

УДК 612.323+612.327

С. А. МИРЗОЯН, Т. Л. ВИРАБЯН

О МЕХАНИЗМАХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ ИЗ
РАЗЛИЧНЫХ ПОЛЕЙ ЖЕЛУДКА И НАКОПЛЕНИИ
ИХ В ЕГО ТКАНЯХ

В работе приводятся данные о содержании катехоламинов в крови, оттекающей от различных полей желудка собак, питательной жидкости и стенке изолированных желудков крыс под влиянием ацетилхолина, кватерона и раздражения желудочных волокон блуждающего нерва. Результаты опытов свидетельствуют, что введение ацетилхолина, малых доз кватерона и раздражение блуждающего нерва, наряду с усилением моторной функции желудка, повышают содержание катехоламинов не только в крови и питательной жидкости, но и в тканях стенки желудка. Большие дозы кватерона, понижая моторику желудка, способствуют накоплению в тканях катехоламинов, а в крови и питательной жидкости, наоборот, понижают их содержание.

В аспекте изучения взаимоотношения местных и центральных механизмов регуляции секреторно-моторной функции желудка определенное значение имеет наличие ацетилхолина, гистамина и других физиологически активных веществ в стенке желудка, оттекающей от него крови, в желудочном соке, а также изменение их содержания в условиях рефлекторного возбуждения желудочных желез, раздражения блуждающего нерва и применения холинолитических средств [2—4, 10, 12—14].

Исследованиями С. А. Мирзояна и сотр. [5, 7] в опытах на собаках с изолированными по И. П. Павлову желудочками, выкроенными из малой и большой кривизны, в трехчасовых порциях желудочного сока впервые было обнаружено наличие адреналина и норадреналина. При изучении экскреции катехоламинов слизистой желудка под влиянием кватерона обнаруживается, что малые и особенно большие дозы препарата приводят к понижению содержания норадреналина и суммарных катехоламинов [6].

Определение уровня катехоламинов в различных полях стенки желудка под влиянием кватерона свидетельствует, что малые дозы препарата обнаруживают способность понижать содержание адреналина и норадреналина, а большие дозы, наоборот, повышают их количество в тканях малой и большой кривизны органа [4].

С целью выяснения возможных механизмов двойного влияния кватерона на содержание катехоламинов в стенке желудка и желудочном соке в настоящей работе приводятся результаты количественного определения адреналина и норадреналина в крови, оттекающей из малой и большой кривизны желудка собак, в стенке и питательной жидкости

изолированных желудочков крыс под влиянием различных доз кватерона и ацетилхолина. Моторная функция малой и большой кривизны желудка регистрировалась с помощью платиновых электродов электрогастрографом типа ЭГС-3. Содержание адреналина и норадреналина определялось спектрофлуорометрическим методом [9], флюоресценцию в пробах измеряли на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Хитачи» (MPF-2A).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в крови, оттекающей из малой и большой кривизны желудка, у интактных животных обнаруживается наличие адреналина и норадреналина, при этом суммарное содержание катехоламинов соответственно составляет: $4,03 \pm 0,63$ нг/мл (малая кривизна) и $4,78 \pm 0,62$ нг/мл (большая кривизна). Внутривенное введение ацетилхолина в дозе 5 мкг/кг, наряду с усилением моторной деятельности мускулатуры различных полей желудка, приводит к значительному возрастанию содержания норадреналина и адреналина в оттекающей от них крови. Анализ полученных данных свидетельствует, что под влиянием ацетилхолина указанные одвидги проявляются в неодинаковой степени. Так, содержание адреналина, норадреналина и суммарных катехоламинов увеличивается соответственно: на 147,64, 50 и 55% (мелкая кривизна) и 133,3, 54,3 и 57,3% (большая кривизна).

Таблица 1

Влияние ацетилхолина и кватерона на содержание адреналина и норадреналина (в нг/мл) в крови, оттекающей из малой и большой кривизны желудка собак

Препараты	Малая кривизна			Большая кривизна		
	А	НА	КА	А	НА	КА
Контроль	$0,21 \pm 0,08$ (10)	$3,82 \pm 0,51$ (10)	$4,03 \pm 0,63$ (10)	$0,18 \pm 0,05$ (10)	$4,6 \pm 0,52$ (10)	$4,78 \pm 0,62$ (10)
АХ 5 мкг/кг	$0,52 \pm 0,13$ $P < 0,05$ (4)	$5,73 \pm 0,50$ $P < 0,05$ (4)	$6,25 \pm 0,54$ $P < 0,05$ (4)	$0,42 \pm 0,04$ $P < 0,05$ (4)	$7,1 \pm 0,04$ $P < 0,05$ (4)	$7,52 \pm 0,66$ $P < 0,05$ (4)
Резерпин 1 мг/кг	$0,25 \pm 0,09$ $P > 0,05$ (5)	$4,98 \pm 0,53$ $P < 0,05$ (5)	$5,23 \pm 0,52$ $P < 0,05$ (5)	$0,28 \pm 0,026$ $P < 0,05$ (5)	$6,8 \pm 0,47$ $P < 0,05$ (5)	$7,08 \pm 0,49$ $P < 0,05$ (5)
Резерпин 1 мг/кг + АХ 5 мкг/кг	$0,19 \pm 0,05$ $P > 0,05$ (3)	$3,50 \pm 0,29$ $P > 0,05$ (3)	$3,69 \pm 0,34$ $P > 0,05$ (3)	$0,20 \pm 0,05$ $P > 0,05$ (3)	$5,6 \pm 0,84$ $P < 0,05$ (3)	$5,8 \pm 0,66$ $P < 0,05$ (3)
Кватерон 0,2 мг/кг	$0,49 \pm 0,12$ $P < 0,05$ (4)	$8,64 \pm 1,2$ $P < 0,05$ (4)	$9,55 \pm 1,5$ $P < 0,05$ (4)	$0,42 \pm 0,13$ $P < 0,05$ (4)	$7,3 \pm 0,51$ $P < 0,05$ (4)	$7,72 \pm 0,65$ $P < 0,05$ (4)
Кватерон 2 мг/кг	$0,12 \pm 0,06$ $P < 0,05$ (4)	$2,72 \pm 0,28$ $P < 0,05$ (4)	$2,84 \pm 0,41$ $P < 0,05$ (4)	$0,11 \pm 0,04$ $P < 0,05$ (4)	$2,45 \pm 0,32$ $P < 0,05$ (4)	$2,56 \pm 0,43$ $P < 0,05$ (4)

На фоне предварительной резерпинизации (1 мг/кг), влекущей за собой истощение как лабильных, так и стабильных фракций катехоламинов [15], ацетилхолин в тех же дозах почти не влияет на уровень кате-

холаминов, при этом исключение составляет норадреналин, количество которого в крови, оттекающей из большой кривизны, в этих условиях повышается.

В опытах с применением различных доз кватерона получены сходные с ацетилхолином данные. После введения препарата в общий кровоток в дозе 0,2 мг/кг отмечается увеличение количества катехоламинов. При этом в крови, оттекающей из малой и большой кривизны, содержание адреналина увеличивается в 2,3 раза. Количество норадреналина в желудочных венах малой кривизны возрастает в 2,25 раза, а в крови большой кривизны—в 1,58 раза. При анализе результатов опытов с определением содержания адреналина и норадреналина в пробах крови и сопоставлении их сдвигов под влиянием кватерона отчетливо проявляется, в первую очередь, разница в сдвигах исследуемых веществ, во-вторых, бросается в глаза неодинаковое изменение в содержании адреналина и норадреналина в крови желудочных вен различных зон желудка.

Количество норадреналина выражено увеличивается в крови, оттекающей из малой кривизны, т. е. из тех отделов, где, как показывают наши предыдущие исследования [9], под влиянием кватерона наблюдается значительное повышение содержания ацетилхолина. Последнее, по-видимому, может явиться одной из причин высвобождения адреналина и норадреналина из тканей.

Убедительные данные получены в сериях опытов с применением больших доз кватерона. Анализ выявленных сдвигов свидетельствует, что под влиянием кватерона в дозе 2 мг/кг, наряду с угнетением моторной функции мускулатуры желудка, значительно понижается содержание катехоламинов в крови, оттекающей из желудочных вен. Как видно из табл. 1, количество адреналина, норадреналина и суммарных катехоламинов достигает соответственно: $0,12 \pm 0,06$, $2,72 \pm 0,28$ и $2,84 \pm 0,41$ нг/мл (в венозной крови малой кривизны), т. е. их содержание составляет: 57,1 (адреналин), 71,2 (норадреналин) и 70,4% (суммарные катехоламины) исходного уровня указанных аминов. В крови, оттекающей из вен большой кривизны, количество адреналина достигает $0,11 \pm 0,04$ нг/мл (понижение на 38,1%), норадреналина— $2,45 \pm 0,32$ нг/мл (на 46,8%), суммарных катехоламинов— $2,56 \pm 0,43$ нг/мл (на 46,5%). Полученные данные показывают, что наибольшее понижение количества катехоламинов наблюдается в венозной крови, оттекающей из большой кривизны, в тканях которой в большей степени накапливаются катехоламины под влиянием больших доз кватерона [4, 5]. Эти факты свидетельствуют, что повышение содержания норадреналина, по-видимому, частично обусловлено понижением выброса его из желудочной ткани.

В сериях опытов на изолированных желудочках крыс с сохраненными желудочными волокнами блуждающего нерва изучалось влияние кватерона, ацетилхолина и фарадизации волокон блуждающего нерва на содержание адреналина и норадреналина в тканях стенки желудка и питательной жидкости. При сопоставлении эффектов ацетилхолина на

уровень катехоламинов в стенке и питательной жидкости можно отметить, что ацетилхолин в концентрации 10^{-7} , наряду со стимуляцией моторной функции желудка, повышает количество адреналина и норадреналина не только в тканях его стенки, но и в питательной жидкости. При этом если в тканях содержание адреналина и норадреналина увеличивается на 21 и 19,8%, то в питательной жидкости эти же показатели возрастают соответственно в 2 и 2,1 раза (табл. 2). Почти сходные данные получены в условиях раздражения блуждающего нерва, но здесь по сравнению с эффектами ацетилхолина сдвиги в содержании катехоламинов в тканях более выражены.

Таблица 2

Влияние ацетилхолина, кватерона и раздражения блуждающего нерва на содержание адреналина и норадреналина (в $\mu\text{г/г}$ сырой ткани) в тканях и питательной жидкости изолированного желудка крыс

Препараты	Ткань			Питательная жидкость		
	А	НА	А+НА	А	НА	А+НА
Контроль	9,25±1,5 (15)	54,4±6,1 (15)	63,65±7,4 (15)	1,34±0,34 (15)	14,1±1,6 (15)	15,44±1,8 (15)
АХ 10^{-7}	11,2±1,9 P<0,05 (5)	65,1±12 P<0,05 (5)	76,3±14 P<0,05 (5)	2,7±0,41 P<0,05 (5)	30,3±3,4 P<0,05 (5)	33,0±4,1 P<0,05 (5)
Раздражение блуждающего нерва	17,3±1,6 P<0,05 (6)	75,9±13 P<0,05 (6)	93,2±12 P<0,05 (6)	3,16±0,65 P<0,05 (3)	25,2±3,3 P<0,05 (5)	28,26±4,4 P<0,05 (5)
Резерпин 1 мг/кг	5,8±1,2 P<0,05 (5)	31,2±2,9 P<0,05 (5)	37,0±3,4 P<0,05 (5)	0,31±0,11 P<0,05 (5)	4,91±1,2 P<0,05 (5)	5,22±1,7 P<0,05 (5)
АХ 10^{-7} после резерпина 1 мг/кг	4,32±0,6 P<0,05 (4)	34,4±6,3 P<0,05 (4)	38,7±6,6 P<0,05 (4)	0,22±0,05 P<0,05 (4)	4,4±0,32 P<0,05 (4)	4,62±0,33 P<0,05 (4)
Кватерон 1:40000	10,8±1,2 P<0,05 (4)	62,7±4,7 P<0,05 (4)	73,5±4,9 P<0,05 (4)	1,94±0,35 P<0,05 (4)	18,5±1,7 P<0,05 (4)	20,44±1,9 P<0,05 (4)
Кватерон 1:1500	7,95±0,2 P>0,05 (4)	63,4±7,6 P<0,05 (4)	71,35±8,1 P<0,05 (4)	0,71±0,11 P<0,05 (4)	13,3±1,8 P<0,05 (4)	14,01±2,1 P<0,05 (4)

Через 24 ч. после введения белым крысам резерпина в дозе 1 мг/кг наблюдается резкое понижение норадреналина и, особенно, адреналина в тканях, более выраженное в питательной жидкости. При этом количество адреналина и норадреналина в желудочной ткани достигает соответственно: $5,8 \pm 1,2$ и $31,2 \pm 2,9$ $\mu\text{г/г}$, а в питательной жидкости норадреналин возрастает более чем в 2,8, а адреналин — в 4,3 раза. На фоне предварительной резерпинизации ацетилхолин не вызывает статистически достоверных изменений.

В сериях опытов с применением кватерона характерно, что малые концентрации препарата, способствующие усилению моторной активности мускулатуры желудка, приводят к повышению уровня катехола-

минов не только в питательной жидкости, но и в самой стенке органа. Обращает на себя внимание, что в этих условиях сдвиги в содержании адреналина и норадреналина менее выражены, по сравнению с эффектами ацетилхолина и фарадизации волокон блуждающего нерва. Высокие концентрации кватерона способствуют понижению уровня адреналина и норадреналина в питательной жидкости с одновременным возрастанием норадреналина в тканях стенки желудка. Хотя вопрос физиологического значения сдвигов катехоламинов в тканях стенки желудка под влиянием кватерона в наших исследованиях, естественно, далек от окончательного разрешения, тем не менее мы считаем оправданным допустить, что, по-видимому, в механизме действия кватерона определенное значение приобретает его холиноpositивный эффект. Вероятно, этим же свойством обусловлено влияние препарата на содержание катехоламинов. Большие дозы кватерона, способствующие накоплению катехоламинов в тканях стенки желудка, по всей видимости, угнетают высвобождение катехоламинов из желудочной ткани.

В механизме увеличения содержания катехоламинов в стенке желудка не исключается свойство кватерона повышать способность желудка к захвату и депонированию катехоламинов. По данным С. А. Мирзояна и сотр. [8], противоязвенные средства усиливают гистаминопексическую активность тканей стенки желудка, вследствие чего в слизистой оболочке органа понижается количество свободного гистамина и повышается содержание общего гистамина. Кроме того, исследованиями С. В. Аничкова и сотр. [1] установлено, что ганглиоблокаторы стимулируют включение меченного метионина в структуру белка. Малые концентрации препарата, наряду с усилением процесса высвобождения адреналина и норадреналина из желудочных тканей, способны увеличивать их уровень и в стенке желудка.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского
института

Поступила 2/VII 1973 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Տ. Լ. ՎԻՐԱՅԱՆ

ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՏԱՐԲԵՐ ԴԱՇՏԵՐԻՑ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՆՋԱՏՄԱՆ
ԵՎ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ ՆՐԱՆՑ ԿՈՒՏԱԿՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տալիս, որ ացետիլխոլինը՝ 5 մկգ/կգ և քվաթերոնը՝ 0,2 մգ/կգ քանակներով ստամոքսի տարբեր դաշտերի հարթ մկանունների շարժողական ֆունկցիայի դրդման հետ միասին բարձրացնում են ադրենալինի և նորադրենալինի պարունակությունը համապատասխան դաշտերից արտահոսող արյան մեջ: Նախօրոք ռեզերպինիդացված կենդանիների մոտ (ռեզերպին 1 մգ/կգ) ացետիլխոլինից նման տեղաշարժեր

չեն նկատվում: Քվաթերոնի մեծ քանակները (2 մգ/կգ) խիստ իջեցնում են ինչպես ադրենալինի, այնպես էլ նորադրենալինի քանակությունը՝ ստամոքսի փորքը և մեծ կորուսյուններից արտահոսող երակային արյան մեջ:

Սպիտակ առնետների մեկուսացված ստամոքսի վրա կատարված փորձերով բացահայտվում է, որ ացետիլխոլինը՝ 10^{-7} խտությամբ, քվաթերոնը՝ 1:40000 նոսրացմամբ և թափառող ներվի ստամոքսային ճյուղերի էլեկտրական խթանումը ուղեկցվում է կատելոխամինների քանակի բարձրացումով ինչպես ստամոքսի հյուսվածքում, այնպես էլ սնուցող հեղուկում: Քվաթերոնի մեծ քանակները (1:1500) հակառակ ներգործություն են ունենում բացառությամբ հյուսվածքների նորադրենալինի պարունակությունը, որն վիճակագրականորեն ոչ հավաստի ձևով բարձրանում է: Այս հետազոտությունից կարելի է եզրակացնել, որ քվաթերոնի կատելոխամինների պարունակության վրա ունեցած ազդեցության մեխանիզմում որոշ նշանակություն կարող է ունենալ նրա խորինոպոզիտիվ ներգործությունը: Քվաթերոնի մեծ քանակները, որոնք բարձրացնում են նորադրենալինի հյուսվածքային պարունակությունը, հավանաբար, պետք է բացատրել նրա այն ներգործությամբ, որ պրնպարատի նշված քանակները թուլացնում են բիոգենամինի անջատումը հյուսվածքներից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков С. В., Заводская И. С. В кн.: Фармакотерапия язвенной болезни. Л., 1965.
2. Вирабян Т. Л. Мат. научной сессии, посвящ. 40-летию основания Ереванского медицинского института. Ереван, 1963, стр. 59.
3. Довгань В. В. Вопросы физиологии, 1951, 11, стр. 104.
4. Мирзоян С. А. Журн. exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1969, 9, 1, стр. 3.
5. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. ДАН Арм. ССР, 1967, 65, стр. 134.
6. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Бюлл. exper. биол. и мед., 1969, 10, стр. 56.
7. Мирзоян С. А., Есян Н. А., Вирабян Т. Л., Казарова Е. К. Бюлл. exper. биол. и мед., 1968, 1, стр. 20.
8. Мирзоян С. А., Татевосян А. Т. Фармакология и токсикология, 1970, 4, стр. 415.
9. Мирзоян С. А., Татевосян Т. С., Назаретян Р. А., Вирабян Т. Л. В кн.: Квадрон и опыт его клинического применения. Ереван, 1966, стр. 233.
10. Babkin В. P. Canad. Med. Ass. J., 1938, 38, 21.
11. Bertler A., Carlsson A., Rosengren E. Acta Physiol. Scand., 1958, 44, 273.
12. Bloch E., Necheles H. J. Physiol., 1938, 122, 631.
13. Chang H. C., Gaddum J. H. J. Physiol., 1933, 79, 255.
14. Dale H. H., Feldberg H. J. Physiol., 1934, 81, 320.
15. Haggendal J., Lindqvist M. Acta Physiol., Scand., 1963, 57, 4, 431.