

ФАРМАКОЛОГИЯ

С. А. Мирзоян, чл.-корр. АН Армянской ССР, и Р. А. Назаретян

Влияние ганглиоблокаторов на содержание гистамина
 и гистаминопексическую способность различных полей желудка
 при его экспериментальной язве

(Представлено 1/VII 1967)

Обнаружение в стенке и секрете желудка медиаторов и биогенных аминов (1-4) имеет большое значение в понимании центральных и местных механизмов регуляции функции желудка в норме и патологии, а также при воздействии лекарственных средств. В этом отношении определенное внимание заслуживают интенсивность высвобождения гистамина (5, 6), во многом обусловленная ацетилхолином, а также катехоламинами (6, 7), и механизмы его инактивации, среди которых обращает на себя внимание способность сыворотки крови и тканей других органов связывать добавленный к ним гистамин (7), что получило название гистаминопексии. Установлено, что гистаминопексическая способность (ГПС) тканей сохраняется в условиях инактивации системы гистаминаза-гистидиндекарбоксилаза (8) и связана с образованием комплексного соединения гистамина с γ -глобулиновой фракцией белков.

У больных с язвенной болезнью установлено повышенное содержание гистамина в крови, желудочном соке и тканях желудка (9, 10). Отсутствие у этих больных ГПС сыворотки крови в стадии обострения (11) и повышение ГПС при назначении минеральной воды „Джермук“ в условиях нейрогенной дистрофии стенки желудка (12) создали предпосылки для более глубокого изучения обмена гистамина при язве желудка.

В предыдущей нашей работе (13) было установлено, что одним из механизмов лечебного действия ганглиоблокирующих средств (кватерона) при экспериментальной язве желудка является повышение ГПС тканей желудка, нарушение которой может иметь определенное значение в патогенезе язвенной болезни.

В настоящем сообщении приводятся результаты исследований гистаминового обмена в различных полях желудка у крыс и его изменений под влиянием кватерона и нового ганглиоблокатора из груп-

пы бензофурана, который по своим эффектам превосходит противовоспалительную активность известных ганглиоблокирующих средств (14). Предпосылкой к настоящей работе служили и данные о неодинаковом количественном содержании гистамина в различных отделах желудочно-кишечного тракта (15), а также работы нашей кафедры по различной реакции большой, малой кривизны и пилорического отдела желудка в ответ на введение холинолитических препаратов.

Опыты ставились на белых крысах-самцах, весом 170—200 г, которые содержались на определенном и постоянном пищевом рационе. Язвенные поражения вызывались накладыванием зажима на пилородуоденальную область (16), причем в каждой серии животные подразделялись на подопытные и контрольные группы. Препараты вводились подопытным животным внутримышечно (кватерон 10 мг/кг, а производное бензофурана 25 мг/кг) за 20 минут до нанесения раздражения и повторно через каждые 6, 12 и 24 часа. Животным контрольной группы вводилось такое же количество физиологического раствора.

Спустя сутки животные декапитировались, желудки извлекались, делились на две части соответственно малой и большой кривизне. Затем осматривалось состояние слизистой оболочки каждой части и определялись интенсивность и количество видимых дистрофических поражений (кровоточивости, эрозии, язвы).

Из каждой части желудка брались навески тканей по 0,5—1 г для определения содержания общего и свободного гистамина, а также гистаминопексической способности тканей. Определение свободного гистамина и ГПС проводилось хроматографическим методом (17), с некоторой модификацией (18), а общего гистамина по методу (19) гидролиза в течение 3 минут с концентрированной соляной кислотой.

Для каждого определения использовались желудки 5 крыс.

Результаты опытов показывают, что при вызывании нейрогенной дистрофии стенки желудка у крыс посредством вышеуказанного метода в 90—100% случаев обнаруживаются выраженные деструктивные изменения слизистой оболочки желудка. У контрольной группы животных при вскрытии желудка через 24 часа после нанесения травмы отмечается резкая отечность слизистой, сглаженность складок, гиперемия, синюшность, разлитые и точечные геморрагии, а также эрозии и множественные язвы. При подсчете деструктивных изменений в стенке желудка оказалось, что имеется наглядная количественная разница в расположении этих поражений в зависимости от соответствующего отдела желудка.

Сопоставление среднего числа дистрофических поражений в расчете на одного животного с их локализацией показало, что в области малой кривизны их количество в два с лишним раза больше, чем на большой кривизне.

Результаты проведенных исследований представлены в сводной табл. 1. Анализ полученных данных позволяет установить, что у

Таблица 1

Зависимость интенсивности дистрофических поражений желудка у крыс от изменений количества гистамина и гистаминопексической способности различных полей желудка при экспериментальной язве, лечении кватероном и производным бензофурана

Состояние животного	Количество животных	Поражаемость животных в %	Малая кривизна				Большая кривизна			
			количество гистамина в мкг/1 г ткани		гистаминопексия в %	количество деструктивных поражений на 1 животное	количество гистамина в мкг/1 г ткани		гистаминопексия в %	количество деструктивных поражений на 1 животное
			общего	свободного			общего	свободного		
Норма	30	—	17,5±1,12	11,6±0,95	65,2±1,1	—	19,4±1,3	9,8±0,9	79,3±2,1	—
С экспериментальной язвой	50	97,3±1,7	31,6±1,75 P<0,001	19,6±1,5 P<0,02	48,4±1,7 P<0,001	5,8±0,5	30,4±1,8 P<0,001	12,4±1,4 P<0,05	61,2±1,9 P<0,02	2,5±0,4
С экспериментальной язвой при введении кватерона	50	51,1±5,7	18,3±1,26 P<0,001	14,2±1,38 P<0,05	61,0±1,4 P<0,001	2,1±0,36 P<0,001	22,1±1,4 P<0,02	10,5±1,3 P<0,05	72,5±1,8 P<0,02	1,08±0,12 P<0,02
С экспериментальной язвой при введении производного бензофурана	50	21,4±1,1	16,1±1,05 P<0,001	9,8±0,75 P<0,02	70,1±1,3 P<0,001	1,1±0,1 P<0,001	19,5±1,2 P<0,001	9,1±0,9 P<0,05	80,3±2,3 P<0,001	0,8±0,1 P<0,001

интактных животных в стенке различных полей желудка содержание гистамина (общего и свободного), а также ГПС тканей неодинаково выражены. В частности, обращает на себя внимание, что в области малой кривизны ГПС тканей выражена заметно слабее, чем на большой кривизне. Наряду с этим можно заметить, что в стенке большой кривизны желудка содержание общего гистамина несколько больше, чем в области малой кривизны, в то время как количественные соотношения свободного гистамина в указанных полях желудка представляют противоположную картину.

При воспроизведении рефлекторной экспериментальной язвы желудка наблюдается определенное повышение количества общего и свободного гистамина, причем оно более интенсивно проявляется в тканях стенки малой кривизны желудка. Одновременно происходит заметное снижение ГПС тканей желудка, причем оно также сильнее выражено в области малой кривизны.

Полученные результаты позволяют выдвинуть предположение о том, что наряду с другими факторами одной из причин более частого поражения язвенным процессом области малой кривизны желудка, по-видимому, является сравнительно низкая ГПС тканей малой кривизны. Таким образом, гистаминопексическая способность может быть рассмотрена как один из защитных механизмов тканей желудка.

При лечении подопытных животных, подвергшихся накладыванию зажима на пилородуоденальную область, ганглиоблокирующими препаратами (кватерон и производный бензофурана) наблюдается тенденция к нормализации нарушенного обмена гистамина, причем значительно снижается процент поражаемости животных и, более наглядно, уменьшается среднее количество дистрофических поражений, приходящихся на одного животного.

В то же время в стенке желудка этих животных защитные механизмы не только не угнетены, но и, как показывает некоторое повышение ГПС (особенно в случае применения производного бензофурана), даже усилены. Количество общего и свободного гистамина в стенке различных полей желудка указанных животных мало чем отличается от содержания их у интактных животных.

Оценивая эффективность изучаемых препаратов в предупреждении развития дистрофических поражений стенки желудка при экспериментальной язве, можно заметить, что в определенном количестве случаев (особенно при использовании кватерона) поражаемость стенки желудка подопытных животных полностью не устраняется, хотя и интенсивность образования язв заметно уменьшается. Сопоставляя изменения содержания гистамина и ГПС тканей у животных с полностью положительным эффектом с таковыми у части подопытных крыс, с отсутствием противоязвенного действия изучаемых препаратов, было установлено, что у последних сдвиги в содержании гиста-

мина и ГПС тканей почти не отличаются от уровня гистамина и ГПС контрольных (не подвергавшихся лечению) животных.

Приведенный материал дает нам основание сделать нижеследующие выводы.

1. Содержание общего и свободного гистамина, а также гистаминопексическая способность тканей различных полей желудка не одинаковы, причем ГПС в области малой кривизны заметно слабее выражена, чем на большой кривизне.

2. При возникновении экспериментальной нейрогенной дистрофии стенки желудка наблюдается повышение количества общего и свободного гистамина, при одновременном снижении гистаминопексической способности, что особенно интенсивно проявляется в области малой кривизны.

3. Гистаминопексическая способность тканей желудка является одним из эффективных защитных механизмов органа, нарушение которого может иметь определенное значение в патогенезе язвенной болезни.

4. Повышение гистаминопексической способности тканей желудка под влиянием ганглиоблокаторов является новой стороной действия указанных средств, имеющей существенное значение в лечении и профилактике обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ս. Հ. ՄԻՐՉՈՅԱՆ, Հայկական ՍՍՀ ԳԱ քրրակից-անդամ, և Թ. Ա. ՆԱԶԱՐԵԹՅԱՆ

Գանգլիոլիտիկների ազդեցությունը ստամոքսի տարբեր դաշտերում հիստամինի պարունակության և հիստամինոպեքսիայի վրա էքսպերիմենտալ խոցի ժամանակ

Բացահայտված է, որ ստամոքսի պատի հյուսվածքների ազատ հիստամինի կապելու (հիստամինոպեքսիայի էֆեկտը) հատկությունը, որը զգալի կերպով իջնում է էքսպերիմենտալ խոցի պայմաններում, հանդիսանում է տվյալ օրգանի կարևոր պաշտպանողական մեխանիզմներից մեկը, ընդ որում այս հատկությունը ավելի թույլ է արտահայտված ստամոքսի փոքր կորուսյան շրջանում: Այս երևույթը դիտվում է որպես փոքր կորուսյունում ստամոքսի խոցի հաճախակի տեղակայման պատճառներից մեկը:

Հայտնաբերված է նաև, որ էքսպերիմենտալ խոցի պայմաններում նկատվում է ընդհանուր և ազատ հիստամինի քանակի բարձրացում, առավել արտահայտված ստամոքսի փոքր կորուսյունում:

Գանգլիոլիտիկ դեղանյութերը (քվաթերոնը և բենզոֆուրանի ածանցյալը) իջեցնում են ընդհանուր և ազատ հիստամինի քանակությունը ստամոքսի տարբեր դաշտերում, միաժամանակ բարձրացնում են նրանց հիստամինոպեքսիկ հատկությունը: Ստամոքսի հյուսվածքների հիստամինոպեքսիկ հատկության ուժեղացումը գանգլիոլիտիկների կիրառման ժամանակ հանդիսանում է նրանց ազդեցության մեխանիզմի նոր կողմերից մեկը և որոշակի նշանակություն ունի խոցային հիվանդության ժամանակ բուժման և նրա սրացումների կանխման գործում:

