

УДК 616.33—002.44—085.24

Т. Л. ВИРАБЯН

ВЛИЯНИЕ КВАТЕРОНА НА СОДЕРЖАНИЕ ДОФАМИНА И ДОФА В ТКАНЯХ МОЗГА И НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА

Флюорометрическое определение дофамина (ДА) и ДОФА показывает, что экспериментальная нейрогенная язва желудка сопровождается истощением запасов ДА и особенно ДОФА в тканях коры головного мозга, гипоталамуса и надпочечников.

Противоязвенный препарат кватерон, введенный предварительно до воздействия патогенетического агента, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой желудка, блокирует истощение запасов ДОФА, наблюдаемое через 24 часа после травматизации животного. Противоязвенный эффект препарата резко повышается при его сочетании с внутрибрюшинным введением ДОФА.

В предыдущих наших исследованиях было показано, что экспериментальная нейрогенная язва желудка сопровождается истощением запасов адреналина и особенно норадреналина в тканях желудка и головного мозга, при этом противоязвенные средства, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой желудка, предотвращают понижение количества моноаминов в органах, вызванное травмой [3—5, 7]. Однако полученные данные не дают возможности судить о причинах, лежащих в основе изменения содержания биогенных моноаминов.

С целью выяснения интимных механизмов количественных изменений в обмене моноаминов в условиях экспериментальной язвы желудка нами исследован уровень экскреции катехоламинов желудочным соком и мочой. Полученные данные свидетельствуют, что через 24 часа после нанесения травмы на пилородуоденальную область повышается экскреция биогенных моноаминов желудочным соком и мочой, а противоязвенные средства, введенные предварительно, блокируют обильное выделение адреналина и норадреналина, наблюдаемое через 24 часа после травмирования животного.

Установлено также, что экспериментальная язва приводит к повышению активности окислительного дезаминирования норадреналина, серотонина и дофамина. Одновременно впервые показано, что холинолитический препарат кватерон в дозе 5 мг/кг приводит к понижению активности моноаминоксидаз митохондрий отдельных рецепторных по-

лей желудка, различных структур головного мозга и печени в отношении норадреналина и серотонина. При этом окислительное дезаминирование дофамина, наоборот, повышается [1, 6]. Таким образом, до настоящего времени изменения содержания катехоламинов при экспериментальной язве изучались односторонне, причем основное внимание уделялось метаболизму моноаминов. Между тем известно, что в обмене катехоламинов немаловажную роль играет их биосинтез. В цепи последовательных реакций биосинтеза катехоламинов большое значение имеет превращение L-тирозина в ДОФА [9], что происходит в симпатических нейронах и хромаффинных клетках под действием тирозингидроксилазы [18, 19]. По мнению ряда авторов, превращение тирозина в ДОФА является лимитирующей стадией биосинтеза норадреналина [14, 20]. Одновременно установлено, что в качестве физиологического регулятора темпа биосинтеза выступает сам норадреналин по принципу отрицательной обратной связи [21]. В дальнейшем ДОФА превращается в дофамин (ДА) под влиянием ДОФА-декарбоксилазы [15, 16]. Превращение ДА в норадреналин катализируется ферментом дофамин- β -гидроксилазой [8, 17]. Превращение норадреналина в адреналин происходит главным образом в хромаффинных клетках надпочечников и катализируется ферментом фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой [10, 12, 13].

Целью настоящей работы является исследование содержания ДА и ДОФА в тканях различных структур головного мозга и надпочечников и изменений их содержания при экспериментальной язве желудка в условиях применения противоязвенного средства—кватерона.

Методы исследований

Опыты проведены на белых крысах весом 150—200 г. Экспериментальную нейрогенную язву вызывали путем сжатия пилорoduоденальной области в течение 10 мин по методике И. С. Заводской [2]. Кватерон (в дозе 5 мг/кг) и L-ДОФА (в дозе 100 мг/кг) вводили внутривентально за 45 мин до воздействия раздражающего агента и спустя 2 и 24 часа животных умерщвляли декапитацией. Извлекали мозг и надпочечники, кусочки тканей различных структур головного мозга, а также надпочечников гомогенизировали в 0,4 н. растворе перхлорной кислоты. После дифференциального центрифугирования в надосадочной жидкости определяли количество ДА и ДОФА триоксииндольным методом [11], используя флюоресцентный спектрофотометр фирмы «Хитачи» (Япония). Дифференциацию аминокислоты и биоамина осуществляли с помощью дауэкс-50 (в натриевой форме) и окиси алюминия. Окисление ДА производили 0,02 н. раствором йода, а ДОФА—0,25% раствором железосинеродистого калия. Спектры активации и флюоресценции ДА составляют 328 и 378 нм соответственно, а ДОФА—354 и 470 нм, что соответствует спектральным характеристикам кристаллических стандартных субстратов. Количества ДА и ДОФА выражались в мкг/г влажной ткани.

Результаты и обсуждение

Полученные данные показывают, что ДА и ДОФА в тканях головного мозга и надпочечников распределены в различных концентрациях. Наибольшее содержание ДА установлено в тканях надпочечника, далее в гипоталамусе, а наименьшее—в коре головного мозга (таблица). Изучение соотношения ДА и ДОФА свидетельствует, что в тканях различных структур головного мозга количество ДОФА примерно одинаковое, однако данные структуры резко отличаются содержанием ДА (количество ДА в тканях гипоталамуса почти в 4 раза превышает таковое в коре головного мозга). Содержание ДА в коре головного мозга более чем в 4 раза превосходит ДОФА, а в области гипоталамуса—более чем в 15 раз. Иное соотношение установлено в тканях надпочечников—уровень ДА в 2,63 раза выше уровня ДОФА. Таким образом, изученные зоны различаются не только по абсолютному содержанию ДА и ДОФА, но и их соотношением. Наибольшие запасы аминокислоты установлены именно в тканях надпочечников, где в основном происходит синтез катехоламинов. Высокое содержание ДА и низкий уровень аминокислоты в тканях гипоталамуса свидетельствуют о высоком ритме биосинтеза моноаминов в этой области мозга.

Через 2 часа после нанесения травмы наблюдается закономерное повышение количества ДА в головном мозге (на 30%) и особенно в гипоталамусе (на 76,6%). В тканях надпочечников содержание ДА повышается, но это статистически недостоверно. Количество аминокислоты в этих условиях почти не меняется в области коры головного мозга, а в остальных изученных зонах ее содержание значительно понижается: в области гипоталамуса на 33,4, а в надпочечниках на 48%.

Повышение содержания ДА можно объяснить ингибированием окислительного дезаминирования моноамина, наблюдаемым через 2 часа после травматизации животного [1, 6]. Не исключается и повышение биосинтеза ДА путем активации ДОФА-декарбоксилазы (количество ДОФА уменьшается).

Через 24 часа после нанесения травмы на пилорoduоденальную область, наряду с возникновением и развитием морфологических изменений слизистой желудка, наблюдается значительное понижение содержания как ДА, так и ДОФА. Так, количество ДА в тканях коры головного мозга понижается на 36,3, в гипоталамусе—на 41,4, а в надпочечниках—на 15,4%. Количество ДОФА в тканях коры головного мозга, гипоталамуса и надпочечников понижается соответственно на 38,5, 50 и 31,7%. Сопоставляя изменения содержания ДА и ДОФА, можно заключить, что существует определенный параллелизм между изменениями их содержания в тканях, т. е. понижение содержания ДА более выражено именно в тех областях, где количество ДОФА уменьшается более интенсивно. Кроме того, понижение содержания аминокислоты во всех изученных зонах проявляется гораздо сильнее, чем уменьшение количества биоамина.

Истощение запасов ДА и особенно ДОФА, по-видимому, имеет оп-

Таблица

Изменение содержания ДА и ДОФА при экспериментальной язве желудка под влиянием кватерона в тканях головного мозга и надпочечников

Условия опыта	Кора		Гипоталамус		Надпочечники		Среднее число поражений
	ДА	ДОФА	ДА	ДОФА	ДА	ДОФА	
Контроль (n=11)	0,47±0,02	0,13±0,007	1,84±0,1	0,12±0,008	8,4±0,7	22,1±1,5	0,00
Язва, через 2 ч. декапитация (n=6)	0,612±0,015	0,12±0,005*	3,25±0,21	0,08±0,007	8,9±0,8*	11,5±0,6	гиперемия, кровоизлияние
Язва, через 24 ч. декапитация (n=10)	0,30±0,02	0,08±0,006	1,08±0,05	0,06±0,008	7,1±0,6	15,1±0,7	6,1±0,07
Кватерон (5 мг/кг), через 45 мин декапитация (n=5)	0,45±0,03*	0,20±0,009	1,65±0,1	0,18±0,008	7,3±0,5	20,2±1,4*	0,00
Кватерон (5 мг/кг), через 45 мин язва, через 2 ч. декапитация (n=6)	0,52±0,05*	0,15±0,01	3,0±0,2	0,12±0,008*	7,8±0,5*	13,2±0,7	умеренная гиперемия и кровоизлияние
Кватерон (5 мг/кг), через 45 мин язва, через 24 ч. декапитация (n=5)	0,30±0,02	0,14±0,01*	0,90±0,05	0,10±0,006	6,6±0,3	16,3±0,4	2,1±0,15
L-ДОФА (100 мг/кг), через 45 мин язва, через 24 ч. декапитация (n=5)	0,58±0,03	0,12±0,01*	2,43±0,15	0,13±0,08*	12,7±1,0	17,3±1,3	2,5±0,15
L-ДОФА (100 мг/кг), через 45 мин кватерон (5 мг/кг), через 45 мин язва, через 24 ч. декапитация (n=6)	0,48±0,03*	0,64±0,06	2,18±0,1	0,73±0,06	10,3±0,8	61,3±4,4	1,05±0,1

Примечание. Звездочкой обозначены статистически недостоверные результаты, n—число опытов

ределенное значение в механизмах язвенного поражения слизистой желудка, вызванного травматизацией животного.

Введение противоязвенного препарата—кватерона интактным животным приводит к незначительному понижению количества ДА, тогда как содержание ДОФА в этих условиях существенно повышается. Исключения составляют надпочечники, где уровень аминокислоты падает, что статистически недостоверно.

В тех сериях опытов, где кватерон вводили предварительно за 45 мин до воздействия механического раздражителя, наблюдается надежное предупреждение возникновения и развития патологических изменений слизистой желудка. Одновременно в этих условиях существенно блокируется истощение запасов аминокислоты, наблюдаемое через 24 часа после травматизации животного. Количество ДА почти не отличается от уровня, отмеченного через 24 часа после нанесения травмы.

С целью установления роли истощения запасов аминокислоты в патогенезе язвенного поражения желудка в следующей серии опытов за 45 мин до нанесения травмы животным вводили L-ДОФА (в дозе 100 мг/кг). Полученные данные показывают, что под влиянием аминокислоты, наряду с повышением содержания ДА в тканях головного мозга и надпочечников, значительно уменьшается число поражений слизистой желудка. В этих условиях содержание ДОФА по сравнению с исходным уровнем почти не меняется.

Наиболее выраженный противоязвенный эффект получен в тех сериях опытов, где холинолитический препарат сочетался с ДОФА. Интересно, что в этих условиях количество ДОФА повышается в тканях надпочечников в 2, 77 раз, коры головного мозга—в 5 раз, гипоталамуса—более чем в 6 раз.

Таким образом, анализ приведенных здесь данных свидетельствует, что в механизмах язвенного поражения слизистой желудка определенное значение имеет истощение запасов ДА и особенно ДОФА. По-видимому, истощение запасов ДА можно объяснить активированием окислительного дезаминирования биоамина, наблюдаемого через 24 часа после травматизации животного [1, 6].

Итак, экспериментальная нейрогенная язва желудка приводит к значительному понижению уровня ДА и особенно ДОФА в тканях изученных органов.

Противоязвенный препарат, введенный предварительно до воздействия патогенетического агента, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений, блокирует истощение запасов биоамина, особенно аминокислоты, что наблюдается через 24 часа после травматизации животного. Противоязвенный эффект кватерона значительно увеличивается при сочетании его с аминокислотой ДОФА.

**ՔՎԱԹԵՐՈՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ԵՎ ՄԱԿԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ
ՀՅՈՒՄԱԼԱՄԲՈՒՆԻ ԴՈՖԱՄԻՆԻ ԵՎ ԴՈՖԱՅԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝
ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԽՈՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ներկա հետազոտությունը նպատակ ունի պարզաբանելու կատեխոլամինների ուղղակի նախածանցյալների՝ դոֆամինի և դոֆայի կրած քանակական տեղաշարժերը ուղեղի և մակերիկամների հյուսվածքներում՝ ստամոքսի փորձարարական խոցի ժամանակ:

Ստացված տվյալները վկայում են, որ ուսումնասիրված օրգանները իրարից տարբերվում են ոչ միայն դոֆամինի և դոֆայի պարունակության բացարձակ քանակություններով, այլ նաև նրանց փոխհարաբերությամբ: Խոցի շատ դոֆամին հայտնաբերված է մակերիկամներում, այնուհետև հիպոթալամասում, իսկ ամենաքիչը՝ ուղեղի կեղևում: Դոֆայի պարունակությունը դարձյալ բարձր է մակերիկամներում, իսկ ուղեղի կեղևում ու հիպոթալամասում այն առկա է առավել նվազ խտությամբ:

Ստամոքսի փորձարարական խոց առաջացնելուց երկու ժամ անց նկատվում է դոֆամինի զգալի բարձրացում և դոֆայի պարունակության իջեցում: 24 ժամ անց իջնում է ինչպես դոֆամինի, այնպես էլ հատկապես դոֆայի քանակությունները: Դոֆայի քանակի զգալի իջեցումը, ըստ երևույթին, ունի պաթոգենետիկ նշանակություն, քանի որ հակախոցային դեղամիջոցները, որոնք ներմուծվում են ինտակտ կենդանուն նախքան խոցի առաջացումը, կանխարգելելով ստամոքսի լորձաթաղանթի մորֆոլոգիական փոփոխությունները, միաժամանակ բլոկադայի են ենթարկում նաև ամինոթթվի պարունակության հյուսվածքը, որը նկատվում է խոց առաջացնելուց 24 ժամ անց: Նման եզրակացությունը հաստատվում է նաև դոֆայի ներարկումով, որի ներգործության տակ զգալիորեն նվազում է ստամոքսի ախտահարումը:

T. L. VIRABIAN

**EFFECT OF QUATERON ON THE CONTENT OF DA AND DOPA
IN TISSUES OF THE BRAIN AND ADRENAL GLANDS IN
EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER**

Fluorometric determination of DA and DOPA shows, that the experimental gastric ulcer is accompanied by exhaustion of DA and DOPA supplies in the tissues of the cerebral cortex, hypothalamus and adrenal glands. The antiulcer drug quateron, administered before the influence of the pathogenetic agent blocks the exhaustion of DOPA supplies, observed 24 hours after traumatizing the animal. The antiulcer effect of the preparation is much higher when it is combined with intraperitoneal administration of DOPA.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Вирабян Т. Л.* Ж. exper. и клинич. мед. АН Арм ССР, 1976, 16, 5, стр. 11.
2. *Заводская И. С.* Бюлл. exper. биол. и мед., 1954, 37, 1, стр. 26.
3. *Мирзоян С. А.* Ж. exper. и клинич. мед. АН Арм ССР, 1969, 9, 1, стр. 3.
4. *Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л.* В кн.: Материалы научной сессии, посвящ. 50-летию образования СССР. Ереван, 1972, стр. 254.
5. *Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л.* Ж. exper. и клинич. мед. АН Арм ССР, 1975, 15, 6, стр. 3.
6. *Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л.* Фармакол. и токсикол., 1977, 2, стр. 3.
7. *Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Саркисян А. М.* Фармакол. и токсикол., 1969, 3, стр. 301.
8. *Axelrod J.* Pharmacol. Rev., 1972, 24, 2, 233.
9. *Blashko H. J.* Physiol. (London), 1939, 96, 50, 51.
10. *Bulbring E.* Brit. J. Pharmacol. chemother., 1949, 4, 2, 234.
11. *Carlsson A., Waldeck B.* Acta physiol. scand., 1958, 44, 3-4, 293.
12. *Connett R. J., Kirshner N. J.* Biol. chem., 1970, 245, 2, 329.
13. *Goldstein M., Fuxe K., Hökfel* Pharmacol. Rev., 1972, 24, 2, 293.
14. *Hess S. M., Connamacher R. M., Ozaki M., Udenfriend S.* J. pharmacol. and Exp. Ther., 1961, 134, 2, 129.
15. *Holtz P., Holse R., Züdtke K.* Naunyn-Schmiedeberg Arch. pharmacol., 1939, 191, 1, 87.
16. *Holtz P.* Pharmacol. Rev., 1959, 11, 2, part 2, 317.
17. *Kaufman S., Friedman S. T.* Pharmacol. Rev., 1965, 17, 2, 71.
18. *Nagatsu T.* Biochemistry or catecholamines, Tokyo, 1973.
19. *Nagatsu T., Levitt M., Udenfriend S. J.* Biol. Chem., 1964, 239, 9, 2910.
20. *Udenfriend S.* In: Adrenergic neurotransmission, Ciba Found symposium. London, 1968, 3.
21. *Stjarne L., Lishajko F., Roth R. H.* Nature (London), 1967, 215, 5102, 770.