

УДК 612.34—018:615.217.22

А. И. Мардарь, Н. В. Кришталь

ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА И ФЕНТОЛАМИНА НА ИНСУЛЯРНЫЙ АППАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучение роли адренергических медиаторов в регуляции процессов синтеза и выделения гормонов островкового аппарата поджелудочной железы представляет значительный интерес. Сведения литературы по данному вопросу немногочисленны и противоречивы. В ряде исследований показано, что адреналин и норадреналин вызывают торможение высвобождения инсулина [3 и др.], в других отмечено снижение содержания инсулина и стимуляции секреции глюкагона [8]. Между тем есть сведения о том [7 и др.], что введение адреналина приводит одновременно к увеличению содержания глюкозы и повышению уровня инсулина в крови.

Большинством авторов доказано, что альфа-адреноблокатор фентоламин вызывает уменьшение содержания сахара в крови у собак и обезьян [2] и стимулирует выработку и высвобождение инсулина [1, 4 и др.]. Предварительное введение фентоламина уменьшает гибель животных и облегчает течение аллоксанового диабета у крыс [1]. Однако высказывается мнение о том, что введение фентоламина не изменяет содержания сахара в крови нормальных и аллоксаново-диабетических крыс. Противоречивость полученных результатов, по-видимому, объясняется различным временем забора крови после введения препаратов, продолжительность действия которых незначительная.

Мы изучали роль альфа-адренореактивных систем в регуляции функции инсулярного аппарата.

Методика исследований

В качестве стимулятора альфа-адренорецепторов использовали норадреналин, блокатора — фентоламин. Работа выполнена на 57 белых крысах-самцах весом 110—120 г. Всех животных разделили на шесть групп: I — 10 интактных животных, контроль; II — 10 крыс, которым по два раза в сутки в течение семи дней внутримышечно вводили 0,1 мг/кг норадреналина; III — 10 крыс, которым в те же сроки вводили раствор фентоламина (10 мг/кг); IV — 10 гипопизэктомированных крыс, контроль; V — 8 гипопизэктомированных крыс, которым через два-три дня после операции в течение семи дней по два раза в сутки вводили норадреналин; VI — 9 гипопизэктомированных крыс, которым в те же сроки вводили фентоламин. Гипопизектомию проводили трансаурально.

Опыты на гипопизэктомированных животных проводили для выявления возможного опосредованного через гипопиз влияния альфа-адренореактивных систем на островковый аппарат поджелудочной железы. Содержание сахара в крови натощак и после двукратной нагрузки глюкозой изучали антроновым методом [4], кровь брали каждый раз через 45 мин после введения препарата. Полноту гипопизектомии контролировали визуальным изучением турецкого седла после декапитации животного. Поджелудочную железу взвешивали и определяли ее вес относительно 100 г веса тела. Фиксацию поджелудочной железы проводили в спирте, насыщенном сероводородом, и в жидкости Буэна. Часть препаратов окрашивали гематоксилином и эозином и проводили морфологическое исследование поджелудочной железы — определяли количество островков на площади среза в 10 мм², с помощью окуляр-микрометра вычисляли площадь островков. Цифровой материал подвергали статистической обработке. Другую

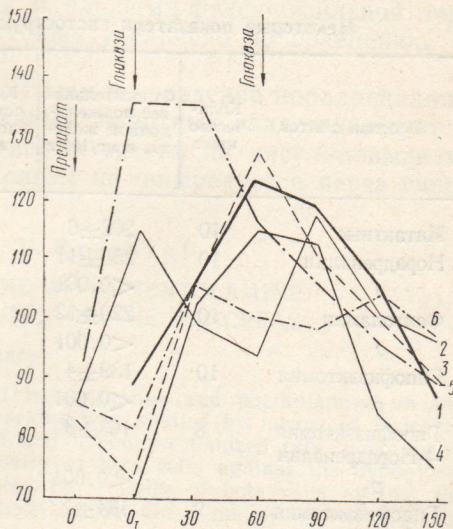
часть препаратов обрабатывали сульфосеребряным методом Тимма—Фойгта в модификации [6], для выявления микроэлемента цинка, отражающего функциональное состояние бета-клеток [5]. Третью часть препаратов поджелудочной железы окрашивали альдегид-фуксином по Гомори и изучали содержание альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме бета-клеток, отражающей содержание инсулина в них.

Результаты исследований и их обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, однократное введение норадреналина вызывает достоверное повышение содержания сахара в крови натошак на 42 %. После семидневного введения препарата сохраняется лишь тенденция к повышению содержания сахара в крови натошак (см. таблицу). Гликемическая кривая двугорбая, максимальное усиление гликемии наблюдается на 30 мин после второй нагрузки глюкозой (см. рисунок). Такой характер гликемической кривой свидетельствует о снижении чувствительности организма животных к глюкозе. Средний относитель-

Гликемические кривые крыс.

1 — интактных, 2 — получавших норадреналин, 3 — фентоламин, 4 — гипофизэктомированных, 5 — гипофизэктомированных и получавших норадреналин, 6 — гипофизэктомированных и получавших фентоламин. По вертикали — содержание глюкозы в крови (в мг %); по горизонтали — время в мин.



ный вес поджелудочной железы увеличился на 26 % ($p < 0,001$). При гистологическом изучении поджелудочной железы было установлено увеличение количества островков на 33 % ($p < 0,02$) и площади островковой ткани на 7 % ($p < 0,001$). Гистохимическим методом выявлено увеличение содержания цинка в цитоплазме альфа- и бета-клеток и увеличение альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме бета-клеток островков Лангерганса.

Повышение содержания сахара в крови натошак после однократного введения норадреналина явно свидетельствует о тормозящем влиянии альфа-адренорецепторов на секрецию инсулина. Однако после длительного введения норадреналина содержание сахара в крови натошак не повышается, кроме того наблюдается увеличение относительного веса поджелудочной железы, площади островковой ткани, накопление микроэлемента цинка и альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме бета-клеток, что свидетельствует о стимуляции норадреналином не только альфа, но и бета-адренореактивных систем, ответственных за секрецию инсулина.

В отличие от норадреналина однократное введение фентоламина вызывает снижение содержания глюкозы в крови натошак на 12 % ($p < 0,001$). Однако после семидневного введения препарата достоверного снижения сахара уже не наблюдается, хотя кровь у животных брали в те же сроки, через 45 мин после введения препарата. Гликемическая кривая одногорбая, максимум гликемии наблюдается на 60 мин после первой нагрузки глюкозой (см. рисунок). Гликемическая кривая свидетельствует о высокой чувствительности организма животных к глю-

козе. Таким образом, устранение фентоламином тормозящего влияния альфа-адренорецепторов на секрецию инсулина проявляется снижением уровня сахара в крови натошак после первого введения препарата. При повторном введении препарата изменяется взаимоотношение между активностью альфа- и бета-рецепторов, и уровень сахара в крови нормализуется. В поджелудочной железе происходит накопление цинка и альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме бета-клеток, что также подтверждает наше заключение о тормозящем влиянии альфа-адренореактивных систем на инсулиновыделительную функцию поджелудочной железы.

Некоторые показатели гистоструктуры поджелудочной железы ($M \pm m$)

Условия опытов	Количество крыс	Относительный вес поджелудочной железы, в мг/100 г	Количество островков на площади среза в 10 мм ²	Показатель Ричардсона и Янга	Содержание цинка в В-клетках в условных единицах	Содержание альдегид-фуксинофильной зернистости в услов. ед.
Интактные	10	202 $\pm$ 6	9 $\pm$ 1	0,95 $\pm$ 0,06		
Норадреналин	10	256 $\pm$ 11	12 $\pm$ 0,2	1,65 $\pm$ 0,1	+	+
<i>p</i>		<0,001	<0,02	<0,001	++	++
Фентоламин	10	229 $\pm$ 12	11 $\pm$ 0,2	1,15 $\pm$ 0,1		
<i>p</i>		<0,001	<0,01	>0,1	+	+
Гипофизэктомия	10	139 $\pm$ 4	14 $\pm$ 0,2	3 $\pm$ 0,1		
<i>p</i>		<0,001	<0,001	>0,001	++	++
Гипофизэктомия + Норадреналин	8	163 $\pm$ 3	13 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,3	+++	+++
<i>p</i> ₁		<0,001	<0,001	>0,05		
Гипофизэктомия + Фентоламин	9	134 $\pm$ 1	12 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1	+++	+++
<i>p</i> ₁		>0,2	<0,001	<0,001		

p — сравнение с данными у интактных животных; *p*₁ — сравнение с данными у гипофизэктомизированных крыс.

На седьмой день после гипофизэктомии содержание сахара в крови натошак снижается на 20,4 % ($p < 0,001$), гликемическая кривая одnogорбая, максимум гликемии отмечается на 60 мин после первой нагрузки глюкозой и свидетельствует о высокой чувствительности организма крыс к глюкозе. В поджелудочной железе наблюдалось достоверное увеличение количества островков и площади островковой ткани, накопление цинка и альдегид-фуксинофильной зернистости в бета-клетках. Следовательно, гипофизэктомия вызывает стимуляцию островкового аппарата поджелудочной железы.

У гипофизэктомизированных крыс, которым вводили однократно норадреналин, содержание сахара в крови было на 20 % выше, чем у контрольных гипофизэктомизированных крыс ($p < 0,001$). После семидневного введения препарата содержание сахара в крови повышается на 72 % ($p < 0,001$). Гликемическая кривая одnogорбая, максимум гликемии наблюдается на 30 мин после первого введения глюкозы, затем следует постепенное снижение гликемии. Гликемическая кривая располагается на более высоком уровне, чем у гипофизэктомизированных крыс, и характер ее свидетельствует о снижении чувствительности организма животных к глюкозе. Наблюдалось достоверное увеличение относительного веса поджелудочной железы, содержания цинка и альдегид-

фуксинофильной зернистости по сравнению с гипофизэктомированными крысами.

После введения фентоламина гипофизэктомированным крысам в течение семи дней уровень сахара в крови достоверно снижается, максимум гликемии наблюдается на 60 мин после повторного введения глюкозы. Характер гликемической кривой отличается более низким расположением среднего отрезка, что свидетельствует о повышении чувствительности организма гипофизэктомированных крыс к глюкозе под влиянием фентоламина. Вес поджелудочной железы не изменился, но наблюдалось увеличение количества островков и площади островковой ткани ($p < 0,001$). Содержание цинка и альдегид-фуксинофильной зернистости в цитоплазме бета-клеток также увеличено по сравнению с гипофизэктомированными крысами.

Сохранение реакции островковой ткани на введение норадреналина и фентоламина у гипофизэктомированных животных свидетельствует о том, что влияние альфа-адренореактивных систем на инсулиновыделительную функцию поджелудочной железы не опосредуется через гипофиз.

A. I. Mardar, N. V. Krishtal

EFFECT OF NORADRENALINE AND PHENTOLAMINE ON THE INSULAR APPARATUS OF THE PANCREAS

Summary

The effect of a continuous injection of noradrenaline and phentolamine on the histophysiology of the pancreatic insular apparatus was studied by means of histochemical and biochemical methods in both intact and hypophysectomized rats. Phentolamine was found to increase the functional activity of beta cells against the hypoglycemia background while noradrenaline stimulated the activity of beta cells against the hyperglycemia background. A conclusion is made on the direct inhibiting action of the immunoexcreting function of the pancreas.

Medical Institute, Chernovtsy

Список литературы

1. Вундер П. А., Иванова И. И., Лапина В. Ф. Развитие аллоксанового диабета и его влияние на половую систему крыс—самцов в условиях блокады α -адренорецепторов.—Пробл. эндокринологии, 1976, 22, № 4, с. 71—73.
2. Генес С. Г., Полторак В. В. Роль адренорецепторів деяких органів у регуляції вуглеводного і жирового обміну.—Фізіол. журн., 1974, 20, № 6, с. 831—840.
3. Генес С. Г. Современные данные о влиянии различных гормонов на секрецию инсулина.—Успехи физиол. наук, 1975, 6, № 2, с. 92—110.
4. Сандуляк Л. И., Мельник Т. Ф. Влияние симпатолитиков и блокады адренергических рецепторов на гистофизиологию инсулярного аппарата поджелудочной железы и чувствительность к инсулину у белых крыс.—Пробл. эндокринологии, 1975, 21, № 2, с. 96—100.
5. Шевчук И. А., Мельник Т. Ф. Содержание и распределение цинка в некоторых железах внутренней секреции в зависимости от их функционального состояния.—В кн.: Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине. Киев: Наук. думка, 1966, с. 179—183.
6. Шевчук И. А., Мельник Т. Ф. Модифицированный сульфосеребряный метод выявления цинка в тканях.—Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1969, 16, № 9, с. 106—107.
7. Шевчук И. А., Сандуляк Л. И., Рыбачук И. М. Влияние периферического отдела симпатической нервной системы на морфо-функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы.—Бюл. эксперим. биологии, 1970, 9, с. 9—12.
8. Iversen J. Adrenergic receptors and the secretion of glucagon and insulin from the isolated, perfused canine pancreas.—J. Clin. Invest., 1973, 52, N 9, p. 2102—2116.
9. Kores R., Sofrancova A. L'effet de stimulation of de blocade adrenergique alpha et beta chez le rat normal et dibetique.—J. de Physiol. 1970, 62, N 3, p. 395.

Черновицкий медицинский институт

Поступила в редакцию
13.III 1979 г.