

УДК 612.3+612.68

# ДО ПИТАННЯ ПРО СУБКЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ТРОФІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНАХ ТРАВНОГО ТРАКТУ

І. В. Шостаковська, Г. К. Старостюк

Кафедра фізіології людини і тварин Львівського університету

Інтенсивність виділення травних соків, їх повноцінність визначаються функціональним потенціалом секреторного органа і залежать від збалансування процесів, обумовлених секрецією і відновленням пластичних та енергетичних ресурсів в секретуючих клітинах [11]. Синхронність зростання пластичних і енергетичних процесів у залозистих клітинах при інтенсифікації секреторної діяльності забезпечується холінергічними і адренергічними механізмами. Виключення одного з цих механізмів порушує в секреторному органі процеси біосинтезу білків, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, макроергів, змінює проникність клітин та водний баланс залоз. Ступінь порушення окремих ланок метаболізму залежить від того, який вид регуляції виключається [13]. Конкретний механізм цієї регуляції на субклітинному рівні в основному ще мало відомий. Є підстави вважати, що медіатори є регуляторами внутріклітинного обміну. За сучасними уявленнями, в основі механізму дії медіаторів на клітину лежать хеморецептивні процеси на плазматичній мембрані. В результаті цих процесів у клітині виникають іонні потоки, конформация білкових молекул субклітинних структур, що приводить до різноманітних метаболічних зрушень і зміни функціонального стану клітини [3—5, 7, 19, 23].

Для розшифрування ролі окремих медіаторів як регуляторів внутріклітинного обміну секреторних органів істотне значення має вивчення балансу біологічно активних речовин у тканинах.

Наведені в даній роботі дослідження присвячені аналізу медіаторної ситуації в секреторних органах залежно від їх функціональної активності, при блокаді передачі в нейросекреторних синапсах, а також в умовах зростання впливу одного з відділів вегетативної нервової системи. Згідно поставленої мети вивчали зміни вмісту ацетилхоліну і адреналіноподібних речовин та холінестеразної активності в тканині підшлункової залози після вливання в дванадцятипалу кишку соняшникової олії та при попередньому введенні атропіну і дигідроерготаміну. Крім цього, в слизових оболонках шлунка, порожнистої кишки, гомогенатах підшлункової залози і печінки досліджували зміни концентрації ацетилхоліну і адреналіноподібних речовин в перші хвилини після внутрішньовенних ін'єкцій різних доз ацетилхоліну і адреналіну.

## Методика досліджень

Вплив інтрадуоденального вливання соняшникової олії на вміст медіаторних речовин у тканині підшлункової залози вивчали в гострих дослідках на собаках під внутрішньовенним наркозом. На дослід брали гомогенати тканини до вливання в дванадцятипалу кишку 25 мл підігрітої до 37°С емульсії соняшникової олії та через 1, 2 і 4 год після цього. Холінергічну регуляцію блокували атропіном, який вводили внутрішньовеново в кількості 0,01 мг/кг за 10 хв до інтрадуоденального вливання соняшникової олії. Для

виключення адренергічних впливів собакам вводили внутрішньозово дигідроерготамін по 0,01 мг/кг також за 10 хв до початку введення в кишку олії.

Вплив введення в організм різних доз ацетилхоліну та адреналіну на медіаторний баланс в травних залозах досліджували на білих щурах лінії Вістар, вагою 180—220 г. Нейротропні речовини вводили щурам внутрішньово під гексеналовим наркозом у дозах: 40 і 60 мкг на 100 г ваги. На аналіз тканину органів брали через 5 хв від початку ін'єкції. Вміст медіаторних речовин в гомогенатах слизових оболонок шлунка, порожнистої кишки, підшлункової залози і печінки вивчали паралельно на одних і тих же тваринах. Підготовка гомогенатів до хімічного аналізу проводилась на холоді при 4°С.

Ацетилхолін визначали за [16] в модифікації [14], для припинення дії холінестерази до гомогенатів додавали 2—3 краплі 0,05% розчину прозерину. Адреналіноподібні речовини досліджували за методикою [15]. Холінестеразну активність тканини підшлункової залози визначали за кількістю гідролізованого ацетилхоліну.

Всі результати піддавали статистичній обробці на ЕОМ «Промінь».

#### Результати досліджень та їх обговорення

Введення 20 мл соняшникової олії в просвіт дванадцятипалої кишки викликає достовірну зміну холінестеразної (ХЕ) активності, вмісту ацетилхоліну (АЦХ) і адреналіноподібних (АД) речовин в тканині підшлункової залози (табл. 1). Зокрема, значні зміни спостерігались у першу годину дослідження, коли ХЕ активність зростала в 1,5 раза, вміст АЦХ зменшувався на 21%, а АД речовини збільшились у 4,3 раза. До кінця четвертої години після вливання в кишку олії досліджувані показники поступово нормалізувались.

В серії дослідів, де за 10 хв до введення в кишку олії собакам внутрішньозово вводили атропін, загальна закономірність змін досліджуваних показників була такою ж, як у досліді на неатропінізованих тваринах. Але швидкість появи цих змін була менша, і тому найбільш значні відхилення спостерігались на годину пізніше. В даному випадку до кінця дослідження не відновлювалось початкове співвідношення медіаторних речовин у тканині.

Застосування жирового подразника після введення в організм дигідроерготаміну викликало зовсім протилежні зміни співвідношення досліджуваних показників: ХЕ активність зменшувалась, вміст АЦХ підвищувався, а АД речовин, навпаки, знижувався. Всі зміни мали достовірний характер і зростали протягом 4 год. Наприкінці дослідження ХЕ активність, вміст АД речовин були вдвоє меншими, ніж на початку дослідження, АЦХ найбільш зростав через 2 год і перевищував початковий рівень в 1,5 раза. Введення щурам внутрішньово 40 мкг на 100 г ваги ацетилхоліну через 5 хв не викликало істотних змін концентрації цього медіатора в досліджуваних органах, вміст АД речовин достовірно збільшувався. Найбільше зростання катехоламінів спостерігалось у гомогенаті печінки і найменше — в слизовій оболонці шлунка (табл. 2). Після введення 60 мкг на 100 г ваги ацетилхоліну його вміст достовірно зменшувався в слизовій оболонці порожнистої кишки; в слизовій шлунка і підшлунковій залозі зниження було незначне і недостовірне. Концентрація АД речовин зростала в два рази в слизовій кишці і печінці, на 60% в печінці, але в слизовій оболонці шлунка вона зменшувалась на 27,5%.

Адреналін, введений внутрішньово з розрахунку 40 мкг на 100 г ваги щурів, викликав збільшення концентрації АЦХ в печінці на 21%, в інших органах достовірних змін цього медіатора не виявлено. Вміст АД речовин збільшувався достовірно в печінці на 17%, а в слизовій тонкій кишці — на 26%. Після введення більш високої дози адреналіну вміст АЦХ зменшувався в слизовій оболонці шлунка і печінці відповідно на 22 і 40%, в інших органах зменшення не було достовірним. В слизових оболонках шлунка, порожнистої кишки і підшлунковій залозі концентрація АД речовин зростала в 2—2,5 раза, а в печінці — на 30%.

Таблиця 1  
Зміна холінестеразної активності та вмісту медіаторних речовин у тканині підшлункової залози собак під впливом інтрадуоденального введення соняшникової олії ( $n=6$ )

| Час, у годинах                                    | Холінестераза в мкМ ацетилхоліну на г тканини |        | Ацетилхолін в мкМ на г тканини |        | Адреналіноподібні речовини в мкг на г тканини |        |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|--------------------------------|--------|-----------------------------------------------|--------|
|                                                   | $M \pm m$                                     | $p$    | $M \pm m$                      | $p$    | $M \pm m$                                     | $p$    |
| Інтрадуоденально 20 мл олії                       |                                               |        |                                |        |                                               |        |
| 0                                                 | 16,5±1,75                                     |        | 4,42±0,2                       |        | 42,2±5,09                                     |        |
| 1                                                 | 25,2±1,05                                     | <0,01  | 3,50±0,24                      | <0,05  | 184,7±1,57                                    | <0,001 |
| 2                                                 | 20,1±2,27                                     | <0,05  | 3,84±0,25                      | <0,05  | 112,4±1,25                                    | <0,001 |
| 4                                                 | 16,8±0,83                                     | >0,9   | 4,32±0,22                      | >0,5   | 31,0±3,8                                      | >0,12  |
| 0,01 мг/кг атропіну + інтрадуоденально 20 мл олії |                                               |        |                                |        |                                               |        |
| 0                                                 | 13,28±0,52                                    |        | 3,92±0,2                       |        | 33,5±3,5                                      |        |
| 1                                                 | 18,0±1,38                                     | <0,02  | 3,02±0,22                      | <0,01  | 90,0±1,63                                     | <0,02  |
| 2                                                 | 22,56±1,51                                    | <0,001 | 2,04±0,14                      | <0,001 | 163,8±1,51                                    | <0,001 |
| 4                                                 | 15,35±1,16                                    | >0,13  | 2,74±0,2                       | <0,002 | 59,3±7,1                                      | <0,03  |
| 0,01 мг/кг дигідроерготаміну + 20 мл олії         |                                               |        |                                |        |                                               |        |
| 0                                                 | 38,6±2,4                                      |        | 2,74±0,21                      |        | 63,6±5,6                                      |        |
| 1                                                 | 31,6±3,0                                      | >0,08  | 3,6±0,36                       | <0,07  | 42,6±1,49                                     | <0,05  |
| 2                                                 | 24,4±1,12                                     | <0,001 | 4,2±0,26                       | <0,001 | 92,4±8,4                                      | <0,001 |
| 4                                                 | 19,8±2,05                                     | <0,001 | 3,4±0,25                       | >0,08  | 40,2±7,0                                      | <0,03  |

Таблиця 2  
Зміни вмісту медіаторних речовин в органах травного тракту щурів через 5 хв після введення різних доз ацетилхоліну ( $n=6$ )

| Умови досліджу                           | Статистичні показники | Досліджувані тканини    |                                    |                    |           |
|------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------|
|                                          |                       | слизова оболонка шлунка | слизова оболонка порожнистої кишки | Підшлункова залоза | печінка   |
| Ацетилхолін в мкМ/г тканини              |                       |                         |                                    |                    |           |
| Контроль                                 | $M \pm m$             | 2,53±0,17               | 1,68±0,12                          | 1,37±0,08          | 3,47±0,11 |
| Ацетилхолін внутрішньо                   | $M \pm m$             | 2,52±0,13               | 1,18±0,27                          | 1,26±0,03          | 4,11±0,23 |
| 40 мкг/100 г ваги                        | %                     | 99,6                    | 69,8                               | 92                 | 110       |
|                                          | <i>p</i>              | < 0,9                   | > 0,15                             | > 0,25             | < 0,06    |
| 60 мкг/100 г ваги                        | $M \pm m$             | 2,41±0,13               | 1,20±0,07                          | 1,29±0,05          | 3,01±0,15 |
|                                          | %                     | 95,2                    | 78                                 | 95                 | 104       |
|                                          | <i>p</i>              | > 0,68                  | < 0,02                             | > 0,66             | > 0,66    |
| Адреналоподібні речовини в мкг/г тканини |                       |                         |                                    |                    |           |
| Контроль                                 | $M \pm m$             | 27,3±1,02               | 26,3±1,6                           | 27,7±1,96          | 36,0±2,31 |
| Ацетилхолін внутрішньо                   | $M \pm m$             | 34,7±1,52               | 46,7±6,1                           | 48,7±2,46          | 71,0±4,25 |
| 40 мкг/100 г ваги                        | %                     | 127                     | 177                                | 177                | 197       |
|                                          | <i>p</i>              | < 0,01                  | < 0,03                             | < 0,001            | < 0,001   |
| 60 мкг/100 г ваги                        | $M \pm m$             | 19,8±1,33               | 55,0±5,1                           | 54,5±3,57          | 57,7±5,57 |
|                                          | %                     | 72,5                    | 209,1                              | 196                | 160       |
|                                          | <i>p</i>              | < 0,01                  | < 0,001                            | < 0,001            | < 0,001   |

Таким чином, медіаторний баланс змінювався у всіх досліджуваних органах уже в перші хвилини після внутрішнього введення нейротропічних речовин. В дослідях з жировим подразником зміни співвідношення медіаторів у підшлунковій залозі, досліджені в динаміці, тривали кілька годин. Характер змін був різний і залежав від умов досліді. Після інтрадуоденального вливання жиру баланс медіаторних речовин в підшлунковій залозі зрушується в бік значного переважання АД речовин і деякого зменшення АЦХ. При попередній атропінізації значно повільніше зростає вміст АД речовин, зокрема, виникає тривалий дефіцит АЦХ. Після блокади адренорецепторів виникає тривалий дефіцит АД речовин і зрушення балансу в бік нагромадження АЦХ. В кожному з цих випадків складається різне співвідношення медіаторів в органі, що може обумовлювати різні метаболічні зрушення і неоднаковий фізіологічний ефект.

Жири при попаданні в порожнину дванадцятипалої кишки рефлекторно викликають секрецію панкреатичного соку, за об'ємом і тривалістю значно меншу, ніж у відповідь на інші харчові подразники, але такий секрет має найвищу концентрацію ферментів [6]. Атропін гальмує секрецію підшлункового соку, викликану жирами [2]. В сецернуючій залозі під впливом атропіну різко пригнічується обмін фосфоліпідів [22]. Є дані, що обмін фосфоліпідів в секреторних клітинах забезпечує процеси утворення і екструзії ексцитоферментів, обидва ці процеси стимулюються ацетилхоліном і інгібуються атропіном [17, 20]. Отже гальмування панкреатичної секреції у атропінізованих тварин може зумовлюватися тривалим дефіцитом АЦХ в залозі і порушенням обміну фосфоліпідів.

Блокада адренорецепторів дегідроерготаміном викликає зрушення балансу медіаторних речовин в бік наростання АЦХ та тривалий дефіцит АД речовин. Введення адренолітиків гальмує виділення ферментів і зменшує об'єм секреції шлункових і підшлункової залоз [9]. Механізм інгібуючого впливу в даному випадку, на наш погляд, інший. За даними радіоізотопного аналізу, введення адренолітика найбільш глибоко пригнічує в секреторному органі обмін нуклеїнових кислот і АТФ [13, 22], затримує нагромадження в клітинах ексцитоферментів після дії збудників секреції [12, 13]. Метаболічний ефект адреналіну в клітині пов'язують з активацією аденілатциклази і утворенням циклічного 3,5 АМФ [21]. Ця сполука в свою чергу відіграє ключову роль у процесах фосфорилізації, без якого не можуть синтезуватися нуклеїнові кислоти і макроерги. Отже, виявлений нами дефіцит АД речовин в секреторній тканині після блокади адренорецепторів може привести до порушення однієї з важливих ланок пластичного і енергетичного обміну. Результатом цього порушення є зменшення секреторної діяльності і концентрації ферментів у соці.

Ацетилхолін при введенні в організм швидко викликає ряд парасимпатичних ефектів, зокрема, він стимулює виділення всіма залозами травного тракту соків, що мають високу концентрацію білків. Як це було показано вище, введення ацетилхоліну уже в перші хвилини сприяє накопиченню в тканинах АД речовин і мало впливає на концентрацію АЦХ. Отже, при нагромадженні в секреторних органах АД речовин створюються умови для підтримання в залозах високого пластичного і енергетичного потенціалу.

Адреналін, при введенні його в організм, не викликає секреції травних соків, навпаки, є дані, що він може зменшувати секреторний ефект [9, 18]. В зв'язку з цим, заслуговує на увагу той факт, що уже в перші хвилини після введення адреналіну, зокрема, при більш високій дозі, вміст АЦХ в секреторних тканинах падає, а це може мати значення для регуляції обміну фосфоліпідів. Раніше нами було встановлено, що вве-

Таблиця 3  
Зміни вмісту медіаторних речовин в органах травного тракту шурів через 5 хв після введення різних доз адреналіну ( $n=6$ )

| Умови досліджу                             | Статистичні показники | Досліджувані тканини    |                                     |                    |           |
|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------|-----------|
|                                            |                       | слизова оболонка шлунка | слизова оболонка порожиністої кишки | підшлункова залоза | печінка   |
| Ацетилхолін в мкМ/г тканини                |                       |                         |                                     |                    |           |
| Контроль                                   | $M \pm t$             | 2,53±0,17               | 1,68±0,12                           | 1,37±0,08          | 3,47±0,1  |
| Адреналін внутрішньо                       | $M \pm t$             | 2,76±0,25               | 1,84±0,05                           | 1,48±0,11          | 4,23±0,05 |
| 40 мкг/100 г                               | %                     | 109                     | 108                                 | 107                | 121       |
|                                            | p                     | >0,48                   | >0,31                               | >0,46              | <0,001    |
| 60 мкг/100 г                               | $M \pm t$             | 1,97±0,09               | 1,46±0,13                           | 1,23±0,41          | 2,24±0,16 |
|                                            | %                     | 77,8                    | 86,4                                | 96                 | 60        |
|                                            | p                     | <0,004                  | >0,25                               | >0,78              | <0,001    |
| Адреналіноподібні речовини в мкг/г тканини |                       |                         |                                     |                    |           |
| Контроль                                   | $M \pm t$             | 27,3±1,02               | 26,3±1,6                            | 27,7±1,96          | 36,0±2,31 |
| Адреналін внутрішньо                       | $M \pm t$             | 25,3±1,8                | 33,3±2,5                            | 34,7±2,81          | 42,0±5,16 |
| 40 мкг/100 г тканини                       | %                     | 92,6                    | 126                                 | 125                | 117       |
|                                            | p                     | >0,4                    | =0,06                               | >0,11              | <0,02     |
| 60 мкг/100 г тканини                       | $M \pm t$             | 53,7±3,4                | 68,3±4,4                            | 55,7±1,74          | 47,0±1,86 |
|                                            | %                     | 196                     | 259                                 | 200                | 130       |
|                                            | p                     | <0,001                  | <0,001                              | <0,001             | <0,01     |

дення адреналіну в організм негативно впливає на обмін фосфоліпідів, питома радіоактивність  $P^{32}$  у фракції фосфоліпідів в секреторних клітинах під впливом адреналіну зменшується в два рази [22]. Таке пригнічення обміну важливих для секретовиділення сполук може пояснити низьку секреторну активність залоз шлунка, підшлункової залози після введення в організм адреналіну. Але адреналін може спричинити й інші ефекти на травні залози: він прискорює відновлення функції залоз після виснажливої діяльності [8], підвищує анаболічні процеси в обміні білків та сприяє нагромадженню екcitoферментів [10, 12, 13]. Виснаження запасів катехоламінів в секреторному органі приводить до появи в них глибоких дистрофічних змін [1, 18]. З наведених вище результатів досліджень видно, що в усіх випадках, коли подразники викликають секрецію соків з високою перетравною силою, у секреторних органах уже з перших хвилин нагромаджуються адреналіноподібні речовини. Таке зрушення медіаторного балансу може забезпечити високий рівень пластичних та енергетичних процесів у залозах під час секреції.

#### Висновки

1. Інтрадуоденальне введення жирів викликає в підшлунковій залозі тривале зростання АД речовин і зменшення вмісту АХ. Нагромадження речовин спостерігається також у слизових оболонках шлунка, порожнистої кишки, підшлунковій залозі і печінці в перші хвилини після введення в організм АХ.
2. Після блокади холінорецепторів атропіном у підшлунковій залозі виникає тривалий дефіцит та сповільнюється нагромадження АД речовин.
3. Після блокади адренорецепторів і інтрадуоденального введення жиру в підшлунковій залозі з'являється дефіцит речовин, вміст зростає.

4. При введенні в організм адреналіну в слизових оболонках шлунка і порожнистої кишки, підшлунковій залозі і печінці збільшується концентрація АД речовин.

5. Збільшення вмісту АД речовин в секреторних органах після застосування збудників секретії має значення для забезпечення високого рівня пластичних та енергетичних процесів у травних залозах.

#### Література

1. Аничков С. В., Заводская И. С.— Фармакол. язвенной болезни, Л., 1965.
2. Бабкин Б. П.— Секреторный механизм пищеварит. желез, Л., 1960.
3. Барц М. П.— В сб.: Адреналин и норадреналин, М., 1964, 123.
4. Лабори А.— Регуляция обменных процессов, М., 1970.
5. Манухин Б. Н.— Физиол. адренорецепторов, М., 1966.
6. Павлов И. П.— Полн. собр. соч., М.—Л., 1951, II, 1—2.
7. Пермяков Н. К., Подольский А. Е., Титова Т. П.— Ультраструктурный анализ секретори. цикла поджелуд. железы, М., 1973.
8. Скляр Я. П.— Желудочная секреция, М., 1961.
9. Соловьев А. В.— Новые данные о секреторной функции желудка и поджелуд. железы, М.—Л., 1959.
10. Успенский Ю. Н.— Секреторная функция желудка в онтогенезе и ее изменения в норме и патол., М., 1966.
11. Фольбог Г. В.— В сб.: Проц. итомл. и восстан. в деят. орг., К., 1958, 3.
12. Хоанг Као Тай — Адренэргич. регуляция ферментообразоват. функций поджелуд. железы. Автореф. дисс., Львов, 1970.
13. Шостаковская И. В.— Экспер. анализ работоспособности поджел. железы. Автореф. дисс., Львов, 1968.
14. Donald Mc., Cerber C., Nielson M.— Harp. Host. Bull., 1955, 25.
15. Ghosh H., Debel L., Benerice S.— J. Biol. Chemie, 1951, 867, 192.
16. Hestrin S.— J. Biolog. Chemie, 1949, 1, 180.
17. Hokin L., Hokin M., Loback C. h.— J. Clin. Invest., 1963, 42, 2, 1232.
18. Necine J., Krejci J.— Arch. internat. pharmacodyn., 1963, 14, 3—4, 316.
19. Peterson O.— Acta physiol. Scand., 1970, 80, 1, 117.
20. Rossitter R.— J. Clin. Chemie, 1965, 11, 2, 171.
21. Sutherland E., Rall T.— Pharmacol. Rev., 1960, 16, 265.
22. Szostakowska I.— An. UMCS Lublin, Polonia, 1965, 20, 42, 349.
23. Waser P.— Actualites pharmacologiques, 1963, 16, 169.

Надійшла до редакції  
2.VIII 1974 р.

#### ON THE PROBLEM OF SUBCELLULAR MECHANISMS OF TROPHIC PROCESSES REGULATION IN DIGESTIVE TRACT ORGANS

I. V. Shostakovskaya, A. K. Starostyuk

Department of Human and Animal Physiology, University, Lviv

#### Summary

Intraduodenal introduction of iats induces an increase in adrenaline-like substances and a decrease in the content of acetyl choline in the pancreas for two hours. Accumulation of adrenaline-like substances was observed in the pancreas, liver, in the gastric and jejunum mucosa the first five minutes after introduction of acetyl choline into the organism. After the blockade of cholinereceptors with atropin the introduced effect of the fat emulsion causes in the pancreas a deficit of acetyl choline and inhibits accumulation of adrenaline-like substances for four hours. When fat is introduced intraduodenally against a background of adenoreceptor blockade with dehydroergotamine in the pancreas there arises a deficit of adrenaline-like substances and an increase in the content of acetyl choline. Adrenaline introduction into the organism causes a 2—2.5 fold increase of adrenaline-like substances in the pancreas, liver, gastric and jejunum mucosa.