

УДК 612.38

Р. О. Файтельберг, М. М. Балан

ВПЛИВ ГІСТАМІНУ І АНТИБІОТИКІВ (ПЕНІЦИЛІНУ І СТРЕПТОМІЦИНУ) НА ВСМОКТУВАННЯ ГЛЮКОЗИ І ГЛІЦИНУ В ТОНКОМУ КИШЕЧНИКУ

Участь фізіологічно активних сполук в активному транспорті поживних речовин у кишечнику стали вивчати лише в останні роки. В літературі є обмаль даних щодо впливу гістаміну на всмоктування в кишечнику, та одержані вони на лабораторних тваринах. Так відзначено [2], що при підшкірному введенні 10, 20, 30, 40 і 50 мг гістаміну уповільнюється всмоктування ізотонічного розчину глюкози в кишечнику щурів. Проте досліджень у хронічному експерименті досі не проведено. Недостатньо висвітлене й питання про вплив антибіотиків на резорбтивну функцію шлунково-кишкового тракту.

Методика досліджень

У хронічних дослідах (400) на восьми собаках з ізольованою петлею порожньої кишки, за Тірі—Павловим, вивчали всмоктування 7% розчину глюкози і 0,03 М розчину гліцину, які вводили в петлю кишки в об'ємі 16 мл за 30 хв. Після цього введення розчин вилучали і його залишки змивали з стінок петлі таким самим об'ємом дистильованої води. Про всмоктування судили за зменшенням кількості речовини. Кількість глюкози у введеному і вилученому з кишечника розчинах визначали рефрактометрично, а також за Хагедорном—Йенсеном після його розведення 1:100; гліцин визначали за методом Мутінга і Кайзера, в основі якого лежить кольорова реакція *l*-амінокислот з нінгідрином [5].

Для вивчення впливу гістаміну або антибіотиків на всмоктування згаданих речовин ми вводили їх у петлю кишки разом з розчинами глюкози і гліцину. В цих дослідах гістамін вводили в дозах 1 і 3 мг, пеніцилін і стрептоміцин в дозі 200 000 од. з 7% розчином глюкози або 0,03 М розчином гліцину. В окремих серіях дослідів гістамін вводили під шкіру в дозі 1 мг/мл фізіологічного розчину хлористого натрію за 2—3 хв до введення досліджуваних розчинів у кишку.

Для уточнення питання про механізм дії гістаміну на всмоктування глюкози і гліцину ми проводили спеціальні модельні досліди на вивернутих мішечках, утворених з тонкої кишки щурів за методом Уайзмана і Уілсона [7]. В цих експериментах до 5 мл інкубуючої рідини, що містить 1% розчин глюкози або 0,03 М розчин гліцину, додавали 1 мг гістаміну. Результати цих дослідів зіставляли з даними контрольних дослідів (без додавання гістаміну). В цих дослідженнях визначали транспорт речовини в порожнину мішечка та акумуляцію його в слизовій оболонці кишки.

Крім того, для з'ясування механізму дії гістаміну на всмоктування згаданих речовин ми на 16 собаках у гострих дослідах вивчали вплив гістаміну на рух кишкових ворсинок за методом Уелса і Джонсона в модифікації Баннікової [1]. Скорочення трьох ворсинок підраховували протягом 5 хв з інтервалами 5 хв протягом 30 хв.

Водночас вивчали дихання слизової оболонки кишки, для чого у 16 собак підуретановим наркозом (1 г/кг) вилучали частину порожньої кишки, з якої лігатурами відокремлювали чотири сегменти довжиною 20—22 см кожний. У цих серіях дослідів у сегменти вводили: чистий 7% розчин глюкози, 7% розчин глюкози з гістаміном, чистий 0,03 М розчин гліцину, 0,03 М розчин гліцину з гістаміном на 30 хв. Після цього розчини вилучали, слизову оболонку кожного сегмента зіскоблювали гострим скальпелем і вмішували в спеціальні посудини з буферною рідиною. Поглинання кисню визначали манометрично методом Варбурга. Про інтенсивність дихання слизової оболонки судили за кількістю поглинутого кисню за 1 год на 1 мг сухої речовини.

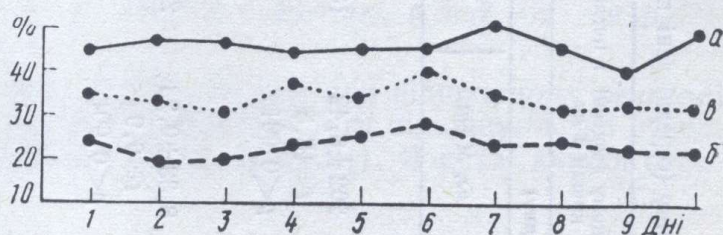
В ході вивчення всмоктування ми визначали секреторну реакцію кишечника. Вміст кишкового соку у виведеній рідині визначали за лужністю, яку встановлювали титруванням соку 0,01 н. розчином соляної кислоти у присутності індикатора диметиламідозобензолу і виражали в мл 0,01 н. розчину соляної кислоти. Знаючи лужність певної кількості спонтанно виділеного кишкового соку і такої ж кількості виведеної рідини, за формулою $X = \frac{B \cdot C}{A}$ знаходимо кількість мл кишкового соку, що приєднався до виведеної рідини, де A — лужність певної кількості спонтанного виділеного кишкового соку; B — лужність такої ж кількості виведеної рідини; C — кількість мл виведеної рідини; X — кількість мл кишкового соку у виведеній рідині.

Результати досліджень

Вплив гістаміну на всмоктування глюкози при спільному введенні в петлю кишки. В петлі кишки собаки Сірого в нормі за 30 хв всмоктується в середньому $446 \pm 7,17$ мг — 41,2% глюкози; при спільному вве-

Рис. 1. Резорбція глюкози в петлі кишки собаки Красавки під впливом гістаміну.

a — норма, *б* — при спільному введенні гістаміну, *в* — при підшкірному введенні гістаміну. По вертикалі — % всмоктування, по горизонталі — дні проведення дослідів.



денні з 1 мг гістаміну резорбується в середньому $312 \pm 7,86$ мг — 27,4% сахару ($p < 0,001$), а при спільному введенні з 3 мг гістаміну всмоктування глюкози знижується ще більше і становить у середньому $193 \pm 8,69$ мг — 17,8% ($p < 0,001$). В петлі кишки собаки Красавки в нормі всмоктується в середньому $519 \pm 9,71$ мг — 48,0% глюкози; при спільному введенні з 1 мг гістаміну резорбція сахару знижується і становить у середньому $387 \pm 10,8$ мг — 35,8% ($p < 0,001$), а при спільному введенні розчину глюкози з 3 мг гістаміну всмоктування сахару знижувалось і становило в середньому $189 \pm 8,74$ мг — 17,5% ($p < 0,001$). Такий же характер змін всмоктування глюкози під впливом різних доз гістаміну відзначається й у інших собак (табл. 1).

Всмоктування глюкози в кишечнику при підшкірному введенні гістаміну. В нормі в петлі кишки собаки Сірого всмоктується в середньому за 30 хв $446,0 \pm 7,17$ мг — 41,2% глюкози; при підшкірному введенні гістаміну в дозі 0,1 мг/кг всмоктування сахару знижується і становить у середньому $212,6 \pm 9,34$ мг — 19,5% ($p < 0,001$). В петлі кишки собаки Красавки в нормі всмоктується в середньому $519 \pm 9,71$ мг — 48% глюкози; при підшкірному введенні гістаміну в дозі 0,1 мг/кг резорбція глюкози знижується і становить у середньому $266 \pm 8,96$ мг — 24,6% ($p < 0,001$). Така ж направленість зрушень в резорбції глюкози спостерігалась і у інших собак (табл. 1).

Вплив гістаміну на всмоктування гліцину при спільному введенні в петлю кишки. В петлі кишки собаки Каштана в нормі за 30 хв у середньому всмоктується $14,3 \pm 0,31$ мг — 39,7% гліцину; при спільному введенні з 1 мг гістаміну резорбція амінокислоти знижується і становить у середньому $9,5 \pm 0,62$ мг — 26,3% ($p < 0,001$), а при спільному введенні з 3 мг гістаміну резорбція гліцину знижується ще більшою мірою і становить у середньому $6,4 \pm 0,41$ мг — 17,7% ($p < 0,001$). В петлі кишки собаки Бельчика в нормі всмоктується в середньому $17,4 \pm 0,41$ мг — 48,2%

Таблиця 1

Резорбція глюкози і гліцину під впливом гістаміну (середні дані по групі собак)

Норма		При спільному введенні в петлю кишки 1 мг		При спільному введенні в петлю кишки 3 мг		При підшкірному введенні	
		Кількість введеної глюкози (гліцину)					
мг	мг, $M \pm m$	%	мг	мг, $M \pm m$	%	мг	%
1080	452 $\pm$ 8,92	41,8	1080	331 $\pm$ 9,44 $t=9,3$ $p<0,001$	30,6	1080	202 $\pm$ 8,42 $t=18,5$ $p<0,001$
36	14,4 $\pm$ 0,31	39,7	36	10,5 $\pm$ 0,28 $t=8,1$ $p<0,001$	29,1	36	8,33 $\pm$ 0,23 $t=6,9$ $p<0,001$

А глюкоза+гістамін

Б гліцин+гістамін

Таблиця 2

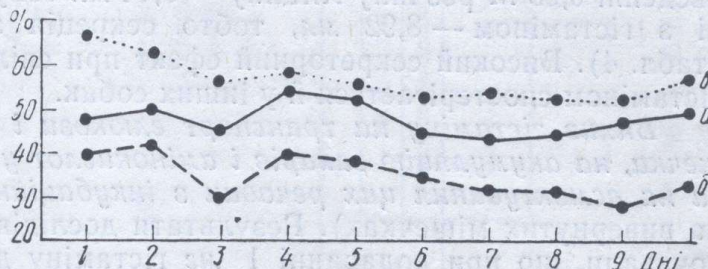
Резорбція глюкози і гліцину в кишечнику шурів під впливом гістаміну в дослідках *in vitro*

Інкубуючі розчини	Всмоктування			Акумуляція			Транспорт		
	мг, $M \pm m$	%	p	мг, $M \pm m$	%	p	мг, $M \pm m$	%	p
1 % розчин глюкози	8,60 $\pm$ 0,122	100		7,74 $\pm$ 0,125	100		0,86 $\pm$ 0,0054	100	
1 % розчин глюкози+гістамін	9,58 $\pm$ 0,112	113,9	<0,01	8,56 $\pm$ 0,114	110,5	<0,01	1,02 $\pm$ 0,0061	118,6	<0,01
0,03 М розчин гліцину	2,44 $\pm$ 0,048	100		2,18 $\pm$ 0,052	100		0,26 $\pm$ 0,0012	100	
0,03 М розчин гліцину+гістамін	2,90 $\pm$ 0,073	118,8	<0,01	2,60 $\pm$ 0,048	119,2	<0,01	0,30 $\pm$ 0,0021	115,3	<0,01

гліцину; при спільному введенні з 1 мг гістаміну резорбується $13,2 \pm 0,85$ мг — 36,6% амінокислоти, а спільне введення з 3 мг гістаміну ще більше знижує резорбцію гліцину, яка становить у середньому $11,3 \pm 0,72$ мг — 31,3% ($p < 0,001$). Такий же характер зміни всмоктування під впливом різних доз гістаміну відзначається й у інших собак (табл. 1).

Всмоктування гліцину в кишечнику при підшкірному введенні гістаміну. В нормі в петлі кишки собаки Каштана всмоктується в серед-

Рис. 2. Резорбція гліцину в петлі кишки собаки Бельчика під впливом гістаміну. Умовні позначення див. рис. 1.



ньому за 30 хв $14,3 \pm 0,31$ мг — 39,7% гліцину; при підшкірному введенні гістаміну в дозі 0,1 мг/кг резорбція амінокислоти підвищується і становить у середньому $19,1 \pm 0,65$ мг — 53% ($p < 0,01$). В петлі кишки соба-

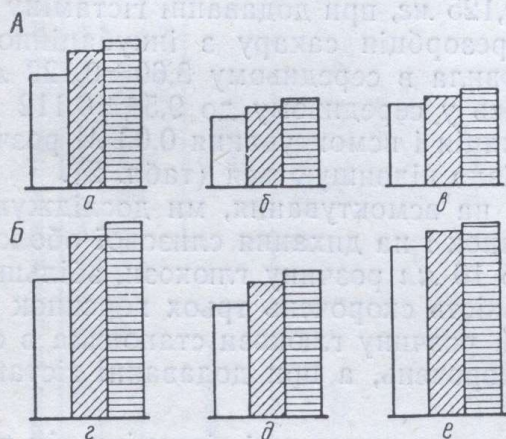


Рис. 3. Резорбція глюкози і гліцину під впливом пеніциліну і стрептоміцину при спільному введенні в петлю кишки.

А — глюкоза + антибіотики, Б — гліцин + антибіотики, а — Рижик, б — Орлик, в — Сірий, г — Лиска, д — Пірат, е — Бельчик. Білі стовпці — норма, заштриховані горизонтально — під впливом стрептоміцину, заштриховані навскіс — під впливом пеніциліну.

Рис. 4. Вплив гістаміну на скоротливу діяльність ворсинок (А) і дихання слизової оболонки кишки собак (Б).

I — перша ділянка кишки, II — друга ділянка кишки. Білі стовпці — норма, заштриховані — під впливом гістаміну.

ки Бельчика в нормі всмоктується в середньому $17,4 \pm 48,2\%$ гліцину; при підшкірному введенні гістаміну в дозі 0,1 мг/кг резорбція гліцину посилювалась і становила в середньому $20,4 \pm 0,60$ мг — 56,6% ($p < 0,01$). Такі ж результати були одержані й на інших собаках (табл. 1).

Слід підкреслити, що спостережувані нами відмінності в резорбції глюкози і гліцину при підшкірному введенні гістаміну служать підтвердженням поширеної в літературі думки про те, що для резорбції цих сполук використовуються різні механізми транспорту і різні переносники.

Вивчаючи секрецію кишкового соку під час всмоктування глюкози або гліцину та при спільному введенні їх з гістаміном в ізолювану пет-

лю кишки, ми виявили, що секреторна реакція кишки при цьому значно посилюється, особливо при введенні гістаміну. Так, наприклад, з петлі кишки собаки Орлика за 30 хв спонтанно секретується в середньому 2,15 мл кишкового соку; при введенні 7% розчину глюкози — 4,85 мл соку, а при спільному введенні з гістаміном — 10,8 мл, тобто секреція збільшується майже в п'ять разів. Такий же секреторний ефект відзначається й у інших собак (табл. 4). В петлі кишки собаки Бельчика за 30 хв спонтанно секретується в середньому 1,34 мл кишкового соку; при введенні 0,03 М розчину гліцину — 5,44 мл соку, а при спільному введенні з гістаміном — 8,92 мл, тобто секреція збільшується в 6,6 раза (табл. 4). Високий секреторний ефект при спільному введенні гліцину з гістаміном спостерігається й у інших собак.

Вплив гістаміну на транспорт глюкози і гліцину в порожнину мішечка, на акумуляцію сахарів і амінокислот у слизовій оболонці кишки та на всмоктування цих речовин з інкубаційного середовища (досліди на вивернутих мішечках). Результати дослідів на вивернутих мішечках показали, що при додаванні 1 мг гістаміну до 5 мл розчину глюкози, що є інкубаційним середовищем, спостерігається незначне збільшення транспорту сахарів у порожнину мішечка і акумуляції її в слизовій оболонці кишки. Так, транспорт глюкози в порожнину мішечка без додавання гістаміну становив у середньому за 30 хв $0,86 \pm 0,0054$ мг, а з додаванням гістаміну — $1,02 \pm 0,061$ мг ($p < 0,01$). Акумуляція глюкози в нормі становила в середньому $7,74 \pm 0,125$ мг, при додаванні гістаміну — $8,56 \pm 0,114$ мг ($p < 0,01$). Загальна резорбція сахару з інкубаційного середовища за звичайних умов становила в середньому $8,60 \pm 0,122$ мг, а при додаванні гістаміну збільшилась у середньому до $9,58 \pm 0,112$ мг ($p < 0,01$; табл. 2). Транспорт, акумуляція і всмоктування 0,03 М розчину гліцину під впливом гістаміну нерізно підвищуються (табл. 2).

Вивчаючи механізм дії гістаміну на всмоктування, ми досліджували його вплив на рух кишкових ворсинок і на дихання слизової оболонки кишки. 1 мг гістаміну, доданий до 16 мл розчину глюкози, збільшує частоту скорочень ворсинок. Так кількість скорочень трьох ворсинок за 5 хв в нормі під час всмоктування 7% розчину глюкози становила в середньому (з 24 дослідів) $62 \pm 1,16$ скорочень, а при додаванні гістаміну — $76,0 \pm 1,26$ ($p < 0,01$).

Дихання слизової оболонки кишки при додаванні гістаміну під час резорбції глюкози і гліцину посилювалось. Так у нормі, під час резорбції глюкози, поглинання кисню за 1 год на 1 мг сухої речовини становило у середньому $3,294 \pm 0,23$ мм³ кисню, а при додаванні гістаміну воно дорівнювало в середньому $4,086 \pm 0,27$ мм³ кисню ($p < 0,01$).

Вплив пеніциліну на всмоктування глюкози і гліцину при спільному введенні в петлю кишки. Вплив пеніциліну на всмоктування глюкози в петлі кишки досліджували на шести собаках. У петлі кишки собаки Рижика в нормі за 30 хв резорбується в середньому $350,4 \pm 8,3$ мг — 31,3% глюкози; при спільному введенні з пеніциліном в дозі 200000 од. всмоктування глюкози в середньому становить $463,2 \pm 17,4$ мг — 39,6% ($p < 0,01$). Досліди на собаці Орлику показали, що за 30 хв всмоктується в нормі $232 \pm 9,16$ мг — 20,12% глюкози, при спільному введенні з пеніциліном у дозі 200000 од. резорбувалось у середньому $251,8 \pm 6,8$ мг — 21,8% ($p < 0,2$), тобто резорбція сахарів істотно не змінилась (табл. 3).

Дещо посилюється всмоктування гліцину під впливом пеніциліну. Так, у петлі кишки собаки Лиски в нормі за 30 хв всмоктується в середньому $14,36 \pm 0,30$ мг — 41,02% гліцину; при спільному введенні з пеніциліном в дозі 200000 од. всмоктування гліцину в середньому становить $19,34 \pm 0,85$ мг — 53,7% ($p < 0,01$).

Резобція глюкози і гліцину під впливом антибіотиків пеніциліну і стрептоміцину (середні дані по групі собак)

Норма		При спільному введенні з пеніциліном		При спільному введенні з стрептоміцином	
Кількість глюкози (гліцину)					
введеної, мг	всмоктяної		введеної, мг	всмоктяної	
	мг, $M \pm m$	%		мг, $M \pm m$	%
1080	338,6 ± 9,45	31,3	1080	А глюкоза 392,4 ± 11,32 $t=2,41$ $p<0,05$	
			1080	386,8 ± 10,36 $t=2,37$ $p<0,05$	
36	14,8 ± 0,34	41,1	36	Б гліцин 17,8 ± 0,63 $t=3,44$ $p<0,01$	
			36	18,4 ± 0,78 $t=3,55$ $p<0,001$	

Вплив гістаміну на секрецію кишкового соку (середні дані)

[illegible]

В петлі кишки собаки Пірата в нормі всмоктується в середньому $11,32 \pm 0,41$ мг — 31,46% гліцину; при спільному введенні з пеніциліном в дозі 200000 од. резорбція амінокислоти становить у середньому $14,46 \pm 0,81$ мг — 39,59% ($p < 0,05$). Така ж направленість змін у резорбції гліцину відзначається й у інших собак (табл. 3).

Вплив стрептоміцину на всмоктування глюкози і гліцину при спільному введенні їх у кишечник. В петлі кишки собаки Рижика в нормі за 30 хв резорбується в середньому $350,4 \pm 8,3$ мг — 31,3% глюкози; при спільному введенні з стрептоміцином в дозі 200000 од. всмоктування сахарів у середньому становить $480,7 \pm 15,7$ мг — 41,28% ($p < 0,01$).

В петлі кишки собаки Орлика в нормі за 30 хв всмоктується $232 \pm 9,16$ мг — 20,12% глюкози; при спільному введенні з стрептоміцином резорбувалось у середньому $270,84 \pm 8,43$ мг — 23,3% сахарів ($p < 0,05$), тобто спостерігалось незначне збільшення всмоктування глюкози.

Більш помітно посилювалась резорбція гліцину. В петлі кишки собаки Лиски в нормі за 30 хв резорбується в середньому $14,36 \pm 0,28$ мг — 40,09% гліцину; при спільному введенні разом з стрептоміцином в дозі 200000 од. всмоктування амінокислоти в середньому становить $19,55 \pm 1,52$ мг — 54,29% ($p < 0,01$).

В петлі кишки собаки Пірата в нормі всмоктується в середньому $11,32 \pm 0,41$ мг — 31,46% гліцину; при спільному введенні з стрептоміцином в дозі 200000 од. резорбція амінокислоти в середньому становить $15,02 \pm 1,21$ мг — 40,7% ($p < 0,05$). Такий самий характер змін всмоктування гліцину під впливом стрептоміцину спостерігається й у інших собак (табл. 3). Отже, антибіотики (пеніцилін і стрептоміцин) стимулюють резорбцію глюкози і гліцину при спільному введенні їх у петлю кишки собак.

Обговорення результатів досліджень

Результати наших дослідів показали, що гістамін, введений разом з глюкозою або гліцином в ізольовану петлю кишки собак, у перші 30 хв знижує резорбцію цих речовин. Було встановлено, що спостережуваний нами ефект залежить від кількості спільно введенного гістаміну. При підшкірному введенні гістаміну резорбція глюкози також помітно знижувалась, а всмоктування гліцину, навпаки, посилювалось.

В дослідях на щурах також описане [2] пригнічення всмоктування глюкози при підшкірному введенні гістаміну. Інша картина спостерігається в дослідях на вивернутих мішечках, утворених з тонкої кишки щурів. Спільне введення глюкози або гліцину з гістаміном супроводжується посиленням всмоктування обох речовин. Ці протилежні результати можна пояснити тим, що при введенні гістаміну в ізольовану петлю кишки собаки відбулася різка секреторна реакція кишечника, яка, на нашу думку, змиває частину ферментів, адсорбованих на слизовій оболонці кишки, і переносиків, що беруть участь у транспорті глюкози і гліцину. Водночас, гістамін, що міститься в розчині глюкози або амінокислоти в дослідях на вивернутих мішечках, ізольованих від організму, з боку яких нема секреторної реакції, посилює резорбцію досліджуваних речовин. Це посилення всмоктування пояснюється спостережуваною нами активацією гістаміном руху кишкових ворсинок і підвищенням енергетичних процесів у слизовій оболонці (посилення поглинання кисню).

Наші дослідження, проведені в хронічному експерименті при введенні гістаміну в петлю кишки, під шкіру і в дослідях на вивернутих мішечках, свідчать про те, що дія гістаміну на всмоктування здійснюється як місцево на мембрани ентероцитів, так і через нервову систему.

Антибіотики (пеніцилін і стрептоміцин) при спільному введенні їх з глюкозою або гліцином в ізольовану петлю кишки собак у дозі, починаючи з 200000 од., посилюють резорбцію цих сполук. Слід відзначити, що деякі автори спостерігали зміну резорбції амінокислот у кишечнику щурів під впливом орального введення великих доз неоміцину [6]. Відзначається також зміна резорбції глюкози після внутріочеревинного введення тетрацикліну.

Отже, антибіотики, що мають фізіологічно активну дію на організм, впливають на всмоктувальну діяльність кишечника.

Висновки

1. Гістамін в дозі 1—3 мг при спільному введенні з 7% розчином глюкози або 0,03 М розчином гліцину в ізольовану петлю кишки собак помітно знижує резорбцію цих сполук; характер його впливу на транспорт у кишечнику залежить від застосованих доз.

2. Підшкірне введення гістаміну в дозі 1 мг пригнічує всмоктування глюкози і посилює резорбцію гліцину.

3. Гістамін, введений разом з глюкозою або гліцином, викликає різку секреторну реакцію кишечника; ці ж речовини, введені в кишку без гістаміну, приводять до помірного секреторного ефекту. Посилення секреції кишкового соку веде до зниження резорбції сахарів і амінокислот.

4. В дослідах з вивернутими мішечками гістамін посилює всмоктування глюкози і гліцину, що зумовлено активацією рухів кишкових ворсинок та посиленням енергетичних процесів у слизовій оболонці кишки, а також відсутністю секреторної реакції кишкових залоз.

5. Антибіотики (пеніцилін і стрептоміцин) у дозі 200000 од., введені в петлю кишки собак разом з розчинами глюкози або гліцину, стимулюють резорбцію цих сполук.

Література

1. Банникова Н. А. О рефлекторных изменениях сосудов слизистой оболочки тонкого кишечника и деятельности ворсинок в процессе всасывания.— Физиол. журн. СССР, 1962, № 3, 324—330.
2. Cordier D., Peres G., Guillemaud G. Relation entre la grative l'intoxication histaminique et l'importance des troubles de l'absorption intestinale du glucose.— Comp. Rend. soc. biol., 1953, 147—149, 1375.
3. Greenberg N. L., Richard M. D., Ruppert D., Cuppage F. E. Inhibition of intestinal iron transport induced by tetracycline.— Gastroenterology, 1967, 53, 4, 590—602.
4. Ling V., Morin C. L. Inhibition of amino acid transport in rat intestine rings by tetracycline.— Biochim., Biophys. acta, 1971, 249, 252—259.
5. Mutting D., Kaiser E. Der quantitativen Bestimmung von α -amino-stickstoff in biologischen Material mittels ninhydrin-Reaction.— Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur Physiologische Chemie, Berlin, 1963, B. 332, H—1—6, S. 276—281.
6. Pacs J. C., Seare P., Rupert M. W., Falloon W. W. Intestinal lactose Deficiency and Sacharide malabsorption during oral neomycin administration.— Gastroenterology, 1967, 53, 1, 49—56.
7. Wiseman G. Absorption from the intestine, London, N. Y., 1964, 54.

Кафедра фізіології людини і тварин
Одеського університету

Надійшла до редакції
21.VII 1975 р.