

Е. К. КАЗАРОВА, Н. А. ЕСАЯН

## НОРАДРЕНАЛИН И АДРЕНАЛИН СТЕНКИ ЖЕЛУДКА И ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА СОБАКИ

В современной литературе имеется много данных о широком распространении биогенных аминов и многосторонности их действия в организме. Одним из сильнодействующих стимуляторов желудочной секреции является гистамин. Большое количество серотонина содержится в слизистой оболочке желудка. По всей вероятности, он имеет регулирующее действие на моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта, понижая порог раздражения чувствительных рецепторов в слизистой оболочке, являющихся пусковыми в перистальтических рефlekсах. Допамин в большом количестве обнаружен в желудочно-кишечном тракте. Резерпин, который тоже содержит индоловое кольцо, повышает объем и кислотность желудочного сока у человека. Так как этот эффект наблюдается только через 45 мин., можно предположить, что он вызывается одним из аминов, высвобождаемых резерпином — серотонином, нор-адреналином (НА) или допамином. Предполагается также, что действие резерпина осуществляется путем центрально вызванного повышения тонуса вагуса. Наряду с другими аминами в желудочном соке человека обнаружена гамма-аминомасляная кислота, специфичность действия которой пока остается невыясненной. В желудочном соке обнаружены были и малые количества ацетилхолина. Изучение распределения серотонина, НА и адреналина (А) в разных органах животных, стоящих на различных ступенях филогенетического развития, показало их наличие в стенке желудка [11]. В желудке млекопитающих, птиц, рептилий, как правило, обнаруживается НА. То же наблюдается и у амфибий несмотря на то, что во всех периферических органах у них содержится только А.

Участие и роль парасимпатической нервной системы в секреторной функции желудка являются бесспорными. В настоящее время установлено, что кроме парасимпатической иннервации, желудок имеет и симпатическую. Экспериментальные данные, касающиеся связи симпатической нервной системы с секреторной функцией желудка, противоречивы. Несмотря на то, что ингибирующее действие симпатических нервов на желудочную секрецию достаточно изучено [9, 21, 22], тем не менее в литературе имеются сведения, противоречащие этому положению [6, 7, 15, 19]. Механизм подавления секреторной активности под влиянием симпатической нервной системы пока окончательно не выяснен. Хорошо известно тесное взаимоотношение между секрецией и васкуляризацией слизистой желудка. Показано, что повышение желудочной секреции под

некоторой модификацией, произведенной нами. После оттаивания экстрактов их титровали при помощи автоматического титратора 5N раствором  $K_2CO_3$  до pH 4,5. Полученный осадок осаждали центрифугированием в течение 5 мин. при 9000g. Прозрачную надосадочную жидкость пропускали целиком через хроматографические колонки, содержащие DOWEX 50X4(200—400) в количестве 150 мг (высота 25 мм) со скоростью 0,25 мл в мин. Затем через колонки пропускали 5 мл воды, бидистиллированной в стеклянной системе. Элюцию НА и А проводили в 5 мл 1N соляной кислоты с такой же скоростью, с какой пропускали экстракт. После нейтрализации элюата до pH 6,5 при помощи автоматического титратора 5N раствором  $K_2CO_3$ , половина элюата была взята для определения А и НА в нем. Вторая половина служила контролем на ткань. Окисление А и НА производили прибавлением 0,1 мл 0,25% раствора феррицианида калия, затем через 5 мин. прибавляли 3 мл смеси, содержащей 1 часть 2% раствора витамина С и 9 частей 5N NaOH. Развивающуюся флуоресценцию в пробах через 5 мин. измеряли на спектрофлуорометре Farrand optical Co. Параллельно с пробами каждый раз ставили стандарты с 0,05 мкг НА и с 0,05 мкг А, а также контроль на реактивы. В нашем аппарате пик активации А соответствует 395 м $\mu$ , НА—455 м $\mu$ , а пики флуоресценции 515 м $\mu$  и 535 м $\mu$  соответственно. Кроме контроля на реактивы (все реактивы без элюата), мы ставили также тканевый контроль (элюит и все реактивы, кроме феррицианида калия).

Для идентификации флуоресцирующих веществ, обнаруженных в желудочном соке, были изучены их спектры активации и флуоресценции. Наличие конъюгированного НА и А в желудочном соке определяли после адсорбции их свободной формы. Для этого полученные экстракты титровали концентрированной соляной кислотой до pH 1 и кипятили в сосудах с обратным холодильником в течение 20 мин., затем определяли содержание НА и А в них.

Результаты исследований. Как видно из табл. 1, во всех изученных областях желудка заметно резко выраженное преобладание НА. Наи-

Таблица 1  
Распределение НА и А, выраженных в миллик $\mu$ т ткани,  
в различных областях и слоях желудка собаки

| Малая кривизна |                |                |                 |                |                  | Большая кривизна |              |               |                 |                |                 |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| мышца          |                |                | слизистая       |                |                  | мышца            |              |               | слизистая       |                |                 |
| НА             | А              | НА+А           | НА              | А              | НА+А             | НА               | А            | НА+А          | НА              | А              | НА+А            |
| 52,5±<br>±2,6  | 28,5±<br>±1,95 | 80,1±<br>±3,04 | 213,1±<br>±22,5 | 36,5±<br>±5,54 | 249,6±<br>±25,02 | 97±<br>±5,2      | 20±<br>±2,17 | 116±<br>±6,45 | 281,3±<br>±3,48 | 20,7±<br>±2,53 | 302,1±<br>±9,79 |
| (10)*          | (10)           | (10)           | (6)             | (6)            | (6)              | (9)              | (9)          | (9)           | (9)             | (9)            | (9)             |

\* В скобках указано количество опытов.

большее его количество содержится в слизистой оболочке большой кривизны желудка и только 75% обнаруживается в слизистой малой.

В мышечном слое и большой и малой кривизны желудка содержание НА намного меньше, чем в слизистом слое этих отделов. Так, на большой кривизне мышечный слой содержит его на 66% меньше, чем слизистый. В мышечном слое малой кривизны его содержание еще меньше, здесь оно на 76% меньше, чем в слизистом. Уровень А в слизистом и мышечном слоях обоих изученных отделов намного меньше, чем содержание НА в них. Так, в слизистой большой кривизны количество А составляет только 7% НА, а в слизистой малой кривизны—16. В мышечном слое эта разница менее выражена — в большой кривизне она равна 20, а в малой—50%.

Распределение НА и А в желудочном соке, собранном из желудочков, выкроенных из большой и малой кривизны желудков 4-х собак, приведено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение НА и А, выраженных в микрокг/мл, в желудочном соке большой и малой кривизны желудка собаки

| Собака | Малая кривизна     |                    |                    | Большая кривизна  |                    |                   |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|        | НА                 | А                  | НА+А               | НА                | А                  | НА+А              |
| № 1    | 1,116±0,25<br>(13) | 0,895±0,13<br>(13) | 2,011±0,22<br>(13) | 8,6±1,56<br>(15)  | 0,209±0,06<br>(15) | 8,809±1,5<br>(15) |
| № 2    | 0,05±0,04<br>(10)  | 1,84±0,43<br>(10)  | 1,89±0,30<br>(10)  | 6,02±1,52<br>(12) | 0,88±0,21<br>(12)  | 6,9±1,34<br>(12)  |
| № 3    | 0,3±0,09<br>(11)   | 1,31±0,24<br>(11)  | 1,64±0,22<br>(11)  | 2,89±0,21<br>(11) | 0,76±0,14<br>(11)  | 3,66±0,19<br>(11) |
| № 4    | 1,29±0,07<br>(7)   | 1,58±0,15<br>(7)   | 2,87±0,26<br>(7)   | 8,88±1,89<br>(8)  | 0,27±0,17<br>(8)   | 9,14±1,68<br>(8)  |

Интересно отметить, что сок большой кривизны содержит значительно больше суммарного количества НА и А, чем сок малой кривизны. Так, у первой собаки это соотношение равно 4 : 1, у второй—3 : 1, у третьей—2 : 1, у четвертой—3 : 1. В соке большой кривизны желудка содержание НА превалирует над содержанием А. У первой собаки оно в 11 раз больше, чем количество А, у второй в 7, у третьей в 4 и у четвертой в 32 раза. В соке малой кривизны желудка, наоборот, из четырех подопытных собак у трех — количество А превалирует над количеством НА.

Спектры активации и флюоресценции флюоресцирующих веществ желудочного сока, представленные на рис. 1, подтверждают их идентичность с синтетическими препаратами НА и А (0,05 мкг/мл).

Как видно из данных табл. 3, в желудочном соке содержится лишь незначительное количество конъюгированного А.

**Обсуждение результатов.** Результаты наших исследований о доми-

нировании содержания НА в стенке желудка согласуются с литературными данными [11]. Имеются указания, что сужение кровеносных сосудов в результате возбуждения симпатической нервной системы ведет к выделению большого количества адренергического медиатора [12]. Подсерозное нервное сплетение обильно иннервирует слизистую оболочку желудка. Согласно некоторым авторам [18], нервы, идущие вдоль кровеносных сосудов, большинство из которых принадлежит, по-видимому,

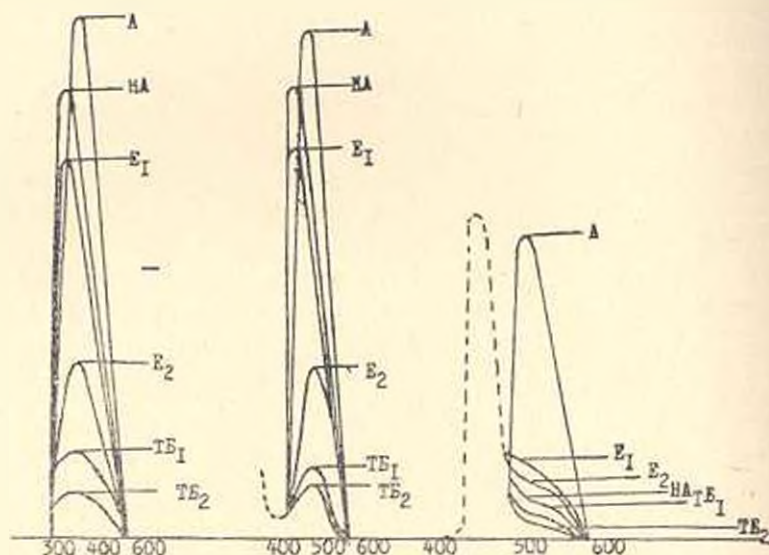


Рис. 1. Спектры активации и флуоресценции элягатов желудочного сока из большой и малой кривизны желудка собаки. I — спектр активации при волне флуоресценции 525. II — спектр флуоресценции при волне активации 395. III — спектр флуоресценции при волне активации 455. А — адреналин (стандарт 0,05 мкг/мл). НА — нор-адреналин (стандарт 0,05 мкг/мл). Е<sub>1</sub> — элягат желудочного сока большой кривизны.

Е<sub>2</sub> — элягат желудочного сока малой кривизны.

ТБ<sub>1</sub>, ТБ<sub>2</sub> — соответствующие тканевые бланки.

Таблица 3

Содержание конъюгированного НА и А, выраженных в миллимкг/мл, в желудочном соке большой и малой кривизны желудка собак

| Собака | Фракции         | Малая кривизна      |                     |                     | Большая кривизна    |                     |                    |
|--------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|        |                 | НА                  | А                   | НА+А                | НА                  | А                   | НА+А               |
| № 4    | До гидролиза    | 1,29 ± 0,07<br>(7)  | 1,58 ± 0,15<br>(7)  | 2,87 ± 0,26<br>(7)  | 8,88 ± 1,89<br>(8)  | 0,27 ± 0,17<br>(8)  | 9,14 ± 1,06<br>(8) |
|        | После гидролиза | 0<br>(5)            | 0,15 ± 0,14<br>(5)  | 0,15 ± 0,14<br>(5)  | 0<br>(5)            | 0<br>(5)            | 0<br>(5)           |
| № 2    | До гидролиза    | 0,05 ± 0,04<br>(10) | 1,84 ± 0,43<br>(10) | 1,89 ± 0,30<br>(10) | 6,02 ± 1,52<br>(12) | 0,88 ± 0,21<br>(12) | 6,9 ± 1,3<br>(12)  |
|        | После гидролиза | 0<br>(5)            | 0,25 ± 0,26<br>(5)  | 0,25 ± 0,26<br>(5)  | 0<br>(5)            | 0,45 ± 0,44<br>(5)  | 0,45 ± 0,44<br>(5) |

к симпатической системе, участвуют в образовании подслизистого сплетения, и это больше выражено на большой кривизне, чем на малой. В наших исследованиях получены подтверждающие это положение данные, которые показывают большее содержание НА в большой кривизне желудка. Известно также, что мышечный слой желудка содержит значительно меньше кровеносных сосудов, чем слизистый, что согласуется с результатами наших исследований, показывающих преобладание количества НА и А в слизистой оболочке по сравнению с мышечным слоем.

Наличие и распределение НА и А в желудочном соке из изученных отделов желудка необходимо рассмотреть с точки зрения его иннервации. В настоящее время установлено существование симпатической иннервации желудка. Согласно Ойлеру [14], из концевых симпатических нервов выделяется большое количество адренергического трансмиттора — НА. Следовательно, обнаруженные нами НА и А в желудочном соке являются закономерными. Из литературных данных известно, что большая кривизна желудка значительно богаче симпатической иннервацией, чем малая [1, 18]. Этим можно объяснить преобладание содержания общего количества НА и А в соке, полученном из большой кривизны над их количеством в соке малой кривизны. Известно, что секреторная активность слизистой малой кривизны выражена намного сильнее, чем таковая слизистой большой кривизны [2]. Исходя из ингибирующего желудочную секрецию свойства НА и А [13], можно предположить, что отмеченное нами преобладание НА в слизистой и в секрете большой кривизны желудка является одной из причин меньшей секреции из этого отдела желудка.

### В ы в о д ы

1. В слизистой и мышечном слоях большой и малой кривизны желудка количество НА резко преобладает над количеством А.
2. Количество НА в слизистой оболочке большой кривизны желудка больше, чем в малой.
3. В мышечном слое и большой и малой кривизны желудка содержание НА меньше, чем в слизистой слое этих отделов.
4. Желудочный сок в своем составе содержит НА и А.
5. Сок из большой кривизны желудка содержит намного больше суммарного количества НА и А, чем сок из малой кривизны.
6. В соке большой кривизны желудка содержание НА превалирует над содержанием А, обратная картина, в подавляющем большинстве случаев, наблюдается в секрете малой кривизны.
7. В желудочном соке конъюгированный НА отсутствует, а конъюгированный А содержится в весьма незначительном количестве.

## Ե. Կ. ԿԱԶԱՐՈՎԱ, Ն. Հ. ԵՍԱՅԱՆ

## ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԿԻՆԻ ԵՎ ԱԴՐԵՆԱԿԻՆԻ ՏԱՐԱԲԱՇԵՆՈՒՄԸ ՇՆՆՐԻ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՊԱՏՈՒՄ ԵՎ ՍՏԱՄՈՔՍԱԶՅՈՒԹՅՈՒՄ

## Ա մ փ ո փ ա ռ մ

Շան ստամոքսի փոքր և մեծ կորուժյունների մկանային շերտում ու լորձաթաղանթում նորադրենալինի ու ադրենալինի քանակների որոշումը ցույց տվեց, որ բոլոր ուսումնասիրված վայրերում նորադրենալինի քանակը դերակշռում է: Նորադրենալինի ամենամեծ քանակը հայտնաբերված է մեծ կորուժյան լորձաթաղանթում: Ստամոքսի և մեծ, և փոքր կորուժյան լորձաթաղանթները պարունակում են ավելի մեծ քանակությամբ նորադրենալին, քան մկանային շերտերը:

Նորադրենալին ու ադրենալին հայտնաբերված են պավլովյան ստամոքսով շների փոքր և մեծ կորուժյուններից ստացված ստամոքսազյութում: Մեծ կորուժյունից ստացված ստամոքսազյութում կատեխոլամինների քանակն ավելի շատ է, քան փոքր կորուժյունից ստացված ստամոքսազյութում: Ստամոքսազյութում գտնված կատեխոլամինները հիմնականում ազատ վիճակում են:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бебуришвили А. Н. Цитир. по Бабкину Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез., II, стр. 208, 1960.
2. Быхов К. М. Rapp. del Congreso Int. de Fisiología Bruselas, 1956.
3. Мирзоян С. А. Тр. I-ой Всесоюзной конфер. по физиологии вегет. нервн. системы и мозжечка, Ереван, стр. 123, 1961.
4. Мирзоян С. А. и Татевосян Т. С. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН АрмССР, 2, 3, 1962.
5. Мирзоян С. А., Татевосян Т. С., Назаретян Р. А. и Вирабян И. Л. Совети, посвящ. препарату кватерон и опыту его клинич. применен., Ереван, стр. 48, 1963.
6. Baxter S. G. Amer. J. Dig. Dis., 1, 40, 1934.
7. Baxter S. G. Amer. J. Dig. Dis., 1, 36, 1934.
8. Bertler A., Carlsson A. and Rosengren E. Acta physiol. scand., 44, 273, 1958.
9. Bickel A. Ergebn. Physiol., 24, 228, 1925.
10. Boenheim F. Z. Ges. Exp. Med., 71, 88, 1930.
11. Bogdansky D. F., Bonomi L. and Brodie B. B. Life Sc., 1, 80, 1963.
12. Celander O. Acta physiol. scand., 47, 299, 1959.
13. Code C. F. and Forrest A. P. M. J. Pharmacol., 110, 447, 1954.
14. Euler U. S. von. Acta physiol. scand., 16, 63, 1948.
15. Forrest A. M. P. and Code C. F. Amer. J. Physiol., 177, 425, 1954.
16. Hess W. R. and Gundlach R. Pflug. Arch. Ges. Physiol., 125, 122, 1920.
17. Ivy A. C. and McIlwain G. B. Amer. J. Physiol., 67, 124, 1923.
18. Kondratjev N. J. Z. Anat. Entwicklungsgesch., 86, 320, 1928.
19. Lewis F. J. Surgery, 30, 578, 1951.
20. Moll H. and Flini E. R. Brit. J. Surgery, 16, 283, 1928.
21. Oberhelman H. A. Jr., Woodward E. R., Smith C. A. and Dragsstedt L. R. Amer. J. Physiol., 166, 679, 1951.
22. Shafer P. W. and Kittle C. F. Surgery, 29, 1, 1951.
23. Thompson J. E. and Vane J. R. J. Physiol., 121, 433, 1953.