гиперемия носа и глаз. Пульс учащается на 10—15 ударов в минуту, артериальное давление и частота дыхательных движений не изменяются. 2 балла—«удовлетворительная переносимость». Собака напугана, беспокойна, выраженная гиперемия носа и глаз. Пульс учащается на 20—30 ударов в минуту, артериальное давление снижается на 15—20 мм рт. ст. Признаки легкой одышки, частота дыхательных движений возрастает на 10—15 в минуту; 3 балла—«плохая переносимость». Собака апатична, сонлива, не может твердо стоять на ногах. Резкая, долго не проходящая гиперемия носа и глаз. Пульс учащается более чем на 40 ударов в минуту, артериальное давление снижается более чем на

30 мм рт. ст. Резко выраженная одышка, число дыхательных движений возрастает на 25—30 в минуту.

Результаты исследования

Как видно из данных, представленных в табл. 1, тидазин является активным стимулятором желудочной секреции. По силе сокогонного эффекта он адекватен, а по продолжительности секреторного ответа даже превосходит гистамин и пентагастрин. Вместе с тем тидазин значительно сильнее активирует выработку протеолитических ферментов, чем гистамин и пентагастрин. Этот факт представляет большой теоретический и практический интерес, так как в настоящее время, к сожалению, нет специфических тестов оценки функционального состояния главных клеток желудочных желез. Для секреторной реакции на тидазин характерны: короткий латентный период $8,5 \pm 0,7$ мин; быстрое до-

Таблица 1
Влияние тидазина, гистамина и пентагастрина на выработку соляной кислоты и протеолитических ферментов в желудке собаки

Препарат	Число опытов	Д о з а	Выработка соляной кислоты в мэкв/час		Выработка протеолитических ферментов в пепсиновых ед/час	
			1 час	2 часа	1 час	2 часа
Гистамин	18	0,04 мг/кг	$14,5 \pm 1,6$ $P > 0,05$	$5,7 \pm 0,9$ $P = 0,01$	265 ± 47 $P < 0,01$	52 ± 12 $P < 0,01$
Пентагастрин	16	0,6 мкг/кг	$15,8 \pm 3,1$ $P > 0,05$	$11,2 \pm 1,7$ $P < 0,01$	281 ± 58 $P < 0,01$	141 ± 48 $P > 0,05$
Тидазин (парентерально)	20	3,0 мг/кг	$16,5 \pm 1,5$	$16,5 \pm 1,2$	350 ± 55	169 ± 23
Тидазин	14	6,0 мг	$156 \pm 1,7$ $P > 0,05$	$14,4 \pm 0,7$ $P > 0,05$	318 ± 26 $P > 0,05$	120 ± 14 $P > 0,05$

Примечание. P—относительно парентеральной стимуляции тидазином.

стижение максимального уровня секреции; наличие периода, в течение которого показатели кислотности удерживаются на значениях, близких к максимальным— $48,4 \pm 3,5$ мин; достаточная продолжительность секреторного ответа $178,2 \pm 8,3$ мин. Способность длительно удерживать секрецию соляной кислоты на максимальном уровне и продолжительный секреторный ответ выгодно отличают тидазин от гистамина и пентагастрина (рис. 1).

Результаты экспериментальных исследований показали, что тидазин при приеме внутрь не оказывает стимулирующего влияния на париетальные клетки желудочных желез путем прямого контакта. Прежде чем реализовать свою способность активировать желудочную секрецию тидазин должен всосаться в кишечнике и пройти через систему воротной вены и печень. При этом часть препарата в крови разрушается под действием гистаминаз. Поэтому чтобы концентрация тидазина в

крови была достаточной для реализации стимулирующего эффекта, применяемая нами доза препарата при приеме его внутрь в два раза превышала парентеральную и равнялась 6,0 мг/кг массы тела животного. Данные серии из 14 опытов с приемом тидазина внутрь (тидазин в водном растворе вводится через пробку фистулы) показали, что новый препарат и при введении его внутрь способен стимулировать желудочную секрецию. При введении внутрь гистамина в дозе 0,4 мг/кг и пентагастрина в дозе 6,0 мкг/кг (дозы, в десять раз превышающие максимальную) не отмечалось активации желудочной секреции.

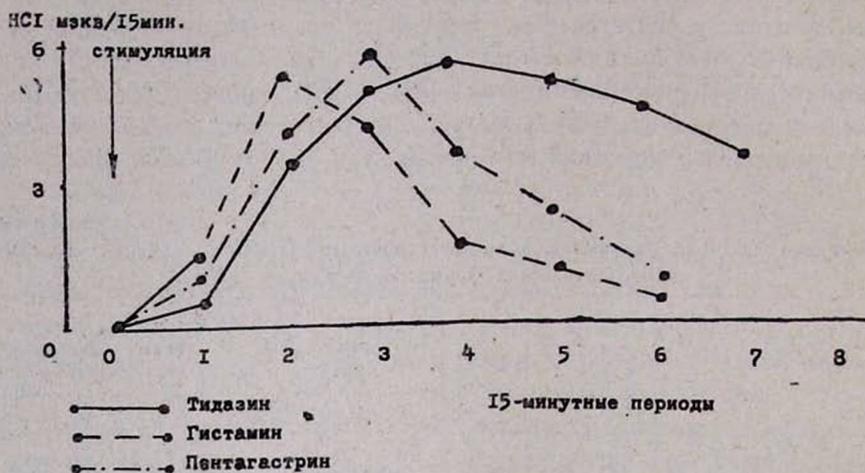


Рис. 1. Характеры секреторных ответов на стимуляцию тидазинном, гистамином и пентагастрином.

Переносимость используемых в экспериментах стимуляторов желудочной секреции по оценочной шкале составила: тидазин $1,2 \pm 0,3$, гистамин $2,2 \pm 0,2$ ($P < 0,01$), пентагастрин $1,3 \pm 0,2$ балла ($P > 0,05$). Следовательно, тидазин в дозах, вызывающих максимальную стимуляцию желудочной секреции, не оказывает выраженных побочных эффектов и переносится животными лучше, чем гистамин.

Выработка протеолитических ферментов на стимуляцию тидазинном значительно выше, чем при стимуляции гистамином и пентагастрином. Известно, что самым сильным активатором ферментообразования в желудке является раздражение блуждающего нерва

С целью определения участия в механизме активации тидазинном ванусного компонента мы провели серию из 38 опытов, в которой стимуляция тидазинном, гистамином и пентагастрином проводилась атропином после «фармакологической ваготомии». Атропин вводился дважды—первоначально в дозе 0,12 мг/кг за 15 мин до исследования и повторно через 45 мин в дозе 0,08 мг/кг. Указанная схема обеспечивает достаточную эффективность и продолжительность «фармакологической ваготомии» [1, 3].

Как видно из данных, представленных в табл. 2, выработка протеолитических ферментов на фоне атропинизации снижалась при всех видах стимуляции. Степень влияния предварительной атропинизации на выработку протеолитических ферментов при стимуляции тидaziном и пентагастрином в известной мере одинакова, протеолитическая активность желудочного сока снизилась в среднем на 70%. В значительно меньшей мере «фармакологическая ваготомия» влияла на выработку протеолитических ферментов, стимулированную гистамином, уменьшая ее лишь на 50%.

Таблица 2

Влияние атропина на выработку протеолитических ферментов, стимулированную тидaziном, пентагастрином и гистамином

Препарат	Число опытов	Доза	Выработка протеолитических ферментов в пепсиновых единицах за 1 час					
			контрольные опыты		после атропинизации		разница в %	
			1 час	2 часа	1 час	2 часа	1 час	2 часа
Тидазин	14	3,0 мг/кг	350±55	164±39	94±23	45±12	74	73
Пентагастрин	12	0,6 мкг/кг	281±58	141±48	87±12	37±13	72	70
Гистамин	12	0,04 мг/кг	265±47	52±12	89±16	26±5	54	50

О присоединении к механизму действия тидазина на главные клетки желудочных желез вагусного компонента свидетельствует и динамика инсулина в крови. В серии из 12 опытов было установлено повышение уровня инсулина в крови при максимальной стимуляции желудочной секреции тидaziном (базальный уровень инсулина $12,3 \pm 1,7$ мк/ед/мл, на пике секреции $18,4 \pm 2,1$ мк/ед/мл, $P < 0,01$, через три часа $15,8 \pm 1,4$ мк/ед/мл, $P < 0,01$). Таким образом, в момент максимальной продукции протеолитических ферментов в ответ на тидазиную стимуляцию уровень секреции инсулина на $32,4 \pm 1,3\%$ превосходит базальный и сохраняется повышенным весь период действия препарата.

С целью частичной расшифровки механизма действия тидазина нами исследовалась динамика циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и гастрин в крови (цАМФ, цГМФ и гастрин определялись радиоиммунологическими методами). Базальный уровень цАМФ равнялся $7,8 \pm 1,1$, на пике секреторной реакции $20,4 \pm 2,2$ ($P < 0,01$), через три часа $17,3 \pm 1,5$ пмолей/мл ($P < 0,01$). Динамика содержания цГМФ в крови имела подобную тенденцию: базальный уровень $4,5 \pm 1,2$, на максимуме секреции $12,6 \pm 2,1$ ($P < 0,01$), через три часа $8,2 \pm 1,5$ пмолей/мл ($P < 0,01$). Следовательно, этим соединениям принадлежит определенная роль в пусковом механизме воздействия на париетальные клетки желудочных желез.

Базальный уровень гастрин в крови составил $88,6 \pm 2,4$, на максимуме секреции $86,2 \pm 1,7$ ($P > 0,05$), через три часа $87,3 \pm 2,6$ пг/мл ($P > 0,05$).

Отсутствие статистически значимых изменений в динамике гастрин-а при стимуляции желудочной секреции тидазином позволяет предположить, что в реализации активирующего влияния на обкладочные клетки желудочных желез он не участвует. Способность вызывать максимальный секреторный ответ желудочных желез как при парентеральном, так и энтеральном путях введения, возможность одновременно оценивать функциональное состояние главных и обкладочных клеток желудочных желез выгодно отличают тидазин от гистамина и пентагастрина. Наличие периода удержания кислотопродукции на максимальном уровне позволяет изучать процессы образования различных компонентов желудочного сока. Все это позволяет рекомендовать новый препарат для тестирования желудочной секреции.

Кафедра госпитальной терапии № 2
Ижевского медицинского института

Поступила 24/IV 1980 г.

Մ. Ա. ՖԻԼԻՄՈՆՈՎ

**ՏԻԴԱԶԻՆԻ ՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ՀՅՈՒԹԱԶԱՏՄԱՆ ԵՈՐ ԽԹԱՆԻԶԸ
ՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ՀՅՈՒԹԱԶԱՏՄԱՆ ՏԵՍԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵՋ**

Ստամոքսի խոռակով շների վրա կատարված փորձերում ուսումնասիրվել է ստամոքսային հյուսվածքային հայրենական նոր խթանիչը, H₂ ռեցեպտորների ակտիվատոր՝ տիդազինը: Ապացուցված է ուսումնասիրվող դեղամիջոցի ունակութունը ակտիվացնել թթվա- և ֆերմենտաառաջացումը, որը հնարավորություն է տալիս միաժամանակ ուսումնասիրել ստամոքսի գեղձերի թե վերադիր և թե գլխավոր բջիջների ֆունկցիոնալ վիճակը: Բացահայտված են ստամոքսային հյուսվածքային վրա տիդազինի խթանիչ ազդեցությունը իրականացնող որոշ մեխանիզմները:

M. A. FILIMONOV

**A NEW STIMULANT OF GASTRIC SECRETION—TIDASINE
IN TESTING OF GASTRIC SECRETION**

In experiments on dogs with gastric fistulas it has been studied a new native stimulant of gastric secretion—tidasine. It has been revealed ability of the preparation to activate acid and ferment formation, which allows to study simultaneously the functional state of the surrounding and main cells of the gastric glands.

Some mechanisms of realization of stimulating effect of tidasine on gastric secretion are revealed,

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биргеле Э. Л., Рацан В. В., Калынь А. Э., Линар Е. Ю. Физиологический журнал СССР, 1976, 62, стр. 603.
2. Anson M. J., Mirsky A. E. J. Gen. Physiol., 1932, 16, 59.
3. Hirschowitz B. J., Sachs G. Gastroenterology, 1969, 56, 693.