

УДК 612.322.6+616.44—08

С. А. МИРЗОЯН, Т. Л. ВИРАБЯН

ЭКСКРЕЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКОЙ
ЖЕЛУДКА В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Приводятся данные о наличии катехоламинов в желудочном соке и изменении их концентрации при стимуляции желудочной секреции в условиях язвообразования. Выявлено влияние кватерона на процесс язвенного поражения и ритм экскреции моноаминов слизистой оболочкой желудка.

Как установлено предыдущими исследованиями [2, 3, 8, 11, 13, 15], экспериментальная нейрогенная язва сопровождается истощением содержания норадреналина (НА), дофамина (ДА) и, особенно, ДОФА в тканях различных функциональных зон желудка, 12-перстной кишки и отдельных структур головного мозга. В механизмах количественных сдвигов катехоламинов (КА) стенки желудка при его язвенном поражении существенное значение имеет повышение их высвобождения из желудочной ткани в ответ на раздражение блуждающего нерва или введение ацетилхолина [10], усиление суточной экскреции моноаминов (МА), их предшественников и метаболитов с мочой [14], ускорение ферментативного расщепления исходных КА путем индукции активностей МАО и КОМТ [1, 12].

Как обнаружено нами ранее, в процессе регуляции уровня биоаминов в стенке желудка определенное значение придается их экскреции слизистой оболочкой желудка [9]. В данной работе мы стремились установить количественные изменения в концентрации и экскреции КА желудочного сока при язвенном поражении слизистой в условиях воздействия ульцеропротективного средства—кватерона.

Материал и методика

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах массой 150—200 г. Нейрорефлекторные язвы вызывали по методике И. С. Заводской [5]. Желудочный сок получали фистульным способом.

Для определения количества КА в желудочном соке полученную биологическую жидкость разводили концентрированной перхлорной кислотой в соотношении 1:2 и смесь помещали в холодильник при -20°C в течение 18—20 часов. На следующий день после центрифугирования смеси (15000 об./мин) в надосадочной прозрачной жидкости определяли количество КА. Спектрофлуорометрическое дифференциальное опре-

деление А и НА производили по Bertler и соавт. [17], а ДА—по Carlsson, Waldeck [18].

Результаты и обсуждение

Количественное определение КА и ДОФА показывает, что суммарное содержание МА в базальном желудочном соке составляет $1,62 \pm 0,14$, а ДОФА— $0,38 \pm 0,032$ нг/мл. Из общего содержания КА свободные амины составляют $1,35 \pm 0,12$ нг/мл (83,3%), а связанные— $0,276 \pm 0,02$ нг/мл (16,7%). Свободные МА желудочного сока в основном представлены ДА, концентрация которого составляет 66,6% от общего содержания КА, содержание НА достигает 19,3%, а А—14%. Конъюгированные МА представлены 68,8% ДА, 21% НА и 10% А (табл. 1).

При стимуляции желудочной секреции карбахолином (100 мкг/кг) наряду с увеличением объема желудочного сока (в 2,08 раза) на фоне увеличения количества экскретируемых свободных КА (А—на 15,8, НА—на 34,4, ДА—на 23,3%) и ДОФА (на 6,6%) наблюдается существенное понижение концентрации их связанных форм.

На фоне язвенного поражения слизистой оболочки желудка наряду с увеличением объема базального желудочного сока (на 39%) в последнем повышается концентрация свободных КА на 61,5 и ДОФА на 50%. Существенно, что экскреция конъюгированных МА при этом понижается: А—на 50,7, НА—на 63,2, а ДА—на 70,4%.

При стимуляции желудочной секреции у животных, подвергшихся воздействию ulcerогенного агента при организации деструктивных поражений желудка, концентрация А, НА, ДА и ДОФА в соке понижается соответственно на 16,3, 28,0, 18,1 и 44,5%, а количество их 4-часовой экскреции—соответственно на 37,1, 23,4, 13,1 и 41%. Концентрация и количество конъюгированных КА значительно (на 30,8 и 52,8%) понижаются.

Таким образом, при язвенном поражении слизистой желудка концентрация суммарных КА и ДОФА в базальном желудочном соке хотя и повышается, однако данный сдвиг обнаруживается на фоне резкого истощения резервных возможностей адренергических структур стенки желудка.

Интраперитонеальное введение кватерона intactным животным сопровождается угнетением (на 19%) секреторной функции желудка и существенным понижением концентрации свободного ДА (на 27,8%), А (на 29,8%), ДОФА (на 33,4%) и, особенно, НА (на 42,7%). Под воздействием препарата более существенно ингибируется 4-часовая экскреция свободных КА и ДОФА. При этом количество экскретируемого слизистой желудка ДА уменьшается на 41,3, А—на 43,4, ДОФА—на 45,3, НА—на 53,5% (табл. 2). В контрольных сериях исследования кватерон существенно повышает концентрацию связанной фракции исходных МА и ДОФА.

Предварительное введение кватерона в дозе 1 мг/кг наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических поражений слизистой желудка и угнетением желудочной секреции (на 18,8%) способствует понижению концентрации свободного А (на 37,5%), НА (на

Таблица 1

Наличие КА и ДОФА в желудочном соке у интактных крыс и изменение их количества при экспериментальной язве

	Секретция	Фракция	Концентрация в $\mu\text{г}/\text{мл}$				Экскреция в $\mu\text{г}/4 \text{ ч.}$			
		МА	А	НА	ДА	ДОФА	А	НА	ДА	ДОФА
Контроль	Базальная	свободная	$0,19 \pm 0,2$	$0,26 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,1$	$0,30 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,06$	$2,54 \pm 0,15$	$0,85 \pm 0,06$
		связанная	$0,028 \pm 0,002$	$0,058 \pm 0,005$	$0,19 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,006$	$0,079 \pm 0,006$	$0,16 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,012$
	Стимулированная	свободная	$0,22^* \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,11$	$2,06 \pm 0,14$	$6,55 \pm 0,5$	$1,88 \pm 0,12$
		связанная	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	$0,05 \pm 0,004$	$0,08 \pm 0,006^*$	$0,118 \pm 0,01$	$0,118 \pm 0,01$	$0,295 \pm 0,02$	$0,472 \pm 0,03$
Язва	Базальная	свободная	$0,24 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,1$	$2,12 \pm 0,13$	$5,51 \pm 0,4$	$1,77 \pm 0,12$
		связанная	$0,01 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,001$	$0,04 \pm 0,003$	$0,1 \pm 0,001$	$0,039 \pm 0,003$	$0,059 \pm 0,004$	$0,157 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$
	Стимулированная	свободная	$0,2 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,1$	$0,25 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,06$	$1,64 \pm 0,13$	$4,83 \pm 0,25$	$1,05 \pm 0,08$
		связанная	$0,005 \pm 0,0005$	$0,01 \pm 0,001$	$0,03 \pm 0,003$	$0,18 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,003$	$0,042 \pm 0,003$	$0,126 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,03$

О б о з н а ч е н и я . * — статистически недостоверные данные.

Таблица 2

Влияние кватерона на содержание КА и ДОФА в желудочном соке при экспериментальной язве

Условия опыта	Фракция МА	Концентрация в нг/мл				Экскреция в нг/4 ч.			
		А	НА	ДА	ДОФА	А	НА	ДА	ДОФА
Контроль (15)	свободная	$0,19 \pm 0,2$	$0,26 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,06$	$2,54 \pm 0,15$	$0,85 \pm 0,06$
	связанная	$0,028 \pm 0,2$	$0,058 \pm 0,005$	$0,19 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,006$	$0,079 \pm 0,006$	$0,16 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,012$
Кватерон (10)	свободная	$0,13 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,03$
	связанная	$0,034 \pm 0,003$	$0,07 \pm 0,006$	$0,25 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,07^*$	$0,078 \pm 0,006^*$	$0,16 \pm 0,011^*$	$0,57 \pm 0,03^*$	$0,18 \pm 0,014$
Язва (15)	свободная	$0,24 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,01$	$2,12 \pm 0,13$	$5,51 \pm 0,4$	$1,77 \pm 0,12$
	связанная	$0,01 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,001$	$0,04 \pm 0,003$	$0,1 \pm 0,01$	$0,039 \pm 0,003$	$0,059 \pm 0,004$	$0,157 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$
Кватерон + язва (10)	свободная	$0,15 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,013$	$0,7 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,03^*$	$0,61 \pm 0,04$	$2,24 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,1$
	связанная	$0,02 \pm 0,002$	$0,023 \pm 0,002$	$0,19 \pm 0,012$	$0,1 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,004$	$0,61 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,013^*$

Обозначения. * — статистически недостоверные данные, в скобках — число опытов.

64,1%), ДА (на 50%) и ДОФА (на 22,7%). При этом экскреция КА угнетается более выражено. Так, уровень свободного А в этих условиях понижается на 64,2, НА—на 71,3, ДА—на 59,4, а ДОФА—на 36,8%. При анализе полученных данных бросается в глаза тот факт, что предварительное введение кватерона резко повышает как концентрацию, так и, особенно, экскрецию конъюгированных КА и ДОФА.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что в механизмах цитозащитного действия антихолинергических средств существенное значение имеет ингибирование экскреции свободных МА и ДОФА слизистой оболочкой желудка, вследствие чего они накапливаются в тканях стенки желудка и оказывают присущее им трофическое влияние на его слизистую оболочку. Есть основание считать, что антихолинергические средства повышают аминосвязывающую способность желудочной ткани, что доказывается нарастанием конъюгированной фракции исходных МА и ДОФА под воздействием кватерона.

Полученные данные о способности кватерона значительно блокировать высвобождение МА из тканей желудка и угнетать их экскрецию слизистой оболочкой желудка в определенной степени не согласуются с результатами экспериментальных исследований С. С. Крылова [6, 7], показавшими, что амизил и дифацил стимулируют высвобождение НА из синаптических везикул. Однако предварительное их введение угнетает истощение тканевых запасов НА и повышенное его высвобождение, наблюдаемое при воздействии никотина. По данным Е. А. Снегирева [16], Н. Р. Елаева и др. [4], холиноблокаторы стабилизируют пресинаптические хранилища КА, как бы «запирая» медиаторы симпатической нервной системы в осмофильных везикулах, вследствие чего концентрация МА в мозговой ткани прогрессивно повышается.

Кафедра фармакологии и кафедра технологии лекарств
Ереванского государственного медицинского института

Поступила 14/I 1983 г.

Ս. Հ. ՄԻՐՁՈՅԱՆ, Տ. Լ. ՎԻՐԱՔՅԱՆ

ՍՏԱՄՈՔՍԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹՈՎ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՐՏԱԹՈՐՈՒՄԸ ՆՈՐՄԱՅՈՒՄ ԵՎ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԽՈՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Սպեկտրոֆոտոֆլուորոմետրիկ եղանակով կատեխոլամինների (ԿԱ) քանակության որոշումը առնետների ստամոքսազյութում ցույց է տալիս, որ ինտակտ կենդանիների ստամոքսազյութում առկա են ադրենալին (Ա), նորադրենալին (ՆԱ), դոֆամին (ԴԱ) և ԴՕՖԱ:

Ստամոքսի չլուծազատության խթանումը կարբախոլինով բերում է լորձաթաղանթով արտաթորվող բիոամինների քանակի զգալի մեծացման: Ստացված տվյալների վերլուծությունը վկայում է այն մասին, որ նման պայմաններում հիմնականում շատանում է ԿԱ ազատ ֆրակցիան:

Փորձարարական խոցի զարգացման ֆոնի վրա ստամոքսազյութում շատանում է ազատ մոնոամինների խտությունը, բարձրանում բիոամինների 4-ժամյա արտաթորումը:

Ուշադրության արժանի է այն փաստը, որ խոցի պայմաններում ստամոքսազյութի խթանումը չի ուղեկցվում նրա մեջ բիոամինների խտության բարձ-

րացումով: Խոցային ախտահարման ժամանակ իջնում են ստամոքսի պատի աղբյուրների կառուցվածքների ռեզերվային հնարավորությունները:

Հակախոցային դեղամիջոց քվաթերոնը ինտակտ և հատկապես խոցով տառապող կենդանիների մոտ թուլացնում է ստամոքսի հյութազատությունը և զգալիորեն կասեցնում ԿԱ և ԴՕՖԱ-ի արտաթորումը ստամոքսի լորձաթաղանթով:

S. H. MIRZOYAN, T. L. VIRABIAN

THE CATECHOLAMINE EXCRETION BY GASTRIC MUCOUS MEMBRANE IN NORMAL CONDITION AND IN EXPERIMENTAL ULCER

The presence of free and conjugated catecholamines and DOPA was found in the gastric juice of the intact rats.

With the stimulation of gastric secretion by carbocholine on the background of the monoamines increased concentration the content of catecholamines sharply increased in gastric juice. The analogic picture is observed in case of experimental gastric ulcer. The stimulation of secretory function is not accompanied by the increase of bioamine discharge on the background of gastric mucosa ulceration. This testifies to the inanition of reserve possibilities of sympathetic nervous system of gastric wall in its ulceration.

The preliminary administration of quateron together with prevention of development of ulcerous defects blocks the profuse discharge of catecholamines of gastric mucous membrane.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Կիրաբյան Կ. Լ. Զ. էքսպեր. և կլին. մեդ. ԱՊ Արմ. ՍՍՀ, 1976, 14, ժող. 11.
2. Կիրաբյան Կ. Լ. Թեզիսներ Ժողովի Բժշկական Գործունեությանը. Երևան, 1979, ժող. 64.
3. Կիրաբյան Կ. Լ. Բ. ՍԽ.: Վարդեր Գաստրոէնտերոլոգիայի. Երևան, 1981, ժող. 122.
4. Ելաև Կ. Բ., Իվանով Կ. Ի., Կրյով Կ. Ս. ԴԱՊ ՍՍՀ, 1973, 213, 5, ժող. 1201.
5. Զավոդսկայ Կ. Ս. Բյուլ. էքսպեր. Բիոլ. և մեդ., 1954, 37, ժող. 26.
6. Կրյով Կ. Ս. Ֆարմակոլ. և տոքսիկոլ., 1972, 5, ժող. 529.
7. Կրյով Կ. Ս., Սետրով Կ. Կ., Տեմով Կ. Բ. Թեզիսներ ԿՎ Վսեոյուն. ժողովի Բարմակոլոգ. Լ., 1976, ժող. 113.
8. Միրզոյան Կ. Ս. Զ. էքսպեր. և կլին. մեդ. ԱՊ Արմ. ՍՍՀ, 1969, 9, 1, ժող. 3.
9. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. ԴԱՊ Արմ. ՍՍՀ, 1967, 14, ժող. 184.
10. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. Բ. Կն.: Էլեկտրիկական Կրիվնոստ ղրակիկ միշկ և մոտորային ֆունկցիայի Գիշարարիտելնոյ տրակտ. Կիև, 1970, ժող. 51.
11. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. ԴԱՊ Արմ. ՍՍՀ, 1973, 57, 2, ժող. 118.
12. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. Զ. էքսպեր. և կլին. մեդ. ԱՊ Արմ. ՍՍՀ, 1976, 6, ժող. 3.
13. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. Ֆարմակոլ. և տոքսիկոլ., 1977, 2, ժող. 193.
14. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. Զ. էքսպեր. և կլին. մեդ. ԱՊ Արմ. ՍՍՀ, 1979, 1, ժող. 7.
15. Միրզոյան Կ. Ս., Կիրաբյան Կ. Լ. Ֆարմակոլ. և տոքսիկոլ., 1980, 1, ժող. 70.
16. Տեմիրչև Կ. Կ. Բյուլ. էքսպեր. Բիոլ. և մեդ., 1971, 10, ժող. 109.
17. Bertler A., Carlsson A., Rosegren E. Acta Physiol. Scand., 1958, 44, 3—4, 273.
18. Carlsson A., Waldeck B. Acta Physiol. Scand., 1953, 44, 3—4, 293.