

УДК 612.822.5.612.821.8.612.391

А. Ф. Косенко, Г. П. Гушинец, Л. А. Кожевникова

УЧАСТИЕ ГИПОТАЛАМУСА И СУПРАОПТИКО-ГИПОФИЗАРНОЙ НЕЙРОСЕКРЕТОРНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ, СТИМУЛИРОВАННОЙ ИНСУЛИНОМ

Вопрос о механизмах и путях передачи влияний с гипоталамуса на желудочную секрецию до настоящего времени остается не выясненным, особенно в отношении отдельных стимуляторов желудочной секреции, и, в частности, инсулина. Введение инсулина вызывает через 30 мин желудочную секрецию, начало которой совпадает с моментом наибольшего снижения содержания глюкозы в крови. Эта секреция длится 1,5—2 ч и может быть устранена перерезкой блуждающих нервов или введением глюкозы [2, 11].

Важная роль в стимуляции желудочной секреции инсулиновой гипогликемией отводится структурам гипоталамуса, которые ассоциативными путями тесно связаны с дорсальными ядрами блуждающих нервов. Введение инсулина увеличивает активность гипоталамических ядер и повышает выделение антидиуретического гормона в кровь [13]. Инсулин синаптическим путем может влиять на нервные сети гипоталамуса, регулирующие энергетический баланс и функции гипофиза.

В литературе есть данные о влиянии инсулина на нейросекреторную активность гипоталамуса [7] и о функциональной взаимосвязи поджелудочной железы и гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы [1].

Задачу настоящего исследования составляло изучение роли гипоталамуса в регуляции мозговой фазы желудочной секреции. С целью анализа гипоталамических механизмов в регуляции желудочной секреции нами были проведены исследования по выяснению взаимоотношений между изменением функционального состояния супраоптико-гипофизарной нейросекреторной системы (СГНС) и динамикой стимулированной инсулином желудочной секреции.

Методика исследований

Исследования проводились в хронических опытах на животных с фистулами желудка: на белых крысах-самцах в зимне-весенний период и на собаках с вживленными в гипоталамическую область [4] электродами. Опыты проводили через 18—20 ч после кормления. Секрецию желудочного сока стимулировали внутривенным введением инсулина в дозе 0,30—0,33 ед/кг у собак и 0,28 ед/100 г у крыс. Желудочный сок собирали через равномерные промежутки времени (15—30 мин). Учитывали количество желудочного сока в мл, определяли свободную соляную кислоту по Михаэлису, пепсина по Ханту, а затем вычисляли дебит свободной соляной кислоты и пепсина. Параллельно с исследованием желудочной секреции после введения инсулина измеряли уровень глюкозы в крови ортотоллуидиновым методом.

Раздражение гипоталамических структур производили электрическим током от стимулятора ЭСЛ-1 с частотой 50 Гц в течение 1 мин в различные фазы стимулированной инсулином желудочной секреции.

Для изучения влияния электрического раздражения гипоталамуса на желудочную секрецию вне периода пищеварения опыты начинали с исследования желудочной секреции на протяжении 1 ч без раздражения гипоталамуса. Затем раздражали вентромедиальные и мамиллярные ядра гипоталамуса и в течение 1,5 ч изучали изменение желудочной секреции.

Для исследования СГНС часть мозга, включающую гипоталамическую область и гипофиз, фиксировали в смеси Буэна, заливали в парафин и срезы толщиной 6 мкм окрашивали по Гомори — Габу с докраской азокармином. На микроскопических пре-

паратах исследовали строение нейроцитов супраоптического ядра, структуру и локализацию в них нейросекреторного вещества. Оценку функционального состояния СГНС производили сопоставлением процентного соотношения различных типов нейроцитов [5], размеров клеток, ядер и ядрышек [10], количества нейросекреторного вещества в различных отделах системы. Изучали состояние сосудов. Результаты экспериментов обработаны статистически.

Результаты исследований и их обсуждение

Исследования по изучению влияния инсулина на желудочную секрецию показали, что через 28—30 мин после внутривенного введения инсулина начиналась секреция кислого активного желудочного сока, которая достигала максимума через 45—60 мин, а к началу третьего часа заканчивалась (табл. 1). Наиболее низкий уровень глюкозы в крови наблюдался через 45 мин после введения инсулина. В это же время объем выделившегося желудочного сока, содержание свободной соляной кислоты и пепсина были наибольшими. К концу третьего часа уровень глюкозы возвращался к исходному.

Таблица 1

Секреция желудочного сока и свойства его 15 мин порций при внутривенном введении инсулина (0,30—0,33 кг, $n=10$)

Показатели секреции желудка	Статистические показатели	Время после введения инсулина, мин							
		0—15	16—30	31—45	46—60	61—75	76—90	91—105	106—120
Количество желудочного сока, мл	M	—	17,5	45,5	21,9	24,3	19,3	10,4	6,5
	$\pm m$	—	2,5	6,2	3,1	5,2	5,2	0,6	2,2
Дебит свободной соляной кислоты, мэкв/л	M	—	3,5	7,6	6,5	5,6	2,9	1,2	0,5
	$\pm m$	—	0,9	0,8	0,7	0,8	0,7	0,3	0,1
Дебит пепсина, мг	M	—	2,5	3,1	3,2	2,8	2,0	1,9	1,8
	$\pm m$	—	0,8	0,5	0,5	0,8	0,6	0,8	0,8

Раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса в первые 30 мин после введения инсулина, когда отсутствует желудочная секреция, не приводило к изменениям длительности тормозной фазы, но вызывало достоверное уменьшение общего количества желудочного сока по сравнению с секрецией, вызванной введением инсулина. Дебит свободной соляной кислоты и дебит пепсина при этом изменялся незначительно. Раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса в период секреции приводило к уменьшению валового количества желудочного сока, уменьшению дебита соляной кислоты и незначительным изменениям в содержании пепсина. Наиболее выраженные изменения всех секреторных показателей наблюдались при раздражении вентромедиального гипоталамуса через 27—30 мин после введения инсулина (табл. 2), объем желудочного сока уменьшался на 33,4 %, дебит свободной соляной кислоты на 56,4 %. Меньше всего при раздражении гипоталамуса изменялся дебит пепсина.

Раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса, произведенное на высоте желудочной секреции (через 37—40 мин после введения инсулина) приводило к незначительным изменениям секреторных показателей на инсулин. Дебит свободной соляной кислоты и дебит пепсина в желудочном соке оставались неизменными, уменьшалась только интенсивность выделения желудочного сока. Так, валовый объем желудочного сока уменьшился на 9,3 %.

Раздражение мамиллярного эффекта на секрецию инсулином. В одних случаях показателей, в других отмена содержания соляной

Влияние электрического разряда (60 Гц; 0,05—0,1 мА; 1 мс)

Показатели секреции желудка	Статистические показатели	0—15		16
		M	$\pm m$	
Количество желудочного сока, мл	M	—	—	1
	$\pm m$	p	0,05	
Дебит свободной соляной кислоты, мэкв/л	M	—	—	
	$\pm m$	p	0,05	
Дебит пепсина, мг	M	—	—	
	$\pm m$	p	0,05	

С целью выявления раздражения вентромедиальных ядер гипоталамуса инсулином желудочную секрецию с введением раздражения гипоталамуса подпороговых доз.

Результаты исследования вентромедиальных ядер одновременно с раздражением и секреции кислого желудочного сока.

Таким образом, под влиянием электрического раздражения вентромедиальных ядер гипоталамуса водит к уменьшению количества соляной кислоты, незначительному уменьшению количества желудочной секреции на фоне функционального торможения на все секреторные фазы желудочной секреции с данными, имеющимися в литературе, установлено, что раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса приводит к уменьшению количества желудочной секреции, стимулированию выделения желудочного сока, вызывая увеличение объема желудочной секреции. В своих опытах для стимуляции дозы инсулина в присутствии увеличения желудочной секреции гипоталамуса. Желудочная секреция под влиянием инсулина, особенно высокой протеолитической активности, типична в сочетании с моментом значительного увеличения желудочной секреции.

Раздражение мамиллярных ядер гипоталамуса не оказывало постоянного эффекта на секрецию желудочного сока, стимулированную инсулином. В одних случаях не наблюдались изменения секреторных показателей, в других отмечалось статистически недостоверное уменьшение содержания соляной кислоты и пепсина.

Таблица 2

Влияние электрического раздражения вентромедиальных ядер гипоталамуса (60 Гц; 0,05—0,1 мА; 1 мин) на желудочную секрецию, стимулированную инсулином ($n=10$)

Показатели секреции же- лудка	Статис- тические показатели	Время после раздражения гипоталамуса, мин							
		0—15	16—30	31—45	46—60	61—75	76—90	91—105	106—120
Количество желудочно- го сока, мл	M	—	12,1	26,1	21,0	13,9	12,1	8,8	2,9
	$\pm m$	—	1,9	4,7	4,2	3,8	3,0	2,8	1,2
	p	0,05	>	<	>	>	>	>	>
Дебит свободной соляной кислоты, мэкв/л	M	—	1,6	4,0	3,1	1,9	1,0	0,6	0,2
	$\pm m$	—	0,9	0,9	0,8	0,6	0,4	0,1	0,1
	p	0,05	<	<	<	<	<	>	>
Дебит пепсина, мг	M	—	2,0	2,8	2,9	2,7	2,0	1,8	1,8
	$\pm m$	—	0,7	0,4	0,5	0,8	0,4	0,7	0,6
	p	0,05	>	>	>	>	>	>	>

С целью выявления возможного потенцирующего действия раздражения вентромедиальных ядер гипоталамуса на стимулированную инсулином желудочную секрецию были проведены опыты с изучением влияния раздражения гипоталамуса на желудочную секрецию после введения подпороговых доз инсулина.

Результаты исследований показали, что раздражение вентромедиальных ядер одновременно с введением инсулина в дозе 0,18—0,19 ед/кг, а также раздражение через 27—30 мин после введения не приводило к секреции кислого желудочного сока.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что электрическое раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса приводит к уменьшению количества желудочного сока, секреции свободной кислоты, незначительному уменьшению дебита пепсина, стимулированных инсулином, существенно не изменяя форму кривой желудочной секреции на введение инсулина. Это позволяет предположить о функциональном тормозном влиянии с вентромедиального гипоталамуса на все секреторные клетки, участвующие в стимулированной инсулином желудочной секреции. Полученные нами результаты согласуются с данными, имеющимися в литературе. В опытах на крысах [14] было установлено, что раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса приводило к уменьшению базальной секреции желудочного сока и секреции, стимулированной инсулином, а разрушение этих структур вызывало увеличение уровня базальной секреции [16, 17], но не изменяло желудочную секрецию на введение инсулина [14]. Однако авторы в своих опытах для стимуляции желудочной секреции использовали максимальную дозу инсулина (0,4 ед/кг), что могло быть причиной отсутствия увеличения желудочной секреции на инсулин после разрушения гипоталамуса. Желудочный сок, отделяемый железами под воздействием инсулина, обладает высокой концентрацией соляной кислоты и высокой протеолитической активностью и напоминает во всех отношениях типичный вагусный сок [8, 9]. Начало секреции совпадает с моментом значительного падения уровня глюкозы в крови, а выделение желудочного сока может быть прекращено внутривенным или

пероральным введением глюкозы. Поэтому стимулирующим фактором на желудочную секрецию при введении инсулина считается вызываемая им гипогликемия. Поскольку стимулирующий эффект инсулина блокируется ваготомией и М-холинолитиками, считают, что гипогликемия реализует свое действие через возбуждение блуждающих нервов. Дорсальные ядра блуждающих нервов ассоциативными путями связаны с гипоталамическими ядрами, значение которых в регуляции глюкозы крови признается многими авторами. Большое внимание уделяется глюкостатической теории Мейера [12], согласно которой в гипоталамусе расположены глюкорепторы, реагирующие на изменения концентрации глюкозы. Другие исследователи предполагают, что глюкорепторы расположены в вентромедиальном и вентролатеральном гипоталамусе [15].

Таблица 3

Процентное соотношение различных типов нейроцитов и изменение диаметра ядер, ядрышек и тел нейроцитов супраоптического ядра гипоталамуса у белых крыс, получавших инсулин (мкм, 0,28 ед/100 г)

Время после введения инсулина, мин	Типы клеток					Диаметр		
	Ia	Iб	Iв	II	III	Ядрышка	Ядра	Тела нейроцитов
Контрольные	10,44	7,46	59,70	22,38	—	2,63±0,15	6,41±0,42	15,52±0,26
30	90,22	5,22	4,5	—	—	2,98±0,14	10,86±0,51*	20,53±0,80*
60	74,57	16,87	8,54	—	—	3,25±0,11*	10,47±0,45*	22,97±1,00*
90	58,72	14,94	16,92	5,42	4,0	2,97±0,15	9,37±0,52*	18,67±0,59*
120	42,88	13,02	25,31	11,38	8,40	2,69±0,19	8,31±0,58*	14,37±0,17*

* Достоверность различий между данными, полученными на животных до и после введения инсулина обозначена звездочкой.

Механизмы угнетения стимулированной инсулином желудочной секреции при раздражении вентромедиального гипоталамуса неизвестны. Литературные данные и результаты, полученные нами, свидетельствуют о существовании сложных взаимоотношений как внутри гипоталамуса, так и между гипоталамическими структурами и вагусом. Можно предположить, что торможение желудочной секреции в этом случае осуществляется по принципу реципрокных взаимоотношений вентромедиального и латерального гипоталамуса. По данным Оокура и др. [15], в вентромедиальном гипоталамусе определяются глюкорепторы, реагирующие на повышение уровня глюкозы в крови, а в латеральном гипоталамусе обнаружены глюкорепторы, реагирующие как на повышение, так и на снижение уровня глюкозы. При раздражении вентромедиального гипоталамуса многие авторы не наблюдали выделения кислого желудочного сока [3, 14]. Раздражение латеральных отделов гипоталамуса в большинстве случаев приводило к реализации возбуждающих влияний на желудочную секрецию [3, 6, 14]. Вероятно, вентромедиальные ядра гипоталамуса при электрическом раздражении оказывают угнетающее влияние на латеральный гипоталамус, стимулирующий выделение желудочного сока через вагус. Снижение уровня глюкозы в крови после введения инсулина может восприниматься глюкорепторами латерального гипоталамуса и приводить к его возбуждению и последующему возбуждению вагуса.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что на цефалическую фазу секреции, стимулированную инсулином, вентромедиальные ядра гипоталамуса оказывают тормозное влияние.

Изучение функциональной активности супраоптико-гипофизарной нейросекреторной системы и желудочной секреции при однократном

введении инсулина показало, что инсулин на фоне гипогликемии усиливает желудочную секрецию, что свидетельствует о нейрогормональном влиянии инсулина на общую диуретическую активность.

Через 1 ч после введения инсулина в гипоталамус усиливается нейросекреторная система, что проявляется в усилении выработки гормонов и усилении оптического ядра. Уровни гормонов и кислотности желудка.

Через 1,5—2 ч отмечено усиление оптического-гипофизарной нейросекреторной системы, что проявляется в усилении циркуляции, некоторое усиление секреции активного вещества.

Полученные данные свидетельствуют о том, что усиление активности СГНС приводит к усилению желудочной секреции.

1. Гипоталамические структуры усиливают желудочную секрецию, стимулируя вагус.

2. Раздражение вентромедиального гипоталамуса оказывает тормозное влияние на желудочную секрецию.

3. Между активностью нейросекреторной системы и динамикой желудочной секреции существует прямая зависимость.

А. Ф. Косенко, С.

PARTICIPATION OF HYPOTHALAMIC NEUROSECRETORY SYSTEM IN REGULATION OF GASTRIC SECRETION

Functional activity of supraoptico-hypophyseal neurosecretory system and activity of gastric juice secretion were studied in chronic experiments on the insulin-stimulated secretory system implanted into the hypothalamus.

It was established that the inhibitory effect on the gastric secretion caused by insulin diabetes mellitus is associated with the increase of SHNS activity in the hypothalamus.

Institute of Physiology of the T. Shevchenko University, Kiev

1. Авакьян С. В. Изменения нейросекреторной системы при экспериментальной ваготомии, гистология и эмбриология. — Тбилиси: Мецниере, 1978.
2. Андрианова Ф. И. Применение инсулина и его побочные действия. — Тбилиси: Мецниере, 1978.
3. Асатиани А. Б., Бакурадзе Г. В. Изменения нейросекреторной системы при экспериментальной ваготомии. — Тбилиси: Мецниере, 1978.
4. Богач П. Г., Косенко А. Ф. Изменения нейросекреторной системы у собак при экспериментальной ваготомии. — Тбилиси: Мецниере, 1978.
5. Кнорре З. Д., Поленов А. В. Изменения нейросекреторной системы в различных состояниях. — Тбилиси: Мецниере, 1978.

введении инсулина показало, что у крыс через 30 мин после введения инсулина на фоне гипогликемии усиливается секреция кислого активного желудочного сока и происходит быстрый массиванный сброс нейрогормонов в общую циркуляцию, что приводит к высокой антидиуретической активности крови (табл. 3).

Через 1 ч после введения инсулина в супраоптико-гипофизарной нейросекреторной системе отмечены признаки снижения оттока нейрогормонов и усиление синтетических процессов в нейронах супраоптического ядра. Уровень глюкозы оставался ниже исходного, количество и кислотность желудочного сока продолжали нарастать.

Через 1,5—2 ч отмечено снижение оттока нейрогормонов из супраоптико-гипофизарной нейросекреторной системы в портальную и общую циркуляцию, некоторое увеличение уровня глюкозы в крови, уменьшение секреции активного желудочного сока.

Полученные данные позволили установить зависимость между динамикой желудочной секреции, стимулированной инсулином, и изменением активности СГНС — увеличение активности СГНС сопровождается усилением желудочной секреции.

Выводы

1. Гипоталамические механизмы принимают участие в регуляции желудочной секреции, стимулированной инсулином.
2. Раздражение вентромедиальных ядер гипоталамуса оказывает тормозное влияние на желудочную секрецию, стимулированную инсулином.
3. Между активностью супраоптико-гипофизарной нейросекреторной системы и динамикой желудочной секреции, стимулированной инсулином, существует прямая зависимость.

A. F. Kosenko, G. P. Gushinets, L. A. Kozhevnikova

PARTICIPATION OF HYPOTHALAMUS AND SUPRAOPTICOHYPOPHYSAL NEUROSECRETORY SYSTEM IN GASTRIC INSULIN-STIMULATED SECRETION REGULATION

Summary

Functional activity of supraopticohypophyseal neurosecretory system (SHNS), quantity and activity of gastric juice, blood glucose level under the insulin injection were studied in chronic experiments on albino rats. Effect of ventromedial nuclei stimulation on the insulin-stimulated secretion of gastric juice was studied on dogs with electrodes implanted into the hypothalamus.

It was established that the stimulation of ventromedial hypothalamic nuclei exerted the inhibitory effect on the gastric insulin-stimulated secretion. The dynamics of gastric secretion caused by insulin directly depends on the functional activity of SHNS, the increase of SHNS activity is accompanied by the intensification of gastric secretion.

Institute of Physiology of the T. G. Shevchenko State University, Kiev

Список литературы

1. Авакимян С. В. Изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы при остром экспериментальном панкреатите. — Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1977, 72, № 1, с. 44—49.
2. Андрианова Ф. И. Применение инсулина для исследования секреторной функции желудка и его побочные действия. — Терапевт. арх., 1971, 63, вып. 8, с. 116—117.
3. Асатиани А. Б., Бакурадзе А. Н. Нейро-гуморальные механизмы пищевой деятельности. — Тбилиси: Мецниереба, 1975. — 195 с.
4. Богач П. Г., Косенко А. Ф. Наложение многополюсных электродов на гипоталамическую область у собак для хронических экспериментов. — Физiol. журн. СССР, 1956, 42, № 5, с. 988—992.
5. Кнорре З. Д., Поленов А. Л., Пропп М. В. Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система в различных фазах нормального эстрального цикла: при постоянной

- течке и овариэктомии у крыс.—Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1969, 7, вып. 7, с. 17—26.
6. Косенко А. Ф. Роль гипоталамуса в регуляции секреторной деятельности желудка.—К.: Вища школа, 1977.—165 с.
 7. Пинчук Л. М. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы при инсулиновой гипогликемии.—Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1973, № 5, с. 27—31.
 8. Поляк О. И., Фишер А. А. Инсулиновая гипогликемия и ее влияние на желудок.—Клин. медицина, 1972, 140, № 1, с. 19—23.
 9. Постолов П. М., Наумов Б. А. Физиологические механизмы и критерии оценки инсулинового теста.—Хирургия, 1973, № 4, с. 119—123.
 10. Хесин Я. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток.—М.: Наука, 1967.—120 с.
 11. Isenberg J. J., Stening G., Frank W., Grossman S., Morton J.—Relation of gastric secretory response in man to dose of insulin.—Gastroenterology, 1969, 57, N 4, p. 395—398.
 12. Mayer J., Sudsanan S. Mechanism of hypothalamic control of gastric contractions in the rat.—Amer. J. Physiol., 1969, 197, N 2, p. 274—280.
 13. Mietkiewski K., Kozik M. Neurosecrecia jader podwzgorza u krolika po wsrrasach insulinowych.—Endocrinol. polska, 1967, 18, N 3, s. 249—261.
 14. Misher A., Brooks F. P. Electrical stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat.—Amer. J. Physiol., 1966, 211, N 2, p. 403—406.
 15. Oomura Y., Ono T., Ooyama H., Wayner M. J. Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus.—Nature, 1969, 222, N 5190, p. 282—284.
 16. Ridley P. T., Brooks F. P. Alterations in gastric secretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia.—Amer. J. Physiol., 1965, 209, N 2, p. 319—329.
 17. Weingarten H. P., Powley T. Ventromedial hypothalamic lesions elevate basal and cephalic phase of gastric acid output.—Amer. J. Physiol., 1980, 239, N 3, p. 221—229.

Институт физиологии
Киевского университета

Поступила 10.03.83

УДК 612.32/33:616.33/34

ВЛИЯНИЕ СЕРТОНИНА НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ И ТОНУС

Желудочно-кишечный тракт — один из наиболее чувствительных к нервным и гуморальным влияниям [5, 6] показали, что тонус, адреналина и питую взаимотношение разных у

В последние годы роль логически активного вещества деятельности пищеварительной системы и роль серотонина в рефлекторной регуляции д тракта, не ясна.

Мы изучали характер влияния механоцепторов желудка и тонкого кишечника в крови и двигательные ре серотонина после предвар

Мо

Исследования проводились в лаборатории физиологии пищеварения. Серотонин (молекулярный вес 405). Фата (молекулярный вес 405). 0,2 мг/кг, а для подкожных — (до и после введения серотонина в желудок рефлекторного раздражения желудка раздуванием баллона и прямой кишки раздуванием

Рез

Взаимодействие внутренних влияний на моторику желудка были изучены реакции на различные воздействия и при этом через 1—2 мин после введения серотонина в желудок несколько отличную реакцию. Отличие состоит в том, что во время акта еды серотонин вызывает через 3-противоположный эффект и уменьшение или нет в первые 1—2 мин после введения серотонина. Кормление животного во время усиления кишечной перистальтики, а во втором случае

Кормление животного в период покоя устраняет спазмы. Более того, спустя 4