

УДК 616.33—002.44+616.342—002] : 577.15

С. А. МИРЗОЯН, Т. Л. ВИРАБЯН

ИНАКТИВАЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ, СЕРОТОНИНА И
АЦЕТИЛХОЛИНА В ТКАНЯХ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ
КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Изучена активность моноаминоксидаз (МАО), катехолортометилтрансферазы (КОМТ) и холинэстеразы (ХЭ) в тканях различных рецепторных зон желудка и 12-перстной кишки при экспериментальной рефлексорной язве. Установлено, что на фоне организации морфологических дефектов (язвы, эрозий) слизистой оболочки желудка активность МАО (в отношении дезаминирования норадреналина, дофамина и серотонина) и КОМТ (в отношении ортометилирования норадреналина) повышается, а ХЭ — понижается. Ортометилирование адреналина также закономерно понижается.

Исследованиями С. А. Мирзояна и сотр. [7, 9] установлено, что нейрогенная язва желудка сопровождается истощением тканевых запасов катехоламинов и серотонина. Одновременно показано, что в процессе язвообразования в тканях желудка повышается концентрация ацетилхолина [2, 10]. С целью выяснения возможных механизмов, лежащих в основе количественных сдвигов биогенных аминов и ацетилхолина, в настоящей работе нами изучен уровень окислительного дезаминирования норадреналина, дофамина и серотонина, ортометилирование адреналина и норадреналина, а также ферментативный гидролиз ацетилхолина в различных топографических зонах желудка и 12-перстной кишки у белых крыс в норме и при экспериментальной язве.

Материал и методы

Опыты проведены на белых крысах массой 150—200 г. Экспериментальную нейрогенную язву вызывали путем сжатия пилородуоденальной области в течение 10 минут. Активность митохондриальных моноаминоксидаз (МАО) определяли спектрофотометрическим методом [19]. В качестве субстрата использовали норадреналин (НА), дофамин (ДА) и серотонин (5-НТ). Активность фермента выражалась в микромолях амина, расщепленного 1 мг митохондриального белка в течение 60 минут. Необходимая для определения активности МАО 2-, 4-, 6-тринитробензилсульфоновая кислота синтезирована в НИИ биологической и медицинской химии АМН СССР. Количество белка определяли по спектрофотометрической микрометодике Lowry и др. [18].

Активность холинэстеразы (ХЭ) определяли титрационно-колориметрическим методом, разработанным Т. В. Правдич-Неминской [11]. Активность фермента выражалась в процентах.

Таблица

Инактивация катехоламинов, серотонина и ацетилхолина в различных топографических зонах желудка и 12-перстной кишки в норме и при экспериментальной язве

Условия опыта	Фермент		Зоны желудка			12П/К
			МК	БК	ПО	
Контроль	КОМТ (7)	МН	$4,8 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,5$
		НМН	$5,2 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,5$
	Субстрат					
	МАО (15)	НА	$0,24 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$
		ДА	$0,28 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,03$
		5-НТ	$0,24 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,03$
Через 24 ч. после травмы	ХЭ (14)	АХ	$27,3 \pm 2,5$	$23,9 \pm 2,2$	$28,1 \pm 2,4$	$28,1 \pm 2,4$
	КОМТ (8)	МН	$0,2 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,03$
		НМН	$10,1 \pm 1,4$	$8,0 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,7$
	Субстрат					
	МАО (15)	НА	$0,26 \pm 0,02^*$	$0,33 \pm 0,03^*$	$0,16 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01^*$
		ДА	$0,24 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03^*$
		5-НТ	$0,18 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,02$
Через 24 ч. после травмы	ХЭ (13)	АХ	$30,1 \pm 3,0^*$	$24,5 \pm 2,3^*$	$35,1 \pm 3,1$	$36,1 \pm 3,3$
	КОМТ (6)	МН	$0,36 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$
		НМН	$6,7 \pm 0,7$	$8,8 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,5^*$	$5,0 \pm 0,4^*$
	Субстрат					
	МАО (15)	НА	$0,34 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,01$
		ДА	$0,34 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,04$
		5-НТ	$0,32 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,03$
	ХЭ (10)	АХ	$18,4 \pm 1,6$	$16,4 \pm 1,5$	$12,4 \pm 1,1$	$11,8 \pm 1,2$

Примечание. МК—малая, БК—большая кривизна, ПО—пилорическая область, 12 П/К—12-перстная кишка, *—статистически недостоверные данные, в скобках—количество опытов.

Об активности катехолортометилтрансферазы (КОМТ) судили по концентрации метоксипроизводных катехоламинов. Содержание метанефрина (МН) и норметанефрина (НМН) определяли спектрофлуорометрическим методом [5].

Результаты и обсуждение

Полученные данные показывают, что митохондрии различных топографических зон желудка и 12-перстной кишки проявляют неодинаковую способность дезаминировать НА, ДА и 5-НТ. Как видно из таб-

лицы, инаktivация ДА наиболее выражено проявляется под влиянием митохондриальных МАО, выделенных из пилорической области и 12-перстной кишки, в меньшей степени—из тканей большой и малой кривизны желудка. Окислительное дезаминирование НА сравнительно интенсивнее происходит в области большой и малой кривизны желудка, чем в зоне пилоруса и 12-перстной кишки. 5-НТ в большей степени подвергается ферментативной инаktivации МАО, выделенных из тканей пилорической области и 12-перстной кишки, в меньшей степени—из малой и большой кривизны желудка.

Гидролиз ацетилхолина интенсивнее происходит в тканях пилородуоденальной (малая кривизна, пилорус и 12-перстная кишка) области пищеварительного тракта, чем в теле желудка. Почти такая закономерность устанавливается в отношении ортометилирования адреналина. При этом наибольшее содержание МН обнаруживается в тканях пилоруса, малой кривизны и особенно 12-перстной кишки, а наименьшее—большой кривизны желудка. Ортометилирование НА сравнительно интенсивнее происходит в области малой и особенно большой кривизны желудка, чем в пилорусе и 12-перстной кишки. При сопоставлении активностей МАО, КОМТ и ХЭ отдельных зон желудка и 12-перстной кишки с содержанием в них исходных катехоламинов, 5-НТ и ацетилхолина (АХ) отмечается определенный параллелизм: активность ферментов наивысшая в тех рецепторных полях, где биосубстраты представлены в большем количестве.

Через 2 ч. после нанесения травмы на пилородуоденальную область наблюдается угнетение окислительного дезаминирования ДА и 5-НТ митохондриями всех изученных зон желудка и 12-перстной кишки, между тем инаktivация НА как путем дезаминирования, так и особенно ортометилирования значительно возрастает. Подобная инаktivации НА тенденция наблюдается и в отношении ферментативного гидролиза ацетилхолина, что выражается в повышении активности холинэстеразы.

Через 24 ч. после воздействия патогенетического агента на фоне язвенного поражения слизистой оболочки желудка отмечается повышение интенсивности окислительного дезаминирования ДА, НА и 5-НТ, усиление процесса ортометилирования НА, что сопровождается заметным ингибированием активности ХЭ.

Анализ полученных данных свидетельствует, что в условиях язвенного поражения слизистой желудка колебания в активности ферментов в различных рецепторных зонах желудка и 12-перстной кишки проявляются с неодинаковой силой. Так, окислительное дезаминирование НА более существенно ускоряется в тканях малой кривизны (на 41,6%) и пилорической области (на 35,7%), чем в 12-перстной кишке (на 28,5%). Ферментативное расщепление ДА значительно сильнее активируется в области большой кривизны (на 33,3%), чем в остальных зонах (пилорическая область—на 25%, малая кривизна—на 21,4%) желудка и 12-перстной кишки (на 24,3%).

Инаktivация 5-НТ весьма резко возрастает в тканях пилорической области (на 181,8%), между тем как в других рецепторных полях его активность меняется менее выражено (от 30 до 36%).

Ортометилирование НА более существенно повышается в большой (на 33,3%) и малой (на 28,8%) кривизне желудка, а данный процесс менее отчетливо стимулируется в тканях 12-перстной кишки (на 20%) и особенно пилорической области (на 18,1%).

Как отмечалось, ферментативный гидролиз ацетилхолина при экспериментальной язве значительно ингибируется. При этом нужно подчеркнуть, что инактивация АХ наиболее четко и глубже проявляется в тканях пилорoduodenальной области, чем в зоне корпуса желудка. Так, если активность фермента в 12-перстной кишке и пилорической области подавляется соответственно на 58 и 55,9%, то в малой и большой кривизне желудка она ингибируется на 32,6 и 31,4% соответственно.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что в механизмах язвенного поражения слизистой оболочки желудка некоторые значения могут иметь изменения активностей ферментов, участвующих в биологической инактивации катехоламинов, 5-НТ и ацетилхолина. При этом нами установлены двухфазные колебания в активностях МАО и ХЭ, т. е. в начале (через 2 ч. после травматизации пилорoduodenальной области) воздействия патогенетического агента активность МАО в отношении дезаминирования ДА и 5-НТ угнетается, а активность ХЭ, наоборот, повышается. На фоне формирования язвенных дефектов слизистой оболочки желудка (через 24 ч. после нанесения травмы) окислительное дезаминирование моноаминов (в том числе и НА) стимулируется, а ферментативный гидролиз АХ угнетается.

В динамике язвообразования окислительное дезаминирование и ортометилирование НА усиливается независимо от фазы проявления морфологических дефектов и сроков воздействия патогенетического агента, однако колебания в активности МАО значительно сильнее проявляются на фоне окончательного формирования морфологических дефектов, а изменения в активности КОМТ—в начале (через 2 ч.) воздействия стрессора. Ортометилирование адреналина закономерно понижается в обеих фазах развития морфологических дефектов слизистой оболочки желудка, однако более существенно оно происходит через 24 ч. после нанесения травмы на пилорoduodenальную область.

При сопоставлении приведенных здесь данных с результатами наших предыдущих исследований [1, 2, 7—9] можно допустить, что в механизмах истощения тканевых запасов катехоламинов и 5-НТ при экспериментальной язве желудка определенное значение имеет также ускорение ритма их окислительного дезаминирования и ортометилирования.

Повышение активности МАО на фоне резкого понижения концентрации катехоламинов можно объяснить данными экспериментальных исследований ряда авторов [14, 16], показавшими повышение окислительного дезаминирования моноаминов в миокарде и других органах на фоне адреналэктомии. Не исключено также, что повышение активности МАО в тканях желудка является следствием повышения при экспериментальной язве концентрации адреналина [1], поскольку доказано, что экзогенный адреналин способствует повышению активности МАО в тканях внутренних органов [17].

Рост активности МАО можно объяснить также наличием метаболического антагонизма между симпатической и парасимпатической нервными системами [4]. Более того, по данным Л. Н. Карпенко [6], стимуляция блуждающего нерва сопровождается понижением активности ХЭ с повышением МАО.

Есть основание считать, что одним из пусковых механизмов в патогенезе экспериментальных рефлекторных язв является первоначальное повышение функциональной активности холинергических систем (опосредованное в первую очередь ингибированием холинэстеразной активности), способствующих истощению тканевых запасов катехоламинов и 5-НТ [3, 8, 12, 13, 15].

Кафедры фармакологии и технологии
лекарств Ереванского медицинского
института

Поступила 31/I 1985 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Տ. Լ. ՎԻՐԱԲՅԱՆ

ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ, ՍԵՐՈՏՈՆԻՆԻ ԵՎ ԱՑԵՏԻԼԽՈԼԻՆԻ ԱԿՏԻՎԱԶԻՐՎՈՒՄԸ
ՍՍԱՄՈՔՍ ԵՎ 12-ՄԱՏՆՅԱ ԱՂՈՒ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ
ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԽՈՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ստամոքսի տարբեր դաշտերի հյուսվածքներում մոնոամինօքսիդազայի (ՄԱՕ), կատեխոլօրթոմեթիլտրանսֆերազայի (ԿՕՄՏ) և խոլինէսթերազայի (ԽԷ) ակտիվությունների որոշումը վկայում է, որ նշված ֆերմենտների ակտիվությունը որոշակիորեն առնչվում է համապատասխան բիոսուբստրատների հյուսվածքային պարունակության հետ:

Փորձարարական խոցի պայմաններում ՄԱՕ, ԿՕՄՏ և ԽԷ ակտիվությունների որոշումը վկայում է, որ պաթոգենետիկ ազդակի ներգործության սկզբնական շրջանում իջնում է դոֆամինի և սերոտոնինի օքսիդացիոն դեամինացումը, բարձրանում նորադրենալինի դեամինացումը և օրթոմեթիլացումը, ացետիլխոլինի՝ ֆերմենտատիվ հիդրոլիզը:

Խոցի առաջացման ֆոնի վրա ՄԱՕ-ի և ԿՕՄՏ-ի ակտիվությունը զգալիորեն բարձրանում է, իսկ ԽԷ՝ նկատելիորեն իջնում: Ադրենալինի օրթոմեթիլացումն նույնպես որոշակիորեն արգելակվում է:

S. A. MIRZOYAN, T. L. VIRABIAN

CATECHOLAMINES, SEROTONINE AND ACETYLCHOLINE
INACTIVATION IN THE GASTRIC AND DUODENAL TISSUES UNDER
THE EXPERIMENTAL ULCER

MAO, COMT and ChE activities in the tissues of different gastric and duodenal sections were studied under the experimental reflector ulcer.

It has been established, that MAO activity (in the relation to noradrenaline, dophamine and serotonin desamination) and COMT activity (in the relation to noradrenaline orthomethylation) are increased and ChE-decreased on the background of organisation of morphological defects (ulcer, erosion) of gastric mucous membrane.

Adrenaline orthomethylation is also decreased.

1. *Виравян Т. Л.* Биол. ж. Армении, 1978, 30, 8, с. 855.
2. *Виравян Т. Л.* Автореф. докт. дисс. Ереван, 1982.
3. *Грецишкин Л. Л.* Автореф. докт. дисс. Л., 1970.
4. *Елаев Н. Р., Подсиновикова М. П.* Бюлл. exper. биол. и мед., 1973, 76, 8, с. 75.
5. *Матлина Э. Ш., Большакова Т. Д., Ширинян Э. А.* В кн.: Новые методы исследования гормонов и других биологически активных веществ. М., 1969, с. 117.
6. *Карпенко Л. Н.* Физиол. журн. СССР, 1966, 52, 10, с. 1233.
7. *Мирзоян С. А. Ж.* exper. и клинич. мед. АН АрмССР, 1969, 9, 1, стр. 3.
8. *Мирзоян С. А., Виравян Т. Л. Ж.* exper. и клинич. мед. АН АрмССР, 1974, 14, 2, с. 3.
9. *Мирзоян С. А., Виравян Т. Л., Татевосян А. Т.* В кн.: Клиническая фармакология в гастроэнтерологии (мат. I Всесоюз. симпозиума). Днепропетровск, 1973, с. 118.
10. *Назаретян Р. А.* Автореф. докт. дисс. Ереван, 1970.
11. *Правдич-Неминская Т. В.* ДАН СССР, 1949, 405, 15, с. 3.
12. *Пушкарев Ю. П.* Фармакол. и токсикол., 1970, 1, с. 22.
13. *Ahalman A. et al.* Acta Physiol. Scand., 1978, 140, 3, 262.
14. *Avakian V. M., Callingham B. A.* Brit. J. Pharmac. Chemother., 1968, 33, 211.
15. *Bennet A., Friedman C. A., Vane J. R.* Nature, 1967, 216, 871.
16. *Casear P. M., Collins G. G., Sandler M.* Biochem. Pharmac., 1970, 19, p. 921.
17. *Gentil V., McCurdy R. L., Alevizos B., Lader M. N.* Psychopharmacol., 1976, 50, 2, p. 187.
18. *Lowry O., Rosenbourgh N., Farr A., Rande R. J.* Biol. Chem., 1951, 193, p. 255.
19. *Obata F., Ushiwata A., Nakamura Y. J.* Biochem., 1971, 69, 2, p. 349.

УДК 616.24—004.001.57 : 615.849.5

А. В. ГУБАРЕВА, **С. Н. АЛЕКСАНДРОВ**, С. Ф. ВЕРШИНИНА

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛУЧЕВОГО ПНЕВМОСКЛЕРОЗА

Предложена модель локального радиационного пневмосклероза у кроликов, облученных в дозе 10 Гр×12 (два раза в неделю, поле 3×3 см), пригодная как для получения повреждений легких, так и для апробации средств, препятствующих его развитию.

Пневмосклероз является наиболее частым осложнением при лучевом лечении новообразований, локализующихся в грудной части тела. Вместе с тем попытки предотвращения этого тяжелого, а иногда смертельного осложнения отдаленного периода лучевого воздействия в клинике и в эксперименте оказались безуспешными. Поэтому актуальность исследований, проводимых в целях профилактики и лечения склеротических процессов лучевой этиологии вообще, а пневмосклероза, в частности, совершенно очевидна. Изучение этой проблемы невозможно без наличия надежной экспериментальной модели лучевого пневмосклероза.

Задачей настоящей работы и явилось создание такой модели, пригодной для отбора средств, предотвращающих возникновение и развитие радиационного пневмосклероза.