

УДК 616.33—002.44:615.2+3

С. А. МИРЗОЯН, Т. Л. ВИРАБЯН

## ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАНЕФРИНА И НОРМЕТАНЕФРИНА В РАЗЛИЧНЫХ ЗОНАХ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЕГО НЕЙРОДИСТРОФИИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КВАТЕРОНА

Приведены результаты исследования по количественному определению метанефрина и норметанефрина в различных зонах желудка (малая и большая кривизны, пилорическая область) и 12-перстной кишки при экспериментальной нейрогенной дистрофии под влиянием кватерона. Полученные данные свидетельствуют, что в тканях отдельных рефлекторных зон желудка и 12-перстной кишки обнаруживается наличие метанефрина и норметанефрина.

Через 2 часа после нанесения механической травмы количество норметанефрина заметно повышается, а содержание метанефрина, наоборот, понижается. Через 24 часа после вызывания экспериментальной язвы суммарное содержание метокси-производных значительно понижается.

Кватерон, введенный за 45 минут до нанесения травмы, предупреждает истощение запасов метанефрина (частично) и норметанефрина (полностью), наблюдаемое через 24 часа после вызывания дистрофии желудка.

Экспериментами на животных и наблюдениями в клинике [2—4, 6, 13] установлено, что, во-первых, в желудочном соке собаки и человека имеется ощутимое количество норадреналина и адреналина [3, 10, 12]; во-вторых, в секрете желез изолированного по И. П. Павлову желудочка большой кривизны суммарное содержание катехоламинов в 3—4 раза выше, чем в соке желудочка малой кривизны [3, 12]; в-третьих, на клиническом материале установлено, что в навесках тканей различных отделов желудка и 12-перстной кишки, извлеченных при оперативном вмешательстве у больных, страдающих язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, отмечаются неоднозначные изменения в содержании катехоламинов в зависимости от локализации и течения язвенного поражения [3, 12].

В опытах на крысах с экспериментальной язвой желудка отмечается истощение запасов моноаминов в стенке желудка [6, 13]. У животных, получивших нейротропные противоязвенные средства, наблюдается предупреждение развития дистрофических изменений слизистой желудка с одновременным депонированием биогенных моноаминов.

С целью выяснения механизма изменения уровня моноаминов проведены опыты с изучением сдвигов содержания дофа и дофамина в стенке желудка. Результаты исследований показывают, что в условиях экспериментальной язвы обнаруживается уменьшение содержа-

ния непосредственных предшественников катехоламинов в различных тканях (в том числе и в желудке). Дальнейшие поиски в этом направлении привели нас к весьма интересному факту—оказывается, что при нейродистрофии желудка имеет место обильное выделение катехоламинов желудочным соком и мочой [11]. Одновременно активируется окислительное дезаминирование дофамина, серотонина и норадреналина [7]. Становятся очевидными некоторые стороны значительного уменьшения катехоламинов в стенке желудка, наблюдаемого через 24 часа после нанесения травмы на пилородуоденальную область с целью получения экспериментальной модели язвы желудка у животных. Как показали наши исследования, в механизме накопления биогенных моноаминов под влиянием холинолитических средств имеет некоторое значение способность последних блокировать выброс их из тканей организма [5].

Представляются существенными и результаты опытов, в которых было обнаружено, что ганглиоблокаторы обладают способностью тормозить активность моноаминоксидаз в отношении норадреналина и серотонина [7].

Цель настоящей работы—установить изменение уровня метоксипроизводных катехоламинов (метанефрин, норметанефрин) в различных отделах желудка, обнаружить эффекты кватерона на количественные сдвиги 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 различных отделов желудка.

### Методы исследования

Опыты поставлены на белых крысах весом 200—250 г. Для опыта отбирались равные по весу животные, находившиеся в одинаковых условиях и на одинаковом пищевом рационе. Под легким эфирным наркозом при асептических условиях вскрывали по белой линии брюшную полость. Затем на дуоденальную область наносили механическое раздражение в течение 10 мин. Наложение зажима производили очень осторожно, так, чтобы избежать повреждения сосудов, проходящих по гастродуоденальной области. После нанесения травмы рану брюшной полости послойно зашивали, и через 2 и 24 часа животных умерщвляли декапитацией, затем производили вскрытие. Навески тканей, взятые из различных частей желудка, весом 1 г гомогенизировали в 0,4н растворе перхлорной кислоты и в гомогенатах определяли количество метанефрина и норметанефрина по флюорометрической методике Э. Ш. Матлиной и соавт. [1] с некоторой модификацией, сделанной нами. Спектры возбуждения и флюоресценции снимали на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Хитачи». Максимум спектра возбуждения продукта окисления кристаллического мета-

неферина находится при 410 мкм, а спектра флюоресценции—в пределах 510 мкм. Максимум спектров возбуждения и флюоресценции норметанефрина составляет соответственно 400 и 500 мкм. Однако для определения в одной пробе обоих метоксипроизводных. (при РН—5,5), флюоресценцию мы измеряли при двух значениях спектра возбуждения 410 и 460 мкм, при этом спектр флюоресценции составлял 510 мкм. Измерение проб производили при щели возбуждения—12 и флюоресценции—20. Препарат вводили внутривентриально за 45 мин. до нанесения механического раздражения.

### Результаты исследований и их обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют, что в тканях различных отделов желудка (малая и большая кривизны, пилорическая область) и 12-перстной кишки обнаруживается наличие метанефрина и норметанефрина. Причем наибольшее количество суммарных метоксипроизводных обнаруживается в гомогенатах малой кривизны, затем 12-перстной кишки, пилорической области, а наименьшее—большой кривизны. Интересно, что в изученных зонах соотношение метанефрин—норметанефрин почти одинаково в тканях малой кривизны, пилоруса и 12-перстной кишки, между тем как в гомогенатах большой кривизны содержание норметанефрина более чем в 4 раза превосходит количество метанефрина (табл. 1).

Через 2 часа после нанесения травмы наблюдается повышение содержания норметанефрина во всех изученных полях желудка и 12-перстной кишки, причем в области большой кривизны незначительное (на 21, 1%), тогда как в тканях пилорической области, 12-перстной кишки и малой кривизны его количество превышает исходный уровень соответственно на 36,3, 50 и 92,3%. Существенно, что в этих условиях уровень метанефрина оказывается резко пониженным в тканях малой кривизны—в 24 раза, пилорической области в 21,5 раза, 12-перстной кишки в 14,7 раза, а большой кривизны всего в 4 раза.

Через 24 ч. после нанесения травмы на пилородуоденальную область количество суммарных метоксипроизводных катехоламинов в тканях малой кривизны, пилоруса, 12-перстной кишки понижается, а в гомогенатах большой кривизны, наоборот, их уровень превосходит исходную величину. При этом понижение содержания суммарных метоксипроизводных обусловлено истощением запасов как норметанефрина, так и особенно метанефрина. В области большой кривизны сдвиг количества суммарных метоксипроизводных обусловлен лишь изменением содержания норметанефрина.

При сопоставлении сдвигов содержания метанефрина и норметанефрина с изменением количества исходных биоаминов [6, 12] можно прийти к выводу, что повышение содержания адреналина в тканях желудка через 24 часа, и особенно через 2 ч, после нанесения травмы сопровождается резким уменьшением его метаболита, между тем как в отношении норадреналина наблюдается однонаправленное изме-

Таблица 1

Влияние кватерона на содержание метанефрина и норметанефрина в тканях различных отделов желудка и 12-перстной кишки при экспериментальной язве желудка

Условия опытов	МК			БК			ПИЛ			12-П/К		
	МН	НМН	МН+ +НМН	МН	НМН	МН+ +НМН	МН	НМН	МН+ +НМН	МН	НМН	МН+ +НМН
Контроль	0,048± 0,005 (7×6)	0,052± 0,006 (7×6)	0,100± 0,01 (7×6)	0,016± 0,002 (7×6)	0,066± 0,007 (7×6)	0,082± 0,009 (7×6)	0,043± 0,005 (7×6)	0,044± 0,005 (7×6)	0,087± 0,009 (7×6)	0,05± 0,005 (7×6)	0,040± 0,005 (7×6)	0,09± 0,01 (7×6)
Язва, через 2 ч. декапитация	0,002± 0,0003 (5×6)	0,100± 0,014 (5×6)	0,102± 0,014 (5×6)	0,004± 0,0005 (5×6)	0,080± 0,01 (5×6)	0,084± 0,01 (5×6)	0,002± 0,0003 (5×6)	0,060± 0,007 (5×6)	0,062± 0,007 (5×6)	0,0034± 0,0004 (5×6)	0,060± 0,008 (5×6)	0,0634± 0,008 (5×6)
Язва, через 24 ч. декапитация	0,0036± 0,0005 (4×6)	0,037± 0,006 (4×6)	0,040± 0,006 (4×6)	0,014± 0,002 (4×6)	0,088± 0,01 (4×6)	0,100± 0,011 (4×6)	0,016± 0,002 (4×6)	0,032± 0,004 (4×6)	0,048± 0,006 (4×6)	0,0085± 0,001 (4×6)	0,030± 0,004 (4×6)	0,0385± 0,005 (4×6)
Кватерон 5 мг/кг, через 45 мин. декапитация	0,009± 0,001 (4×6)	0,089± 0,01 (4×6)	0,098± 0,012 (4×6)	0,015± 0,002 (4×6)	0,073± 0,01 (4×6)	0,078± 0,013 (4×6)	0,006± 0,001 (4×6)	0,073± 0,001 (4×6)	0,079± 0,0014 (4×6)	0,0046± 0,0006 (4×6)	0,069± 0,01 (4×6)	0,073± 0,01 (4×6)
Кватерон 5 мг/кг, через 45 мин. язва, через 2 ч. декапитация	0,005± 0,0006 (4×6)	0,09± 0,01 (4×6)	0,095± 0,012 (4×6)	0,0040± 0,0005 (4×6)	0,092± 0,01 (4×6)	0,096± 0,011 (4×6)	0,006± 0,001 (4×6)	0,07± 0,005 (4×6)	0,046± 0,01 (4×6)	0,0040± 0,0006 (4×6)	0,078± 0,01 (4×6)	0,082± 0,013 (4×6)
Кватерон 5 мг/кг, через 45 мин. язва, через 24 ч. декапитация	0,005± 0,0006 (3×6)	0,064± 0,01 (3×6)	0,069± 0,011 (3×6)	0,015± 0,002 (3×6)	0,063± 0,01 (3×6)	0,078± 0,012 (3×6)	0,010± 0,001 (3×6)	0,057± 0,008 (3×6)	0,067± 0,01 (3×6)	0,006± 0,01 (3×6)	0,07± 0,01 (3×6)	0,076± 0,012 (3×6)

нение, т. е. истощение запасов норадреналина сочетается с понижением количества норметанефрина.

Изучение содержания метанефрина и норметанефрина под влиянием кватерона у интактных животных свидетельствует, что препарат способствует накоплению норметанефрина в тканях малой кривизны (на 71,1%), пилорической области (на 70%), 12-перстной кишки (на 72,5%), большой кривизны (на 10,6%). В этих условиях содержание метанефрина во всех изученных зонах резко понижается, за исключением большой кривизны, где количество метанефрина хотя и понижается, но это статистически недостоверно.

В этих сериях опытов, где кватерон применен за 45 мин до нанесения травмы, отмечается частичное предупреждение истощения метанефрина, наблюдаемое через 2 часа после нанесения травмы. В отношении норметанефрина наблюдается или суммирование эффектов травмы и препарата (большая кривизна, 12-перстная кишка), или же преобладает действие кватерона (малая кривизна, пилорическая область). Кватерон, введенный за 45 мин до механической травмы, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой желудка частично (в отношении метанефрина) или полностью (в отношении норметанефрина) предотвращает истощение запасов метоксипроизводных катехоламинов, наблюдаемое через 24 часа после нанесения травмы. Более того, в этих условиях количество суммарных метоксипроизводных по сравнению с исходным уровнем хотя и понижено, но при этом содержание норметанефрина оказывается повышенным в тканях малой кривизны (на 15,3%), пилорической области (на 29,5%) и особенно 12-перстной кишки (на 75%). В области большой кривизны содержание норметанефрина незначительно понижено по сравнению с нормой.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что при экспериментальной нейрогенной дистрофии желудка наблюдается неодинаковое изменение количества метанефрина и норметанефрина. Истощение запасов метоксипроизводных катехоламинов при дистрофических поражениях слизистой желудка можно объяснить как изменением активности катехол—о—метилтрансферазы, так и усилением их экскреции мочой.

### Выводы

1. В тканях различных топографических зон желудка и 12-перстной кишки обнаруживается наличие метанефрина и норметанефрина. Причем изученные зоны различаются не только по суммарному содержанию метоксипроизводных катехоламинов, но и по соотношению метанефрин—норметанефрин.

2. Экспериментальная нейрогенная дистрофия оказывает неодинаковое действие на содержание метанефрина и норметанефрина в различных топографических зонах желудка и 12-перстной кишки: че-

րեզ 2 ժամ անց ներմուծումից հետո նորմալ քանակությամբ արյունում նորմալ քանակությամբ է պարունակվում մետանեֆրինը, որը 24 ժամ անց նորմալ քանակությամբ է պարունակվում արյունում։

3. Կվատերոն, ներմուծված 45 րոպեից առաջ, կարող է նվազեցնել մետանեֆրինի քանակությունը արյունում (պարտիալ) և նորմալ քանակությամբ է պարունակվում արյունում։

Կաֆեդրա ֆարմաքոլոգիայի Երևանյան  
 Երկրորդ մեդիցինական ինստիտուտի

Ստացվել է 15/VI 1976 թ.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Տ. Լ. ՎԻՐԱՅԱՆ

**ՄԱՍՆԱԿԱՆԱԿՈՒՄԻ ՄԵՏԱՆԵՖՐԻՆԻ  
 ԵՎ ՆՈՐՄԵՏԱՆԵՖՐԻՆԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
 ՄԱՍԻՆՆԵՐԻ ՖՈՐՄԱՐԱՐԱԿԱՆ ՆՅՐՈՂԻՄՏՐՈՒՅԻՆ ԴԵՊՈԶԻՏ, ԲՆԱԿԱՆԱԿՈՒՄԻ  
 ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մարտի 1-ին անցանցիկ լիարյունությամբ փորձերի արդյունքները վկայում են, որ ստամոքսի տարբեր զոնաների և 12-մատնյա աղու հյուսվածքներում առկա է ինչպես նորմետանեֆրին, այնպես էլ մետանեֆրին, ըստ որում ուսումնասիրված զոնաները իրարից տարբերվում են ոչ միայն կառուցվածքային մեթոքսիածանցյալների գոմարային պարունակությամբ, այլև մետանեֆրին—նորմետանեֆրինային փոխհարաբերությամբ։ Մեթոքսիածանցյալների ամենաբարձր քանակություն հայտնաբերված է ստամոքսի փոքր կորուսվածքում, այնուհետև 12-մատնյա աղում, ստամոքսի պիլորիկ հատվածում, իսկ ամենաբարձր մեծ կորուսվածքում։ Եթե փոքր կորուսվածքում, պիլորուսում և, 12-մատնյա աղում մետանեֆրինը և նորմետանեֆրինը ներկայացված են գրեթե նույն քանակներով, ապա ստամոքսի մեծ կորուսվածքում նորմետանեֆրինի պարունակությունը ավելի քան 4 անգամ գերազանցում է մետանեֆրինի պարունակությանը։ Փորձարարական խոց առաջացնելուց 2 ժամ անց ուսումնասիրված բոլոր հատվածներում նկատվում է նորմետանեֆրինի պարունակության բարձրացում և մետանեֆրինի քանակի արտահայտված իջեցում։

Խոցի առաջացումից 24 ժամ անց նշված հատվածներում (բացառությամբ մեծ կորուսվածքի) մեթոքսիածանցյալների գոմարային պարունակությունը զգալիորեն իջնում է, որը պայմանավորված է ինչպես նորմետանեֆրինի, այնպես էլ, հատկապես, մետանեֆրինի քանակությունների իջեցումով։ Նման պայմաններում մեծ կորուսվածքում նորմետանեֆրինի քանակությունը աննշան չափով բարձրանում է։

Քվաթերոնի ներմուծումից 45 րոպե անց ստամոքսի տարբեր հատվածներում և 12-մատնյա աղում նկատվում է նորմետանեֆրինի քանակի զգալի բարձրացում, որը զուգորդվում է մետանեֆրինի պարունակության իջեցումով: Փորձերի այն սերիաներում, որտեղ պրեպարատը ներարկվում է փորձարարական խոց առաջացնելուց 45 րոպե առաջ, նկատվում է կամ պրեպարատի և տրավմայի ազդեցությունների գումարում, կամ գերակշռում է քվաթերոնի ներգործությունը մետանեֆրինի և նորմետանեֆրինի պարունակության վրա:

Էքսպերիմենտալ խոց առաջացնելուց 45 րոպե առաջ քվաթերոնի ներարկումը կանխում է ոչ միայն ստամոքսի ըորձաթաղանթում մորֆոլոգիական փոփոխությունների առաջացումը և զարգացումը, այլև մասնակիորեն (մետանեֆրին) կամ ամբողջապես (նորմետանեֆրին), արգելակում խոցի առաջացումից 2% ժամ անց ստամոքսի և 12-մատնյա աղու հյուսվածքներում դիտվող կատեխոլամինների մեթոքսիածանցյալների հյուսվածում: Դեռ ավելին, նման պայմաններում նորմետանեֆրինի քանակը անգամ գերազանցում է ելքային պարունակությանը:

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքներից կարելի է եզրակացնել, որ փորձարարական ներլորդիստրոֆիան ուղեկցվում է հյուսվածքային մետանեֆրինի և նորմետանեֆրինի պարունակության նվազումով, իսկ գանգրիոլիտիկ դեղանյութ՝ քվաթերոնը, որը ներարկվում է նախօրոք, լրիվ կամ մասնակիորեն կանխում է մեթոքսիածանցյալների նկարագրած տեղաշարժերը: Ստացված արդյունքները կարող են բանալի հանդիսանալ փորձարարական խոցի և խոլինոլիտիկ դեղանյութերի ազդեցության տակ կատեխոլամինների կրած քանակական տեղաշարժերի որոշ մեխանիզմների պարզաբանման համար:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Матлина Э. Ш., Большакова Т. Д., Ширинян Э. А. В сб.: Новые методы исследования гормонов и других биологически активных веществ. М., 1969, стр. 117.
2. Мирзоян С. А. Журнал exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1969, 9, 1, стр. 3.
3. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. ДАН Арм. ССР, 1967, 45, 3, стр. 148.
4. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Бюлл. exper. биол. и мед., 1969, 10, стр. 56.
5. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Журн. exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1974, 14, 2, стр. 3.
6. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Журнал exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1975, 15, 6, стр. 3.
7. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Фармакология и токсикология (в печати).
8. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л., Гаспарян Е. И. Тез. докл. I Всесоюз. съезда гастроэнтерологов. М., 1973, стр. 130.
9. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л., Гаспарян Е. И. ДАН Арм. ССР, 1973, 57, 2, стр. 118.
10. Мирзоян С. А., Гаспарян Е. И., Вирабян Т. Л. Тез. докл. Всесоюз. конф., посвящ. 70-летию со дня рождения акад. Х. С. Коштоянца. Ереван, 1971, стр. 82.
11. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л., Тагевосян А. Т. Мат. I Всесоюз. симпозиума: Клинич. фармакология в гастроэнтерологии. Киев, 1973, стр. 121.
12. Мирзоян С. А., Есаян Н. А., Вирабян Т. Л., Казарова Е. К. Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 2, стр. 55.
13. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Саркисян А. М. Фармакология и токсикология, 1969, 32, 3, стр. 301.