

Т. Л. ВИРАБЯН

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЗГУ И ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОДИСТРОФИИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КВАТЕРОНА

Приводятся результаты изучения содержания метанефрина и нормеганефрина в тканях головного мозга и печени при экспериментальной нейродистрофии желудка в условиях применения холинолитического препарата кватерона. Полученные данные свидетельствуют о том, что экспериментальная нейродистрофия желудка приводит к истощению содержания метоксипроизводных катехоламинов в тканях мозга и печени. Обсуждается вопрос о возможности участия кватерона в процессах ортометилирования катехоламинов.

Исследованиями Мирзояна и его сотр. [1—4] установлено, что экспериментальная нейродистрофия желудка сопровождается истощением тканевых запасов биоаминов, между тем как нейротропные средства, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой, способствуют депонированию биогенных моноаминов. В исследованиях по выяснению механизмов сдвигов в содержании биоаминов нами было показано, что нейродистрофия желудка приводит к понижению содержания непосредственных предшественников катехоламинов (дофа и дофамина) в различных тканях внутренних органов (в том числе и в мозгу). Дальнейшие исследования показали, что данная патология приводит к обильному выделению катехоламинов желудочным соком и мочой [1, 4]. Изучение активности митохондриальных моноаминоксидаз с очевидностью показывает, что в механизме истощения запасов биоаминов немаловажную роль играет и активирование окислительного дезаминирования дофамина, серотонина и норадреналина, наблюдаемое через 24 час. после нанесения травмы на пилородуоденальную область. В механизмах накопления биоаминов в тканях желудка и головного мозга под влиянием холинолитических средств, по-видимому, определенное значение имеют блокирование высвобождения из тканей моноаминов и выделение их мочой и желудочным соком. Кроме того, оказалось, что холинолитические средства—ганглерон и кватерон—обладают способностью тормозить активность моноаминоксидаз в отношении норадреналина и серотонина [5].

Данные многочисленных исследований [6—14] свидетельствуют о том, что в метаболизме катехоламинов существенную роль играют процессы ортометилирования, катализируемые внутриклеточно расположенным ферментом КОМТ. Вместе с тем, как показывают результаты исследования ряда авторов [8—10], эти метаболиты очень близко стоят

к психотропным средствам и влияют на активность различных ключевых ферментов внутриклеточного обмена.

Цель настоящей работы—установить изменение уровня метоксипроизводных катехоламинов (метанефрин—МН, норметанефрин—НМН) в различных структурах головного мозга (кора, гипоталамус) и печени, выявить эффекты кватерона на количественные изменения этих метаболитов в исследуемых зонах. Одновременно представляется существенным сопоставить влияние препарата на динамику исчезновения в слизистой язв, эрозий и геморрагий с его действием на содержание метанефрина и норметанефрина в тканях головного мозга и печени.

Материал и методика. Опыты поставлены на белых крысах весом 200—250 г. Были отобраны равные по весу животные, находящиеся в одинаковых условиях и на одинаковом пищевом рационе. Под легким эфирным наркозом в асептических условиях вскрывали по белой линии брюшную полость, после чего на дуоденальную область наносили механическое раздражение в течение 10 мин. Затем рану брюшной полости послойно зашивали, через 2 и 24 часа животных умерщвляли декапитацией и производили вскрытие. Кусочки тканей весом 1000 мг (за исключением ткани гипоталамуса) гомогенизировали в 0,4 норм. растворе перхлорной кислоты, где и определяли количество метанефрина и норметанефрина по флюорометрической методике Матлиной и др. [15].

Флюоресценцию кристаллических препаратов метанефрина и норметанефрина, а также опытных проб измеряли на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Хитачи» (Япония). Количество метоксипроизводных выражали в мкг/на 1 г влажной ткани. Препарат вводили внутрибрюшинно за 45 мин до нанесения механического раздражения.

Результаты и обсуждение. Результаты исследований свидетельствуют о том, что в тканях головного мозга и печени имеется метанефрин и норметанефрин, причем наибольшее количество метоксипроизводных обнаруживается в тканевых гомогенатах гипоталамуса ($0,155 \pm 0,016$ мкг/г), а наименьшее—в тканях коры головного мозга ($0,035 \pm 0,003$ мкг/г). Изучение количественного соотношения метанефрин/норметанефрин в отдельных структурах головного мозга и печени выявляет различия между ними и по этому показателю. Так, если указанное соотношение в гипоталамусе приближается к единице (0,875), то в коре головного мозга содержание норметанефрина более чем в 2 раза превалирует над метанефрином, а в печени—более чем в 4 раза (таблица).

Через 2 час. после нанесения травмы на пилородуоденальную область наблюдается повышение содержания норметанефрина в тканях печени (на 56,7%), коры головного мозга (на 41,6%) и гипоталамуса (на 17,6%). В этих условиях количество метанефрина заметно понижается в печени (приблизительно в 3 раза) и особенно в гипоталамусе (более чем в 4 раза). В области коры головного мозга этот показатель имеет тенденцию к повышению.

Через 24 час. после нанесения травмы, наряду с возникновением и развитием морфологических изменений слизистой оболочки желудка (язвы, эрозии, геморрагии), отмечается понижение количества суммар-

Таблица

Влияние кватерона на содержание метанефрина и норметанефрина в тканях печени и головного мозга при экспериментальной
нейродистрофии желудка

Условия опытов	Гипоталамус			Кора			Печень		
	МН	НМН	МН+НМН	МН	НМН	МН+НМН	МН	НМН	МН+НМН
Контроль	0,070±0,01 (7×6)	0,085±0,01 (7×6)	0,155±0,016 (7×6)	0,011±0,001 (7×6)	0,024±0,002 (7×6)	0,035±0,003 (7×6)	0,009±0,001 (7×6)	0,037±0,005 (7×6)	0,046±0,006 (7×6)
Язва, через 24 час. декаптация	0,015±0,002 (5×6)	0,100±0,002 (5×6)	0,115±0,004 (5×6)	0,02±0,003 (5×6)	0,034±0,004 (5×6)	0,054±0,005 (5×6)	0,003±0,0004 (5×6)	0,058±0,006 (5×6)	0,061±0,007 (5×6)
Язва, через 24 час. декаптация	0,020±0,003 (4×6)	0,060±0,007 (4×6)	0,080±0,01 (4×6)	0,008±0,001 (4×6)	0,020±0,002 (4×6)	0,028±0,003 (4×6)	0,0075±0,001 (4×6)	0,043±0,005 (4×6)	0,0565±0,006 (4×6)
Кватерон (5 мг/кг), через 45 мин декаптация	0,009±0,001 (4×6)	0,022±0,002 (4×6)	0,031±0,004 (4×6)	0,010±0,001 (4×6)	0,020±0,003 (4×6)	0,030±0,004 (4×6)	0,0080±0,001 (4×6)	0,040±0,005 (4×6)	0,048±0,006 (4×6)
Кватерон (5 мг/кг), через 45 мин язва, через 2 час. декаптация	0,004±0,006 (4×6)	0,068±0,001 (4×6)	0,072±0,002 (4×6)	0,015±0,0016 (4×6)	0,020±0,003 (4×6)	0,035±0,005 (4×6)	0,005±0,0006 (4×6)	0,06±0,007 (4×6)	0,065±0,008 (4×6)
Кватерон (5 мг/кг), через 45 мин язва, через 24 час. декаптация	0,006±0,0008 (3×6)	0,045±0,005 (3×6)	0,051±0,006 (3×6)	0,012±0,002 (3×6)	0,018±0,0017 (3×6)	0,040±0,005 (3×6)	0,008±0,001 (3×6)	0,040±0,007 (3×6)	0,048±0,008 (3×6)

ных метоксипроизводных в тканях коры головного мозга и особенно гипоталамуса, в основном обусловленные сдвигами в содержании метанефрина. Содержание суммарных метоксипроизводных в печени статистически недостоверно повышается, что обусловлено возросшим количеством норметанефрина.

Через 45 мин после введения кватерона в дозе 5 мг/кг интактным животным наблюдается понижение количества суммарных метоксипроизводных в тканях коры головного мозга (на 14,7%) и, особенно, гипоталамуса (в 5 раз). В печени их содержание почти не подвергается изменениям.

В тех сериях опытов, где механическому раздражению пилородуоденальной области предшествовало введение кватерона, через 2 час. после нанесения травмы наблюдается одновременное проявление эффектов препарата и травмы в тканях печени, а в коре головного мозга и гипоталамусе, наоборот, кватерон предупреждает накопление метоксипроизводных, в основном за счет норметанефрина (таблица).

Предварительное введение кватерона, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой оболочки желудка, предотвращает истощение запасов метоксипроизводных в тканях коры головного мозга, наблюдаемое через 24 час. после нанесения механической травмы. Интересно, что в этих условиях суммарное содержание метаболитов катехоламинов в тканях печени даже превосходит исходный уровень, между тем как в тканевых гомогенатах гипоталамуса их содержание составляет около 30% контрольного уровня.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в механизмах сдвигов в тканевых запасах катехоламинов при нейродистрофии слизистой желудка, наряду с другими факторами, некоторую роль играет и изменение уровня их метаболитов. При сопоставлении этих данных нетрудно заметить, что в условиях, когда содержание биогенных аминов повышается, количество метоксипроизводных оказывается заметно пониженным.

С целью более детального исследования сдвигов метоксипроизводных катехоламинов в различных тканях внутренних органов нами изучался суточный ритм экскреции метанефрина и норметанефрина. Как показывают полученные данные, за 24 час. с мочой экскретируется $5,17 \pm 0,6$ мкг суммарных метоксипроизводных. Экспериментальная язва желудка приводит к резкому повышению метаболитов в моче ($8,37 \pm 1,02$ мкг/за 24 час.). Интересно, что кватерон, введенный интактным животным, способствует заметному понижению экскреции метанефрина и норметанефрина. Сопоставляя уровень тканевого содержания метанефрина и норметанефрина с таковым в моче, можно предположить, что кватерон, понижая количество метоксипроизводных одновременно в тканях и моче, по-видимому, участвует в процессах оксиметилирования биогенных аминов.

Տ. Լ. ՎԻՐԱԲՅԱՆ

Ուղեղի եւ ԼՏԱՐԴԻ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԵՏՕՔՍԻԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ՍՏԱՄՈՔՍԻ
ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՆՅՐՈՒԴԻՍՏՐՈՖԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ
ՔՎԱԹԵՐՈՆԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուղեղի տարբեր հատվածներում և լյարդի հյուսվածքներում առկա են մետանեֆրին և նորմետանեֆրին, ըստ որում ուսումնասիրված հատվածները միմյանցից տարբերվում են ոչ միայն դոմարային մետօքսիածանցյալների քանակությամբ, այլև մետանեֆրին (նորմետանեֆրին) հարաբերությամբ:

Ստամոքսի փորձարարական նեյրոդիստրոֆիա առաջացնելուց 2 ժամ անց, նշված հատվածներում խիստ իջնում է մետանեֆրինի քանակը և բարձրանում նորմետանեֆրինի պարունակությունը: Բացառություն է կազմում ուղեղի կեղևի մետանեֆրինը, որի պարունակությունը աճման տենդենց ունի:

Խոց առաջացնելուց 24 ժամ անց կատեխոլամինների մետօքսիածանցյալների դոմարային պարունակությունը ուղեղի հյուսվածքներում իջնում է, իսկ լյարդում վիճակագրականորեն ոչ հավաստելի՝ բարձրանում: Քվաթերոնի ներդրովայնային ներմուծումը կշռին 5 մգ/կգ դոզայով հանգեցնում մետօքսիածանցյալների պարունակության իջեցման՝ ուղեղի հյուսվածքներում, բոլորովին չազդելով լյարդի նշված ցուցանիշների վրա:

Հոդվածում քննվում է խոլինոլիտիկ դեղանյութերի ազդեցության ներքո ներքին օրգանների հյուսվածքներում (այդ թվում և լյարդում, ինչպես նաև ուղեղում) բիոգեն ամինների կուտակման մեխանիզմներում քվաթերոնի հավանական մասնակցությունը կատեխոլամինների օրտոմեթիլացման պրոցեսներում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Мат-лы научн. сессии, посвящ. 50-летию образования СССР, Ереван, 1972.
2. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Журн. Экспер. биол. и мед., 15, 6, 3, 1975.
3. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л., Татевосян А. Т. Клинич. фармакология в гастроэнтерологии, Киев, 1973.
4. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Саркисян А. М. Фармакол. и токсикол., 32, 3, 301, 1969.
5. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Фармакол. и токсикол., в печати.
6. Осинская В. О. Адреналин и норадреналин. М., 1964.
7. Осинская В. О. Физиология и биохимия биогенных аминов. М., 1969.
8. Утевский А. М. Адреналин и норадреналин. М., 1964.
9. Утевский А. М. Физиология и биохимия биогенных аминов. М., 1969.
10. Axelrod J. Science, 126, 3270, 400, 1957.
11. Axelrod J. Pharmacol., rev. 18, 1, part 1, 95, 1996.
12. Horst W. D., Gatanell P., Urbano S., Sheppard H. Life Sci., 8, 10, 473, 1969.
13. Iversen L. L. The uptake and storage of noradrenaline in Sympathetic nerves. Cambridge Univ. pres, 1967.
14. Iversen L. L., Glowinski J., Axelrod J. J. pharmacol. exper. terap., 157, 509, 1967.
15. Матлина Э. Ш., Большакова Т. Д., Шириня Э. А. Новые методы исследования гормонов и других биологически активных веществ. М., 1969.