УДК 616.33—002.44+612.32

Т. Л. ВИРАБЯН

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (ЭТПЕНАЛ, АМИЗИЛ, ГЕКСОНИЙ) НА УРОВЕНЬ ЭКСКРЕЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Приведены данные, свидетельствующие о наличии катехоламинов в желудочном соке у интактных крыс. Экспериментальная нейрогенная язва сопровождается повышением уровня экскреции адреналина и особенно пораденалина желудочным соком. Холинолитические средства, введенные внутривентриально, приводят к понижению суммарного содержания моноаминов. При этом изученные холинолитики отличаются друг от друга по степени угнетения экскреции биоаминов; наибольшее снижение количества изученных ингредиентов наблюдается под влиянием этпенала, а наименьшее — под воздействием гексония.

Изученные холинолитики, введенные за 30 мин до нанесения травмы на пилородуоденальную область с целью вызывания нейрогенной язвы, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой желудка, надежно блокируют обильную экскрецию катехоламинов желудочным соком, вызванную травматизацией животного.

Современные успехи, достигнутые в решении проблемы нейрогуморальной регуляции физиологических функций организма в условиях нормы и патологии, связаны с исследованием роли эндогенных биологически активных веществ, в частности катехоламинов, в регуляторных механизмах.

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, позволяющих считать, что среди всех известных факторов, играющих роль в возникновении и развитии язвенной болезни, основным является нарушение нервной трофики [4, 5, 6]. По мнению В. Х. Василенко [7], все гастродуоденальные язвы следует назвать «дистрофопептическими», придавая, таким образом, значение в их возникновении дистрофическим и пептическим факторам.

При рассмотрении механизма развития нервнодистрофических процессов следует учитывать профическую роль как парасимпатической нервной системы, так и симпатической, при этом необходимо подчеркнуть, что регуляция обмена веществ осуществляется симпатическими нервами не только через вазомоторы, но и путем непосредственного воздействия на трофику.

Вопрос о влиянии симпатической нервной системы на функции желудка, несмотря на многочисленные исследования, все еще остается малоизученным. Развивая учение Л. А. Орбели об адаптационно-

трофической роли симпатической нервной системы, ряд исследователей придает ей важное значение в регуляции восстановительных процессов путем влияния на интимные механизмы трофики железистой ткани желудка. Последняя осуществляется за счет освобождения катехоламинов.

Исследованиями С. А. Мирзояна и сотр. [10, 11, 14] 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.

Наряду с обнаружением адреналина и норадреналина в желудочном соке у человека [9, 15, 16] и животных было показано, что их содержание в тканях стенки желудка в условиях экспериментальной язвы значительно изменяется [1, 12, 17]. Как показали наши предыдущие исследования [12], экспериментальная язва желудка сопровождается истощением запасов катехоламинов и серотонина в тканевых гомогенатах различных зон стенки органа, а холинолитические средства, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой, способствуют накоплению биоаминов в тканях желудка.

В соответствии с этим чрезвычайно важным представляется вопрос изучения уровня адреналина и норадреналина в желудочном соке при рефлкторной язве в условиях применения различных холинолитических средств. Одновременно, как нам кажется, это даст возможность судить о механизмах, лежащих в основе истощения содержания биоаминов в условиях экспериментальной язвы желудка.

Методы исследований

Опыты поставлены на белых крысах весом 150—200 г. Под эфирным наркозом в асептических условиях вскрывали по белой линии живота брюшную полость. Затем на дуоденальную область наносили механическое раздражение в течение 10 мин. На следующий день снова вскрывали брюшную полость и со стороны 12-перстной кишки вводили тонкую стеклянную трубку в полость желудка, с помощью которой осуществляли сбор желудочного сока. После фильтрации белки, находящиеся в желудочном соке, осаждали перхлорной кислотой (1:1) и оставляли в холодильнике на 18 часов. На следующий день определяли количество адреналина и норадреналина флюорометрическим методом [19] с той разницей, что вместо дауэкса использовали окись алюминия, обработанную по Брокману. Флюоресценцию измеряли на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Хитачи».

Результаты и их обсуждение

Результаты приведенных исследований показывают, что в желудочном соке интактных животных присутствуют адреналин и норадреналин, суммарное содержание которых составляет $0,45 \pm 0,03$ мкг/мл,

при этом количество адреналина составляет $0,19 \pm 0,02$, а норадреналина— $0,26 \pm 0,02$ мкг/мл (таблица).

Таблица
Влияние холинолитических средств на уровень экскреции катехоламинов слизистой желудка при экспериментальной язве (мкг/мл)

Условия опыта	Адреналин	Норадреналин	Катехоламины
Контроль	$0,19 \pm 0,02$ (15)	$0,26 \pm 0,02$ (15)	$0,45 \pm 0,03$ (15)
Язва, через 24 ч. сок	$0,22 \pm 0,03$ (10)	$0,36 \pm 0,03$ (10)	$0,58 \pm 0,04$ (10)
Этпенал 5 мг/кг	$0,14 \pm 0,01$ (5)	$0,19 \pm 0,015$ (5)	$0,33 \pm 0,025$ (5)
Этпенал 5 мг/кг через 30 мин+язва	$0,15 \pm 0,013$ (6)	$0,25 \pm 0,02$ (6)	$0,40 \pm 0,04$ (6)
Амизил 5 мг/кг	$0,17 \pm 0,015$ (5)	$0,19 \pm 0,02$ (5)	$0,36 \pm 0,03$ (5)
Амизил 5 мг/кг через 30 мин+язва	$0,19 \pm 0,02$ (6)	$0,27 \pm 0,03$ (6)	$0,46 \pm 0,04$ (6)
Гексоний 5 мг/кг	$0,17 \pm 0,015$ (5)	$0,24 \pm 0,02$ (5)	$0,41 \pm 0,04$ (5)
Гексоний 5 мг/кг через 30 мин+язва	$0,19 \pm 0,02$ (6)	$0,29 \pm 0,03$ (6)	$0,48 \pm 0,04$ (6)

Через 24 ч. после нанесения травмы на пилородуоденальную область, наряду с возникновением и развитием гиперемии, эрозий и язв в слизистой оболочке желудка, в желудочном соке повышается содержание изученных моноаминов, но не в одинаковой степени. Как видно из таблицы, концентрация норадреналина повышается более интенсивно (на 38,8%), чем концентрация адреналина (на 15,7%). Изученные холинолитики все без исключения блокируют экскрецию катехоламинов, но в неодинаковой степени. Так, по силе угнетения выделения адреналина желудочным соком наиболее активен этпенал, под влиянием которого содержание моноамина понижается на 28,3%, а амизил и гексоний проявляют одинаковый по силе более слабый эффект (уровень адреналина падает на 11%, что статистически недостоверно).

В отношении норадреналина амизил и этпенал примерно в одинаковой степени препятствуют экскреции медиатора симпатической нервной системы, количество которого достигает $0,19 \pm 0,015$ и $0,185 \pm 0,02$ мкг/мл соответственно. По этому эффекту гексоний значительно уступает амизилу и этпеналу, под его влиянием содержание норадреналина в желудочном соке хотя и понижается, но это статистически недостоверно.

В тех сериях опытов, где изученные холинолитические средства введены за 30 мин до нанесения травмы, наблюдается угнетение повышенного выделения адреналина, которое имеет место через 24 ч. после вызывания нейрогенной дистрофии желудка. Интересно, что под влиянием амизила и гексония экскреция адреналина остается на исходном уровне ($0,19 \pm 0,02$ мкг/мл), между тем как при воздействии этпенала его содержание не достигает контрольных величин ($0,15 \pm 0,013$ мкг/мл). Чрезмерное выделение норадреналина в условиях рефлекторной язвы желудка надежно предупреждается предварительным введением этпенала, под влиянием которого концентрация моноамина составляет $0,25 \pm 0,02$ мкг/мл. В этом отношении амизил и особенно гексоний уступают этпеналу. Однако как гексоний, так и амизил особенно полностью блокируют обильное выделение медиато-

ра, вызванное травматизацией животного. Так, если через 24 ч. после нанесения травмы на пилородуоденальную область уровень норадреналина достигает $0,36 \pm 0,03$ мкг/мл, то в условиях применения амизила содержание моноамина составляет всего $0,27 \pm 0,03$ мкг/мл, а под влиянием гексония— $0,29 \pm 0,03$ мкг/мл.

Таким образом, резюмируя полученные результаты, можно заключить, что экспериментальная нейрогенная язва сопровождается обильной экскрецией адреналина и особенно норадреналина слизистой оболочкой желудка. Такие же данные в отношении гистамина и серотонина получены у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки [2, 18].

Изучение показателей симпато-адреналовой системы у больных язвенной болезнью в период обострения свидетельствует об увеличении экскреции адреналина в 1,8 раза и норадреналина в 1,5 раза [3]. По данным С. А. Мирзояна и др. [13], экспериментальная нейрогенная язва сопровождается повышением уровня экскреции катехоламинов мочой, одновременно в этих условиях желудочная ткань истощается в отношении запасов катехоламинов.

Анализ полученных нами и литературных данных показывает, что в механизмах возникновения и развития язвенного поражения желудка, по-видимому, наряду с другими факторами некоторое значение имеют и количественные сдвиги катехоламинов.

Результаты наших предыдущих исследований показали, что холинолитические средства—кватерон и ганглерон, наряду с предупреждением морфологических изменений слизистой оболочки желудка, одновременно препятствуют истощению запасов моноаминов стенки желудка [12]. Данные, приведенные в настоящей работе, с очевидностью показали, что изученные холинолитики блокируют обильное выделение катехоламинов желудочным соком в условиях возникновения нейрогенной язвы желудка. По-видимому, в механизмах накопления биоаминов в тканях стенки желудка определенное значение имеет именно способность холинолитиков блокировать экскрецию моноаминов желудочным соком и мочой [3, 12, 18].

Сравнительное морфо-биохимическое исследование слизистой оболочки желудка в условиях нейрогенной язвы показывает, что под влиянием холинолитического препарата—кватерона вместе с повышением содержания норадреналина в стенке желудка отмечается накопление слизи, которая толстым слоем покрывает эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка [8]. Накопление слизи, защитная функция которой общеизвестна, на наш взгляд, опосредствовано изменением содержания норадреналина под влиянием холинолитических средств. Таким образом, в механизмах количественных сдвигов катехоламинов стенки желудка в процессе экспериментального язвообразования и лечения холинолитическими средствами определенное значение имеет изменение уровня экскреции моноаминов желудочным соком.

Выводы

1. В желудочном соке интактных животных (крыс) обнаруживается наличие адреналина и норадреналина, суммарное содержание которых составляет $0,45 \pm 0,03$ мкг/мл.

2. Экспериментальная нейрогенная язва сопровождается повышением уровня экскреции адреналина и особенно норадреналина.

3. Холинолитические средства, введенные внутривентриально, понижают содержание моноаминов в желудочном соке, а в тех сериях опытов, где язва сочетается с предварительным введением этпенаала, амизила или гексония, наблюдается предупреждение обильного выделения катехоламинов, вызванного травматизацией животного.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 29 XI 1977 г.

Տ. Լ. ՎԻՐԱԲՅԱՆ

ԽՈՒԼԻՆՈՒՏԻԿ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ (ԷՏՊԵՆԱԼ, ԱՄԻԶԻԼ,
ՀԵՔՍՈՆԻՈՒՄ) ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹՈՎ
ԷՔՍԿՐԵՑԿՎՈՂ ԿԱՏԵԽՈՒԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝
ՓՈՐՁԱՌԱԿԱՆ ԽՈՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա աշխատանքով բերված տվյալները վկայում են, որ նորմալ սպիտակ առնետների ստամոքսաճյուղում առկա է ինչպես ադրենալին, այնպես էլ նորադրենալին, որոնք քանակությամբ կազմում է համապատասխանաբար $0,19 \pm 0,02$ և $0,26 \pm 0,02$ միլիգրամ/լ: Փորձառական նեյրոզեն խոցի առաջացումը ուղեկցվում է ինչպես ադրենալինի, այնպես էլ, հատկապես, նորադրենալինի պարունակության բարձրացումով, և արա հետևանքով աճում է նաև կատեխոլամինների զուամրային քանակությունը մինչև $0,58 \pm 0,04$ միլիգրամ/լ՝ ելքայինի $0,45 \pm 0,03$ միլիգրամ/լ-ի փոխարեն:

Ուսումնասիրված բոլոր խոլինոլիտիկները, որոնք ներմուծվել են ներորովայնային եղանակով, իջեցնում են ստամոքսաճյուղի մոնոամինների պարունակությունը: Պրեպարատների ներգործության համեմատական ազդեցության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ կատեխոլամինների քանակությունը ավելի մեծ չափով իջնում է էտպենալի, իսկ ամենափոքր ձևով՝ հեքսոնիումի ազդեցության տակ: Այս առումով ամիզիլը զբաղեցնում է միջին տեղ: Փորձերի այն սերիաներում, երբ փորձառական խոցի առաջացումը զուգակցվում է խոլինոլիտիկ միջոցների նախապես ներմուծումով, նկատվում է, որ այս դեղամիջոցները կանխելով ստամոքսի լորձաթաղանթում առաջացող և զարգացող կառուցվածքային փոփոխությունները, միաժամանակ բլոկադայի են ենթարկում կատեխոլամինների առատ էքսկրեցիան, որը հետևում է կենդանու մեխանիկական տրավմատիզացիային: Ուսումնասիրված խոլինոլիտիկները միևնույն չափով չեն կանխում խոցի առաջացումը

և կատեխինամինների էքսկրեցիան: Ամենամեծ բուժական ներդրումները արձանագրվում է էտպինալի ազդեցության ներքո, որը, միաժամանակ ամենամեծ ուժով է կանխում կատեխինամինների էքսկրեցիայի մակարդակը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков С. В., Заводская И. С. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Л., 1969.
2. Бассалык Л. С., Кованова Л. А. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1972, стр. 16.
3. Бондарь З. А., Смирнова Н. К. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1973, стр. 25.
4. Бурчинский Г. И. Советская медицина, 1965, 7, стр. 139.
5. Бурчинский Г. И. В кн.: Труды 8-го съезда терапевтов УССР. Киев, 1967, стр. 537.
6. Бурчинский Г. И., Кушнир В. Е. Язвенная болезнь. Киев, 1975.
7. Василенко В. Х. Советская медицина, 1970, 4, стр. 31.
8. Вирабян Т. Л., Татевосян Т. С., Овсепян С. А. ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР (в печати).
9. Гроховский Л. П. Терапевт. архив, 1973, 8, стр. 57.
10. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. ДАН АрмССР, 1967, 65, стр. 134.
11. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 10, стр. 56.
12. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Мат. научн. сессии, посвящ. 50-летию образов. СССР. Ереван, 1972, стр. 254.
13. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л., Татевосян А. Т. В кн.: Клиническая фармакология в гастроэнтерологии. Киев, 1973, стр. 25.
14. Мирзоян С. А., Есян Н. А., Вирабян Т. Л., Казарова Е. К. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1968, 1, стр. 20.
15. Мирзоян С. А., Гаспарян Е. И., Вирабян Т. Л. Тез. докл. Всесоюзн. конф., посвящ. 70-летию со дня рождения Х. С. Коштоянца. Ереван, 1971, стр. 82.
16. Мирзоян С. А., Гаспарян Е. И., Вирабян Т. Л. Тез. докл. I Всесоюзн. съезда гастроэнтерологов. М., 1973, стр. 130.
17. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Саркисян А. М. Биол. журн. Армении, 1969, 22, 1, стр. 15.
18. Мякова Л. П., Бассалык Л. С., Полубков В. А. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1975, стр. 157.
19. Bertler A., Carlsson A., Rosengren E. Acta physiol. scand., 1958, 44, 273.