

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОБМЕН  
СЕРОТОНИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА

Т. Л. ВИРАБЯН

Показано, что экспериментальная язва сопровождается истощением тканевых запасов серотонина, с одновременным повышением его содержания в желудочном соке, крови и особенно в моче. Противоязвенные средства, блокируя обильное выделение моноамина и угнетая его окислительное дезаминирование, способствуют накоплению этого биологически активного вещества в тканях стенки желудка.

Со времени выделения из сыворотки крови в 1948 г. [1] серотонин изучается многочисленными исследователями, это связано с широким распространением его в природе, высокой и многогранной биологической активностью, значительными изменениями в его содержании и обмене при различных заболеваниях. В настоящее время подробно изучены биосинтез, обмен, физиологическое значение этого моноамина и механизмы тонкого фармакологического влияния его на различные функции организма [2—7].

Важность изучения роли серотонина в регуляции функции желудочно-кишечного тракта диктуется тем, что он преимущественно образуется в цитоплазме энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки пищеварительной системы, содержащих до 95% всего окситриптамина, вырабатываемого организмом [8]. Кроме того, он обладает исключительно высокой гастроинтестинальной активностью; его содержание подвергается определенным изменениям при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем следует отметить, что исследования, посвященные изучению обмена серотонина у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, не только немногочисленны, но и противоречивы. Так, по данным ряда исследователей [9—14], при экспериментальной язве желудка, так же как и при язвенной болезни, содержание серотонина в тканях желудка, желудочном соке, крови и моче повышается. Другие исследователи [15, 16] отмечали значительное снижение уровня его в крови больных, страдающих язвенной болезнью. Согласно экспериментальным данным Аничкова и сотр. [17], чрезвычайная травма 12-перстной кишки не сопровождается заметными изменениями в содержании серотонина в стенке желудка.

Цель настоящей работы заключалась в изучении содержания серотонина в тканях различных функциональных зон желудка, желудочном

соке, крови и моче при экспериментальной язве желудка. в условиях применения нейротропных противоязвенных средств.

*Материал и методика.* Опыты проводились на белых крысах весом 150—200 г. Экспериментальная язва желудка в острых опытах вызывалась по методу Заводской [18]. За 24 час. до опыта животные лишались пищи, без ограничения доступа к воде. Под легким эфирным наркозом по белой линии вскрывалась брюшная полость и на пилородуоденальную область накладывался зажим, в течение 10 мин. Затем рана послойно зашивалась, животные помещались в установку для сбора мочи (специально сконструированную нами), где они имели свободный доступ к питью (1 часть воды+1 часть молока, 25 мл). В тех сериях опытов, в желудок, сразу после травматизации, вставляли тонкую полиамидную фистулу, которая непосредственно соединялась с резервуаром для сбора желудочного сока. Желудочный сок и мочу собирали в течение 24 час., определяли их объем (мл). рН желудочного сока и в обеих биологических жидкостях проводили определение количества биоамина по флуорометрическому методу Юденфренда [19]. Одновременно, по истечении 24 час. после нанесения травмы, животные декапировались, извлекались желудки, вскрывались их полости, определялись количество и интенсивность видимых поражений стенки желудка (кровотечения, эрозии, язвы). Подсчитывалось суммарное число всех видимых дистрофических поражений и выводилось среднее количество их, приходящихся на одно животное. После подсчета морфологических изменений желудок разделялся по функциональным зонам (малая кривизна—МК, большая кривизна—БК и пилорическая область—ПО) и в тканевых гомогенатах определялось количество моноамина: в крови, желудочном соке и моче—в мкг/мл, а в тканях—мкг/г влажной ткани. Одновременно, исходя из концентрации серотонина в моче и объема диуреза, высчитываласьточная экскреция его (мкг за 24 час.).

Препараты (кватерон, ганглерон, препарат 6781) вводились внутривентриально в объеме 1 мл. Контрольные животные подвергались ложной операции—«лапаротомии» а взамен препаратов им вводилось такое же количество (1 мл) физиологического раствора.

*Результаты и обсуждение.* Полученные результаты свидетельствуют о том, что функциональные зоны желудка различаются по содержанию серотонина. Как видно из табл. 1, наибольшее количество его обнаружено в тканях пилорической области, а наименьшее—в большой кривизне. Эти данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований [20], где было показано, что у человека самое высокое содержание серотонина обнаруживается в тканях пилорической области, далее—12-перстной кишки и малой кривизны, а наименьшее—в большой кривизне и кардиальной области.

Через 24 час. после нанесения травмы на пилородуоденальную область, наряду с возникновением и развитием морфологических изменений слизистой оболочки желудка (язвы, эрозии, геморрагии), количество которых составляет  $6,3 \pm 0,5$  поражений на животное, отмечается снижение количества серотонина в тканях малой и большой кривизны и пилорической области на 47,8, 47,4 и 41,7% соответственно. Одновременно его содержание повышается в желудочном соке (на 30%), крови (на 16%) и моче (на 52%). Увеличивается также количествоточной экскреции (на 26%).

Таблица I

Влияние противоязвенных средств на содержание серотонина в тканях желудка и желудочном соке при экспериментальной язве

Условия опыта	Желудок			Количество поражений	Желудочный сок
	МК	БК	ПО		
Контроль	4,63±0,23 (5)	4,52±0,92 (5)	9,10±0,45 (5)	0,00 (5)	0,27±0,03 (6)
Язва	2,42±0,12 (10)	2,39±0,13 (10)	5,31±0,28 (10)	5,3±0,5 (10)	0,35±0,031 (6)
Кватерон, 5 мг/кг	6,50±0,32 (5)	6,32±0,31 (6)	10,3±0,48 (6)	0,00 (6)	0,19±0,015 (6)
Кватерон, 5 мг/кг+язва	4,15±0,20* (5)	4,7±0,25* (5)	6,15±0,31 (5)	0,7±0,1 (5)	0,21±0,02 (6)
Ганглерон, 5 мг/кг	5,03±0,19 (5)	5,16±0,17 (5)	10,1±0,47 (5)	0,00 (5)	0,19±0,02 (6)
Ганглерон, 5 мг/кг+язва	2,53±0,14 (7)	2,64±0,15 (7)	5,91±0,32 (5)	0,9±0,13 (5)	0,31±0,03 (6)
Препарат 6781, 5 мг/кг	5,72±0,25 (5)	5,61±0,21 (5)	9,94±0,34 (5)	0,00 (5)	0,17±0,02 (6)
Препарат 6781, 5 мг/кг+язва	4,40±0,17* (6)	4,33±0,16* (6)	8,64±0,5* (6)	0,5±0,08 (6)	0,2±0,02 (6)

Примечание: звездочкой обозначены статистически недостоверные результаты, а в скобках—количество опытов.

Таким образом, истощение запасов серотонина в тканях желудка, по-видимому, в некоторой степени обусловлено обильным выделением его с желудочным соком и мочой.

Повышение содержания серотонина в крови, моче и желудочном соке у больных язвенной болезнью отмечалось и другими исследователями [9, 11—13]. По данным Покора [14], повышение этого показателя в крови больных язвенной болезнью сочетается с увеличением числа энтерохромафинных клеток в желудке и особенно в 12-перстной кишке. В этих областях содержание биоамина также повышается (более чем в 2 раза), наряду с этим резко угнетается секреция 5-оксииндолуксусной кислоты.

Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о том, что нейрогенная язва сопровождается двухфазным изменением содержания серотонина в тканях головного мозга и желудка [21, 22]. Через 2 час. после нанесения травмы количество биоамина повышается, а спустя 24 час.—резко уменьшается. Сопоставляя приведенные здесь данные с результатами клинических исследований, нетрудно убедиться, что первая фаза (через 2 час. после нанесения травмы) соответствует обострению язвенной болезни. В этом отношении наши данные полностью согласуются с результатами клинических исследований. Одновременно, как было показано Мирзояном и др. [23], в этот период окислительное дезаминирование серотонина понижается, чем и можно

Влияние противоязвенных средств на содержание серотонина в крови и моче при экспериментальной язве желудка

Условия опыта	Кровь	Моча		
		концентрация, мкг	количество мочи, мл	суточная экскреция, мкг
Контроль	0,075±0,01 (10)	0,127±0,013 (10)	15,1±0,12 (10)	1,61±0,12 (10)
Язва	0,087±0,009 (10)	0,174±0,02 (10)	10,8±1,5 (10)	2,03±0,11 (10)
Кватерон, 5 мг/кг	0,055±0,06 (6)	0,15±0,03 (6)	6,5±1,2 (6)	1,28±0,08 (6)
Кватерон, 5 мг/кг+язва	0,072±0,01 (6)	0,14±0,022 (5)	9,1±1,5 (5)	1,45±0,09* (5)
Ганглерон, 5 мг/кг	0,061±0,007 (5)	0,155±0,03 (5)	12,5±2,4 (5)	1,47±0,13* (5)
Ганглерон, 5 мг/кг+язва	0,084±0,01 (6)	0,150±0,02 (5)	13,0±2,4 (5)	1,53±0,14* (5)
Препарат 6781, 5 мг/кг	0,056±0,06 (6)	0,15±0,02 (5)	7,2±0,9 (5)	1,08±0,1 (5)
Препарат 6781, 5 мг/кг+язва	0,07±0,01 (6)	0,16±0,019 (5)	7,0±0,8 (5)	1,12±0,11 (5)

Примечание: звездочкой обозначены статистически недостоверные результаты, а в скобках—число опытов.

объяснить уменьшение экскреции 5-оксиндолуксусной кислоты, установленное клиницистами [14].

Внутрибрюшинное введение противоязвенных средств приводит к повышению содержания серотонина в тканях желудка (табл. 1), более интенсивному в тканях большой и малой кривизны (соответственно на 40 и 42%), чем в пилорической области (на 13,2%). В механизмах накопления серотонина в тканях стенки желудка, по-видимому, некоторое значение имеет и угнетение его экскреции с желудочным соком и мочой, а также снижение его концентрации в крови, наблюдаемое под влиянием указанных препаратов (табл. 1 и 2). Наряду с этим не исключается и способность холинолитических препаратов блокировать окислительное дезаминирование моноаминов, в том числе и серотонина [23].

В тех сериях опытов, где противоязвенные средства вводились предварительно за 30 мин до воздействия механическим раздражителем, наряду с предупреждением возникновения и развития морфологических изменений слизистой желудка, отмечается надежное блокирование истощения тканевых запасов моноамина и его повышенное выделение с желудочным соком и мочой, наблюдаемое через 24 час. после нанесения травмы. Наиболее надежный эффект получен под влиянием кватерона и особенно препарата 6781, представляющего собой дийодметилат этил-бензофурфурил-диметил-этилендиамина и обладающего, по данным Мирзояна и др. [24], выраженным противоязвенным эффектом.

Однако гаитлерон, хотя и способствует увеличению содержания моноамина в тканях интактных животных, не предупреждает истощение тканевых запасов его, вызванное травматизацией. Интересно, что на фоне травмы под влиянием кватерона и препарата 6781 концентрация серотонина в крови, желудочном соке, а также суточная экскреция с мочой не достигают исходного уровня.

При сопоставлении биохимических сдвигов в содержании серотонина с морфологическими изменениями слизистой желудка на фоне травмы и действия противоязвенных средств нетрудно заметить, что существует определенная связь между этими показателями: наименьшее количество поражений слизистой оболочки желудка выявлено в тех сериях опытов, где под влиянием препаратов наиболее отчетливо предупреждается истощение запасов серотонина, наблюдаемое через 24 час. после нанесения травмы.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что в механизмах возникновения и развития морфологических поражений слизистой оболочки желудка определенную роль играет истощение тканевых запасов серотонина путем обильного выделения его с желудочным соком и мочой.

Противоязвенные средства, блокируя повышенное выделение серотонина с желудочным соком и мочой, а также угнетая окислительное дезаминирование моноамина, способствуют накоплению его в тканях желудка.

Согласно экспериментальным данным Гречишкина [25], серотонин после длительного латентного периода вызывает незначительную секрецию желудочного сока с низкой кислотностью и большим содержанием в нем слизи. Следовательно, в механизмах противоязвенных эффектов холинолитических средств, по-видимому, некоторую роль может играть и усиление выработки слизи железистым аппаратом желудка, опосредованное накоплением серотонина.

Ереванский медицинский институт,  
кафедра технологии лекарств

Поступило 15.VI 1978 г.

## ՀԱԿԱԽՈՅԱՅԻՆ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԵՐՈՏՈՆԻՆԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՓՈՐՁԱՌԱԿԱՆ ԽՈՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Տ. Լ. ՎԻՐԱՔՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է հակախոցային դեղանյութերի ազդեցությունը ստամոքսի տարբեր ֆունկցիոնալ գոտիների, ստամոքսահյուսվածքի, արյան և մեզի մեջ եղած սերոտոնինի պարունակության վրա՝ ստամոքսի փորձառական խոցի ժամանակ: Ուսումնասիրության արդյունքները վկայում են, որ ստամոքսի խոցի առաջացումը ուղեկցվում է հյուսվածքների սերոտոնինային պարունակության հյուսվածք, միաժամանակ մոնոամինի քանակը զգալիորեն բարձրանում է ստամոքսահյուսվածքում, արյան և մեզի մեջ:

Հակախոցային դեղանյութերը արգելակելով մեզով և ստամոքսահյութով սերոտոնինի արտաթորումը, ինչպես նաև ակտիվազրկելով մոնոամինի ֆերմենտատիվ բալքայումը՝ նպաստում են վերջինիս կուտակմանը ստամոքսի հյուսվածքներում, որի հետևանքով բարձրանում է լորձի արտադրությունը, իսկ վերջինս, ինչպես հայտնի է, ունի պաշտպանողական հատկություն:

## INFLUENCE OF ANTIULCER DRUGS ON THE METABOLISM OF SEROTONIN DURING EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER

T. L. VIRABIAN

Spectrofluorometric determination of serotonin content has shown that during experimental gastric ulcer the quantity of serotonin in gastric tissues increases, while its concentration increases in the gastric juice, blood and urine.

Anticholinergic drugs (gangleron, quateron and preparation 6781) blocking the excretion of serotonin with gastric juice and urine, as well, as the oxidative deamination of monoamin by MAO, favour the accumulation of serotonin in the stomach tissue depots.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков С. В., Заводская И. С., Морсва Е. В. Экспериментальная нейродистрофия и их фармакотерапия. Л., 1969.
2. Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., 1966.
3. Меньшиков В. В., Бассалык Л. С., Шапиро Г. А. Карциноидный синдром. М., 1972.
4. Лидевич И. Н. Фармакология серотонинореактивных структур. М., 1977.
5. Erspamer V. Eortschritte der Arzneimittel, 1961.
6. Garattini S., Valzelli L. Serotonin, Elsev. publ. comp., 1965.
7. Page J. H. Serotonin, Yor book med publ. Chicago, 1968.
8. Erspamer V. Handbook of experimental pharmacology, 19, 132, 1966.
9. Булич И. Л., Феодорова Н. В. Биогенные амины в клинике. 57, М., 1970.
10. Грецишкин Л. Л., Мустафина Т. К. Бюлл. экспер. биол. и мед., 3, 31, 1970.
11. Гроховский Л. П. Терапев. арх., 5, 45, 1970.
12. Бассалык Л. С., Кованова Л. А. Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 5, 16, 1972.
13. Мягкова Л. П., Бассалык Л. С., Полубков В. А. Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 8, 157, 1975.
14. Покора Я. Мат-лы XI Всесоюзн. конф. по физиологии и патологии пищеварения, 305, М., 1971.
15. Визир А. Д., Сулима Т. А. Клинич. мед., 2, 92, 1972.
16. Подильчак М. Д., Рудный Р. В., Абригамович Е. С. Клинич. хир., 3, 35, 1968.
17. Аничков С. В., Заводская И. С., Морсва Е. В., Веденева Э. И. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. 40, Л., 1969.
18. Заводская И. С. Бюлл. экспер. биол. и мед., 37, 26, 1954.
19. Юденфренд С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. 163, М., 1965.
20. Вирабян Т. Л. Тр. Ереванск. мед. ин-та, 16, 2, 192, 1974.
21. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Мат-лы научн. сессии, посвящ. 50-летию образ. СССР, 254, Ереван, 1972.
22. Вирабян Т. Л. Тр. Ереванск. мед. ин-та, 16, 1, 186, 1974.
23. Мирзоян С. А., Вирабян Т. Л. Фармакол. и токсикол., 2, 193, 1977.
24. Мирзоян С. А., Назаретян Р. А., Татевосян А. Т. Тез. докл. конф. по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ, 79, Ереван, 1968.
25. Грецишкин Л. Л. Фармакол. и токсикол., 5, 612, 1967.