

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ В ТКАНЯХ
ЖЕЛУДКА И НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ В УСЛОВИЯХ
ПРИМЕНЕНИЯ КВАТЕРОНА

Т. Л. ВИРАБЯН

Спектрофлюорометрическое определение катехоламинов показывает, что экспериментальная пептическая язва, вызванная травматизацией пилородуоденальной области, приводит к истощению запасов моноаминов стенки желудка. Параллельно повышается содержание изученных биоаминов в крови, желудочном соке и моче.

Под влиянием кватерона наблюдается увеличение количества моноаминов в тканевых депо желудка в результате блокирования повышенного выделения катехоламинов, наблюдаемого через 24 часа после нанесения травмы на пилородуоденальную область.

Установлено, что под влиянием такого «чрезвычайного» раздражителя, как травматизация 12-перстной кишки или трехчасовая иммобилизация в сочетании с электризацией, у крыс происходят дистрофические изменения слизистой желудка [1—3]. Исследования свидетельствуют о том, что в патогенезе экспериментальной нейродистрофии стенки желудка ведущая роль принадлежит симпатической нервной системе и особенно ее медиатору—норадреналину. Под воздействием патогенетического агента (травма, холод, электризация, массивное кровопускание) истощаются запасы моноаминов желудка [1, 4—9], надпочечников [10, 11], сердца [12—15] и мозга [8, 11, 16].

В целях выяснения механизмов, лежащих в основе количественных сдвигов в содержании катехоламинов стенки желудка, в настоящей работе нами изучался уровень моноаминов не только в тканевых гомогенатах желудка, но и в крови, в желудочном соке и в моче в условиях экспериментальной язвы, а также при использовании ганглиоблокирующего средства—кватерона.

Материал и методика. Опыты проводили на белых крысах весом 150—200 г. За 24 часа до опыта животных лишали пищи без ограничения доступа к воде. Экспериментальные пептические язвы вызывали методом Заводской [3]. В тех сериях опытов, где катехоламины определяли в тканях, животных забивали декапитацией через 24 часа после воздействия раздражающего агента.

Желудочный сок получали с помощью миниатюрных фистул, приготовленных из полистирола. Для сбора мочи животных помещали в специально сконструированную установку, где они имели свободный доступ к питью (1 часть воды+1 часть молока в количестве 25 мл). Желудочный сок и мочу собирали в течение 24 час., их объем

измеряли в мл. Для стабилизации моноаминов в посуду, предназначенную для сбора мочи, предварительно наливали по 1 мл 0,1 N серной кислоты. Белки, находящиеся в желудочном соке, осаждали перхлорной кислотой (в соотношении 1:10). Полученную смесь оставляли в холодильнике на ночь при 19°.

Кровь брали в количестве 10 мл и сразу же помещали в охлажденные пробирки с предварительно налитой смесью, состоящей из физиологического раствора, гепарина и ЭДТА, после чего добавляли равный объем 8%-ной перхлорной кислоты и оставляли на льду в течение 30 мин, затем осадок отделяли центрифугированием и в надосадочной жидкости определяли количество адреналина и норадреналина.

Содержание катехоламинов определяли флюорометрическим методом Бертлера и сотр. [17], флюоресценцию катехоламинов измеряли на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Хитачи» (Япония). Количество их выражали: в тканях—в нг/г, моче—мкг/мл, желудочном соке—нг/мл, а в крови—в мкг/л. Кватерон в дозе 5 мг/кг вводили внутривенно.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показывают, что в тканях желудка суммарное содержание катехоламинов составляет 277 ± 25 нг/г, причем содержание адреналина— $47 \pm 5,1$ нг/г, а норадреналина— 230 ± 25 нг/г, следовательно, катехоламины представлены в основном норадреналином, содержание которого почти в 6 раз выше чем адреналина.

Через 24 часа после нанесения раздражения возникают и развиваются морфологические изменения (эрозии, геморрагии, отеки, кровоизлияния и язвы разных размеров), одновременно наблюдается значительное понижение содержания суммарных катехоламинов за счет норадреналина, поскольку количество адреналина даже превышает исходный уровень (см. таблицу).

Кватерон, введенный интактным животным, способствует накоплению норадреналина, его уровень увеличивается на 24,5%. При этом количество адреналина хотя и возрастает, однако этот сдвиг статистически недостоверен. В сериях опытов, где препарат введен за 45 мин до нанесения травмы, обнаруживается надежное предупреждение деструктивных изменений слизистой желудка и истощения запасов норадреналина. Более того, количество медиатора симпатической нервной системы даже выше контрольного уровня.

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда исследователей, установивших истощение запасов катехоламинов в тканях надпочечников [10, 11], сердца [12—15], мозга [8, 16] под воздействием «стрессоров».

Для выяснения механизмов снижения содержания катехоламинов и особенно норадреналина в стенке желудка под влиянием травмы пилородуоденальной области и его накопления в условиях применения противоязвенного средства мы исследовали количественные сдвиги в содержании моноаминов не только в тканях, но также и в желудочном соке, крови и моче.

Таким образом, мы установили, что в желудочном соке обнаруживаются как адреналин, так и норадреналин, причем их содержание примерно одинаковое ($0,19 \pm 0,02$ нг/мл—адреналин и $0,26 \pm 0,02$ нг/мл—норадреналин). Результаты наших предыдущих исследований показа-

Таблица

Изменение содержания катехоламинов в тканях желудка и некоторых биологических жидкостях при экспериментальной язве в условиях применения кватерона

Условия опыта	Желудок			Желудочный сок			Кровь			Моча			Среднее число поражений
	А	НА	КА	А	НА	КА	А	НА	КА	А	НА	КА	
Контроль (n=12)	47± ±5,1	230± ±25	277± ±25	0,19± ±0,02	0,26± ±0,02	0,45± ±0,03	3,6± ±0,4	8,1± ±1,05	11,7± ±1,07	0,03± ±0,004	0,18± ±0,02	0,21± ±0,02	
Язва (n=10)	55± ±5,3	138± ±15,3	193± ±16,1	0,22±* ±0,02	0,36± ±0,02	0,58± ±0,031	6,1± ±0,45	16,1± ±2,1	22,2± ±2,5	0,104± ±0,01	0,43± ±0,05	0,534± ±0,06	6,1± ±0,7
Кватерон, 5 мг/кг (n=8)	50±* ±5,4	287± ±15	337± ±20	0,14± 0,01	0,16± ±0,01	0,30± ±0,015	2,9± ±0,3	6,5± ±0,7	9,4± ±0,8	0,025±* ±0,004	0,11± ±0,007	0,135± ±0,01	
Кватерон, 5 мг/кг (n=10)	57± ±4,9	251± ±15	308± ±17	0,17±* ±0,015	0,23±* ±0,04	0,40±* ±0,04	3,3±* ±0,31	7,5±* ±0,8	10,8±* ±0,8	0,052± ±0,007	0,15±* ±0,009	0,202±* ±0,02	1,05± ±0,15

Примечание n — количество опытов,

* — статистические недостоверные результаты.

ли, что в секрете желез дна изолированного желудочка норадреналин превалирует над адреналином, а в соке желез малой кривизны—наоборот [18]. Содержание адреналина превалирует над норадреналином и в желудочном соке у практически здоровых людей (19). Между тем, как показывают приведенные здесь данные, содержание норадреналина в желудочном соке интактных крыс заметно выше, чем адреналина.

Экспериментальная нейрогенная язва сопровождается повышением суммарного содержания катехоламинов в желудочном соке, крови и особенно в моче. Так, содержание катехоламинов в желудочном соке увеличивается на 28,8%, в крови примерно на 200%, в моче более чем на 254%.

Кватерон, введенный интактным животным, приводит к понижению концентрации суммарных моноаминов в желудочном соке (на 33,4%), крови (на 16,3%) и моче (на 35,8%).

Кватерон, введенный предварительно, за 45 мин до нанесения травмы, предупреждает возникновение и развитие морфологических изменений, надежно блокирует повышенное выделение катехоламинов желудочным соком и мочой. Интересно, что при этом содержание суммарных катехоламинов в моче и желудочном соке даже ниже исходного уровня. Однако количество адреналина превосходит исходный уровень. Суммарное содержание катехоламинов в крови под влиянием кватерона в условиях травматизации животного составляет $10,8 \pm 0,8$ мкг/л, что значительно ниже контрольного уровня.

Таким образом, как показывают приведенные здесь данные, в механизмах истощения тканевых запасов катехоламинов при экспериментальной язве определенное значение имеет их повышенное выделение желудочным соком и особенно мочой.

Полученные нами данные согласуются с результатами клинических исследований, показавших, что язвенная болезнь сопровождается повышением содержания биогенных моноаминов в желудочном соке [19, 20] и особенно в моче [21, 22].

В истощении запасов моноаминов в тканях стенки желудка, по-видимому, немаловажную роль играет и активирование окислительного дезаминирования биогенных аминов, и в частности норадреналина, в условиях травматизации животного [23].

Понижение содержания биогенных моноаминов в желудочном соке под влиянием кватерона можно объяснить блокированием их высвобождения из тканей желудка. В наших предыдущих исследованиях мы показали, что ацетилхолин в дозе 5 мкг/кг, введенный внутривентрально, значительно увеличивает содержание катехоламинов в крови, оттекающей из различных отделов желудка, между тем как предварительное введение кватерона существенно ослабляет эффект ацетилхолина [24].

В опытах на собаках, с изолированными по И. С. Павлову желудочками, было установлено, что кватерон в различных дозах, наряду с угнетением желудочной секреции у интактных животных, резко понижает в ней концентрацию адреналина и особенно норадреналина [18].

В механизме понижения концентрации катехоламинов в моче, по-видимому, некоторое значение имеет угнетение мочевыделительной и экскреторной функции почек под влиянием холинолитических средств [25, 26].

Итак, лечебный эффект холинолитических препаратов это результат накопления медиатора симпатической нервной системы—норадреналина—путем блокирования повышенного выделения его желудочным соком и мочой, а также угнетения активности митохондриальных моноаминоксидаз в стенке желудка.

Таким образом, экспериментальная нейрогенная язва сопровождается понижением содержания суммарных катехоламинов в стенке желудка и повышением концентрации биогенных моноаминов в крови, желудочном соке и моче.

Кватерон, введенный интактным животным, способствует накоплению катехоламинов путем блокирования их выделения желудочным соком и мочой.

В сериях опытов, где противоязвенный препарат введен предварительно до нанесения травмы, наблюдается надежное предупреждение возникновения и развития морфологических изменений слизистой, и параллельно этому происходит накопление медиатора симпатической нервной системы—норадреналина в тканях желудка.

Ереванский медицинский институт

Поступило 15. IV 1978 г.

**ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՀՅՈՒՍՎԱՄՔՆԵՐՈՒՄ ԵՎ ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ
ՀԵՂՈՒԿՆԵՐՈՒՄ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ՓՈՐՁԱՌԱԿԱՆ ԽՈՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ
ՔՎԱԹԵՐՈՆԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Տ. Լ. ՎԻՐԱՐՅԱՆ

Սպեկտրաֆոտոֆլյուորոմետրիկ հղանակով կատեխոլամինների քանակի որոշումը ցույց է տալիս, որ փորձառական նեյրոզեն խոցի առաջացումը հանդիսանում է ստամոքսի հյուսվածքների կատեխոլամինների պարունակության հյուսվածքում: Հյուսվածքային մեխանիզմների ուսումնասիրությունը վկայում է, որ այդ պատճառները բազմազան են: Մասնավորապես ենթադրվում է, որ փորձարարական խոցի առաջացման և դարգացման ընթացքում ստամոքսի և առհասարակ այլ օրգանների (լյարդ, մակերիկամ, ուղեղ) հյուսվածքները զրկվում են կատեխոլամիններ կլանելու և կուտակելու հատկությունից: Այդ է պատճառը, որ նման պայմաններում մեծանում է կենսամինների պարունակությունը արյան, մեզի և ստամոքսահյուսվածքի մեջ:

Հակախոցային դեղամիջոցների (մասնավորապես քվաթերոնի) ազդեցությամբ բարձրանում է կենսամինների և հատկապես նորադրենալինի պարու-

նակությունը ստամոքսի ճյուղվածքներում, որը զուգորդվում է արյան, մեզի և ստամոքսահյուսքի մոնոամինների պարունակության զգալի իջեցումով: Բերված փաստերը վկայում են, որ հակախոցային դեղամիջոցների ազդեցության կարևոր պայմաններից մեկը մոնոամինների արտաթորման բլոկադան է. որով և սիմպատիկ ներվային համակարգության զրգոյի փոխանցիչ նորադրենալինը կուտակվում է ճյուղվածքներում և ապահովում իր տրոֆիկ-հարմարվողական ֆունկցիան ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա:

THE CHANGE OF CATECHOLAMINE CONTENT IN STOMACH TISSUES AND IN SOME BIOLOGICAL FLUIDS DURING EXPERIMENTAL ULCER AT KWATERON USE

T. L. VIRABIAN

Spectrofluorimetric determination of catecholamines shows that the experimental neurogenetic ulcer caused by traumatism of the pyloroduodenetical region leads to the cachexia of the supply of stomach wall monoamines. Parallel to it, the contents of the studied bioamines heightens considerably in the blood, gastric juice and urine.

Under the influence of cholinolytic agent of kwateron the rise of monoamine level in tissue depo of the stomach is observed as a result of blocking of the heightened discharge of catecholamines registered in 24 hours following the trauma.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков С. В., Заводская И. С., Мореза Е. В., Веденеева З. И. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Л., 1969.
2. Забродин О. Н. Фармакол. и токсикол., 5, 559, 1969.
3. Заводская И. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 37, 1, 192, 1954.
4. Вирабян Т. Л. Тр. Ермединститута, 37, 1, 26, 1974.
5. Заводская И. С. Регуляторная функция биогенных аминов, 41, Л., 1970.
6. Заводская И. С., Мореза Е. В. Достижения современной фармакологии, 279, Л., 1976.
7. Мирзоян С. А. Журн. exper. и клин. мед., 9, 1, 3, 1969.
8. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Журн. exper. и клин. мед., 15, 6, 3, 1974.
9. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Саркисян А. М. Биологический журнал Армении, 22, 1, 561, 1969.
10. Кассиль Г. Н., Крыжановский Г. Н., Матлина Э. Ш., Пухова Г. С., Графова В. И. ДАН СССР, 204, 1, 249, 1972.
11. Матлина Э. Ш. Успехи физиологических наук, 204, 1, 128, 1972.
12. Заводская И. С., Мореза Е. В. Кардиология, 8, 7, 73, 1968.
13. Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш. Мат-лы симп. ФАН, 128, 1969.
14. Chung C. S. J. pharmacy and pharmacol., 19, 2, 73, 1967.
15. Lehmann A. Compt. rend. Soc. biol., 159, 1, 62, 1965.
16. Погодаев К. И., Турова Н. Ф., Лебедев В. М. Украин. биохим. журн., 41, 4, 348, 1969.
17. Bertler A., Carlsson A., Rosenqren E. Acta physiol. scand., 41, 273, 1958.
18. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. ДАН АрмССР, 3, 134, 1967.
19. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Тез. докл. Всесоюз. конф., посвящ. 70-летию со дня рожд. проф. Коштоянца Х. С., 82, Ереван, 1971.

20. Горюховский Л. П. Терапев. архив., 4, 57, 1973.
21. Андрухио Е. А. Врачебное дело. 3, 57, 1971.
22. Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В. Клиническая биохимия катехоламинов. М., 1967.
23. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Фармакол. и токсикол., 2, 193, 1977.
24. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Журн. exper. и клинич. мед., 14, 2, 3, 1974.
25. Никитин А. И., Фоменко Г. Ф. Фармакол. и токсикол., 5, 561, 1971.
26. Kleinsorge H., Kovach A. S. Z. ges. exp. med., 127, 543, 1956.