

УДК 612.3:612.014

Ж. П. Смирнова

О РОЛИ ИОНОВ Са В ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ ЖЕЛЕЗИСТЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДКА КРЫСЫ НА ГИСТАМИН

Все большее распространение в последнее время получает представление об ионах Са, как факторе, обеспечивающем на клеточном уровне реакции на воздействие гормонов, нейромедиаторов и биологически активных веществ. Сейчас имеется много данных [6, 7, 10] о том, что ионы Са служат связующим фактором в цепи стимул — секреция, и наружный кальций может играть важную роль в активации секреции железистых клеток. В частности, установлено, что в бескальциевом растворе возбудители желудочного сокоотделения не вызывают секреции в париетальных клетках желудочных желез [2, 11]. Описано [1] потенцирующее действие ионов Са на секрецию желудочных желез, вызванную гистамином. Значительно подавляются в бескальциевом растворе секреция ацинарных клеток слюнных желез и их секреторные потенциалы [4]. Вопрос о влиянии внеклеточных ионов Са на электрические реакции железистых клеток желудочных желез, сопровождающие процессы секреции, мало исследован.

Мы изучали влияния гипокальциевых, бескальциевого растворов Кребса и растворов, содержащих блокаторы кальциевого тока, на электрическую активность железистых клеток.

Методика исследований

Исследования проводились в опытах *in vitro* на желудке крысы. Изолированный желудок помещали в камеру, через которую пропускали раствор Кребса. Температура раствора 37 °С.

Электрические потенциалы клеток фундального отдела слизистой оболочки желудка регистрировали методом внутриклеточных отведений с помощью стеклянных микроэлектродов. Электрические потенциалы подавали на вход усилителя постоянного тока (УПТ-2), затем на векторэлектрокардиоскоп (ВЭКС-01М). Регистрацию электрических реакций железистых клеток осуществляли с помощью лентопротяжного механизма.

Для выяснения механизмов секреторных потенциалов железистых клеток использовали гипокальциевые (1 и 0,5 ммоль), бескальциевый (не содержащий ЭГТА) растворы Кребса и блокаторы кальциевого тока: ионы Со, Cd, Ni (1 ммоль) и верапамил ($5 \cdot 10^{-6}$, 10^{-4} моль). Действие блокаторов кальциевого тока исследовали в растворе Рингера—Локка. В качестве вещества, вызывающего электрические реакции железистых клеток, применяли гистамин (10^{-4} моль), который является возбудителем секреции париетальных клеток.

Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом.

Результаты исследований

Как видно из рис. 1, раствор Кребса, содержащий гистамин (10^{-4} моль), вызывает в 36—38 % случаев отведений значительную гиперполяризацию мембраны железистых клеток, на $(20,3 \pm 1,1)$ мВ, $p < 0,05$. Она регистрируется, как правило, в клетках, мембранный потенциал которых составляет 20—25 мВ. При более высоком уровне мембранного потенциала гиперполяризация мембраны не возникает. Поскольку гистамин вызывает в железистых клетках желудка секреторные процессы, есть основание считать, что наблюдаемый гиперполяризационный эффект является секреторным потенциалом этих клеток.

Уменьшение концентрации ионов Са в растворе Кребса приводит к значительному уменьшению величины гиперполяризационного эффекта железистых клеток, вызванного применением гистамина. В растворе

Кребса с 1 ммоль CaCl_2 она составляет $(11,7 \pm 0,3)$ мВ ($p < 0,05$), а в растворе с 0,5 ммоль CaCl_2 — $(7,3 \pm 0,4)$ мВ; (рис. 2, а, б). Кроме того, гиперполяризационный эффект железистых клеток в таких растворах регистрируется реже, чем в норме. В растворе Кребса с 1 ммоль CaCl_2 он наблюдается в 20 %, а в растворе Кребса с 0,5 ммоль CaCl_2 — в 17 % случаев отведений.

Влияние гипокальциевых растворов на гиперполяризационный эффект железистых клеток, вызванный гистамином, имеет обратимый

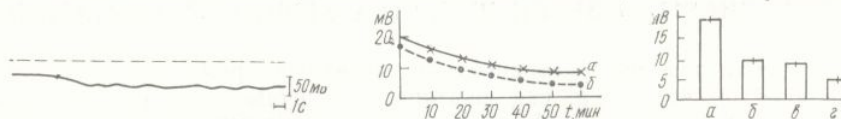


Рис. 1. Гиперполяризационный эффект железистой клетки желудка крысы, вызванный применением гистамина (10^{-4} моль)

Скачок вниз в начале кривой — введение микроэлектрода. Гиперполяризация — отклонение вниз. Калибровка — 1 с, 50 мВ.

Рис. 2. Зависимость изменений величины гиперполяризационного эффекта железистых клеток желудка от времени пребывания их в гипокальциевых растворах.

а — в растворе Кребса с 1, б — с 0,5 ммоль CaCl_2 .

Рис. 3. Изменения величины гиперполяризационных железистых клеток желудка, вызванных применением гистамина, в растворах Рингера—Локка, содержащих блокаторы кальциевого тока.

а — в нормальном растворе Кребса; б — в растворе Кребса, содержащем ионы Ni; в — ионы Cd, г — ионы Co.

характер, и после отмывания слизистой оболочки желудка в растворе Кребса с нормальным содержанием ионов Са гистамин вызывает гиперполяризацию мембраны железистых клеток на $(18,7 \pm 0,8)$ мВ, $p < 0,05$.

В бескальциевом растворе Кребса, не содержащем ЭГТА, гиперполяризационный эффект железистых клеток в ответ на гистамин не регистрируется уже на 20 мин действия. Этот эффект бескальциевого раствора на электрическую активность железистых клеток желудка имеет также обратимый характер.

Значительно уменьшается гиперполяризационный эффект железистых клеток в растворе Рингера—Локка, содержащем блокаторы кальциевого тока.

Как видно из рис. 3, если в растворе Рингера—Локка в этой серии опытов амплитуда гиперполяризационного эффекта железистых клеток в ответ на гистамин составляет $(19,1 \pm 0,7)$ мВ, $p < 0,05$, то в растворе Рингера—Локка, содержащем ионы Cd — $(8,0 \pm 0,7)$ мВ, $p < 0,05$, ионы Co — $(5,2 \pm 0,6)$ мВ, $p < 0,05$ и ионы Ni — $(9,6 \pm 0,8)$ мВ, $p < 0,05$.

Такое резкое уменьшение величины гиперполяризационного эффекта железистых клеток в ответ на гистамин наблюдается в течение 30—40 мин действия блокаторов кальциевого тока, после чего происходит полное его подавление. Столь длительное действие ионов Co оказывается необратимым.

Действие ионов Cd и Ni на электрическую активность железистых клеток желудка, в отличие от ионов Co, имеют обратимый характер. По степени угнетающего воздействия блокаторов кальциевого тока на электрическую активность железистых клеток их можно расположить следующим образом: $\text{Co} > \text{Cd} > \text{Ni}$.

Применение верапамила — органического блокатора кальциевого тока в концентрациях $5 \cdot 10^{-6}$ и 10^{-4} моль также сопровождается значительным уменьшением гиперполяризационного эффекта железистых клеток в ответ на гистамин.

В растворе Кребса с верапамилом в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ моль он составляет $(13,8 \pm 0,7)$ мВ, $p < 0,05$ и на 40 мин действия блокатора не регистрируется вообще.

Еще более значительный эффект железистых клеток в растворе Кребса, содержащем $\pm 1,1$ мВ, $p < 0,05$. На 30 миность этих клеток необрати

Обсужден

Вызванный гистамином ризационный эффект рассти тенциала. По конфигурации руемому в ацинарных кле печени [5]. С уменьшение поляризационный эффект шается и подавляется пол

Вопрос о значении нар стых клеток является в и ваниях на слюнных желези не было обнаружено заме клеток с удалением ионов лан вывод [10], что наруж ром для осуществления с поджелудочной железы, в ции, и, что секреция кле из внутриклеточных запас действия возбудителей сеи ной железы нужно учиты точных источников, и Са пространства.

В отличие от Гинсбор [11] в опытах на изолир желез млекопитающих не цию в ответ на действие и и в растворе, содержащем тан, что позволило придт Ca^{2+} в секреторном ответе стамин.

В наших исследовани нельзя исключить того ф вызывает процессы секре Берглиндт и сотр. [2], зна концентрации ионов Са.

Тот факт, что гистами ка заметную гиперполяри ложить, что гиперполяри секрети и также характ клетку.

Что же является исто центрацию ионов Са, необ кой реакции?

Результаты наших ии таким источником для же ружного раствора. Гиперп на гистамин подавляется растворе, содержащем бл едние блокируют кальци вать о том, что Ca^{2+} , нес реакций железистых клетс вора в клетку через кальц

Еще более значительное уменьшение гиперполяризационного эффекта железистых клеток в ответ на гистамин наблюдается в растворе Кребса, содержащем верапамил в концентрации 10^{-4} моль ($9,9 \pm \pm 1,1$) мВ, $p < 0,05$. На 30 мин действия раствора электрическая активность этих клеток необратимо подавляется.

Обсуждение результатов исследований

Вызванный гистамином в железистых клетках желудка гиперполяризационный эффект рассматривается в качестве их секреторного потенциала. По конфигурации и величине он подобен эффекту, регистрируемому в ацинарных клетках слюнных желез [4, 8] и гепатоцитах печени [5]. С уменьшением концентрации ионов Са в растворе гиперполяризационный эффект железистых клеток желудка заметно уменьшается и подавляется полностью в бескальциевом растворе.

Вопрос о значении наружного кальция для секретирующих железистых клеток является в известной степени дискуссионным. В исследованиях на слюнных железах и поджелудочной железе насекомых [3, 10] не было обнаружено заметных изменений уровня вызванной секреции клеток с удалением ионов Са из раствора. На этом основании был сделан вывод [10], что наружный Ca^{2+} не является обязательным фактором для осуществления секреторных процессов в железистых клетках поджелудочной железы, вызванных применением возбудителей секреции, и, что секреция клеток поджелудочной железы использует Ca^{2+} из внутриклеточных запасов. По мнению Петерсена [8], при анализе действия возбудителей секреции на ацинарные клетки поджелудочной железы нужно учитывать и Ca^{2+} , поступающий из внутренних клеточных источников, и Ca^{2+} , поступающий в клетку из внеклеточного пространства.

В отличие от Гинсборга и Хауза [3], Берглиндт с сотр. [2] и Солл [11] в опытах на изолированных париетальных клетках желудочных желез млекопитающих не наблюдали в бескальциевом растворе секрецию в ответ на действие гастрин и гистамина. Подавлялась секреция и в растворе, содержащем такой блокатор кальциевого тока, как лантан, что позволило придти к заключению об участии внеклеточного Ca^{2+} в секреторном ответе железистых клеток желудка на гастрин и гистамин.

В наших исследованиях также применялся гистамин. Поэтому нельзя исключить того факта, что в железистых клетках желудка он вызывает процессы секреции, сопровождающиеся, как это показали Берглиндт и сотр. [2], значительным повышением внутриклеточной концентрации ионов Са.

Тот факт, что гистамин вызывает в ряде железистых клеток желудка заметную гиперполяризацию мембраны, дает нам основание предположить, что гиперполяризационный эффект сопутствует процессам секреции и также характеризуется увеличенным потоком ионов Са в клетку.

Что же является источником, повышающим внутриклеточную концентрацию ионов Са, необходимую для возникновения этой электрической реакции?

Результаты наших исследований позволяют говорить о том, что таким источником для железистых клеток желудка является Ca^{2+} наружного раствора. Гиперполяризационный эффект этих клеток в ответ на гистамин подавляется не только в бескальциевом растворе, но и в растворе, содержащем блокаторы кальциевого тока. Поскольку последние блокируют кальциевые каналы, этот факт может свидетельствовать о том, что Ca^{2+} , необходимый для осуществления электрических реакций железистых клеток на гистамин, поступает из наружного раствора в клетку через кальциевые каналы.

Этот вывод очень важен для понимания природы гиперполяризационного эффекта, вызванного гистамином. Известно [3, 9], что повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ведет к увеличению калиевой проницаемости мембраны железистых клеток. Поэтому можно предположить, что гиперполяризационный эффект, вызванный гистамином и характеризующийся усилением входящего в клетку потока Ca^{2+} , возникает вследствие повышения калиевой проницаемости мембраны.

Zh. P. Smirnova

THE ROLE OF Ca IONS IN THE ELECTRICAL RESPONSE OF GLANDULAR STOMACH CELLS OF RAT TO HISTAMINE

Summary

The effect of Ca ions on electrical responses of gastric gland cells to histamine was investigated using intracellular glass microelectrodes. It was established that in hypocalcium solutions histamine-induced hyperpolarization decreased. In Ca-free solution and in solution with blocking agents of calcium currents the hyperpolarization evoked by histamine was not observed. It was suggested that the Ca ions are necessary for hyperpolarizing responses caused by histamine action on gastric glandular cells.

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

Список литературы

1. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка.—Л.: Наука, 1981.—214 с.
2. Berglindh T., Sachs G., Takeguchi N. Ca^{2+} -dependent secretagogue stimulation in isolated rabbit gastric glands. *Amer. J. Physiol.*, 1980, 239, N 2, G90—G94.
3. Ginsborg B. L., House C. R. Stimulus-response coupling in gland cells.—*Ann. Rev. Bioph. Bioeng.*, 1980, 9, p. 55—80.
4. Ginsborg B. L., House C. R., Mitchell M. R. On the role of calcium in the electrical responses of cockroach salivary gland cells to dopamine.—*J. Physiol.*, 1980, 303, p. 325—335.
5. Graf J., Petersen O. H. Cell membrane potential and resistance in liver.—*J. Physiol.*, 1978, 284, p. 105—126.
6. Jiron C., Ruiz M. Ch., Michelangeli F. Role of Ca^{++} in stimulus-secretion coupling in the gastric oxyntic cell: effect of A23187.—*Cell. Calcium*, 1981, № 2, p. 573—585.
7. O'Doherty J., Stark R. J. Transmembrane and transepithelial movement of calcium during stimulus-secretion coupling.—*Amer. J. Physiol.*, 1981, 241, N 2, G. 150—G. 158.
8. Petersen O. H. Electrophysiology of mammalian gland cells.—*Physiol. Rev.*, 1976, 56, N 3, p. 535—575.
9. Rasmussen H., Goodman D. Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation.—*Physiol. Rev.*, 1977, 57, N 3, p. 422—509.
10. Schulz G., Stolze H. H. The exocrine pancreas: the role of secretagogues cyclic nucleotides and calcium in enzyme secretion.—*Ann. Rev. Physiol.*, 1980, 42, p. 127—156.
11. Soll A. H. Extracellular calcium and cholinergic stimulation of isolated canine parietal cell.—*J. Clin. Invest.*, 1981, 68, N 1, p. 270—278.

Институт физиологии
Киевского университета

Поступила 10.03.83

УДК 612.323:612.453

В. И. Гр

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА ВЫДЕЛЕНИЕ МУ

В существующем представлении о функциях желудка, способном противостоять фактору, важная роль принадлежит Главной составной частью Гастроинтестинального протеина, являющегося ее характерными функциями. Протеин высокого молекулярного веса, состоящий из равных субъединиц, соединенных дисульфидными связями. Слизь желудка представляет собой более глубокого распада мукополисахаридов желудочного сока. Растворенные мукополисахариды только осаждаются в образовании защитного барьера. Мукопротеазы можно считать факторами, разрушающими этот барьер. Через растворимую слизь обусловлен еще далеко невыясненный механизм, в котором слизистой является расщепление протеина, гастромукопротеина фактора Касла.

Регуляция выделения интенсивно изучается, поскольку теоретического, еще и важным является выделение о нейрогуморальной системы реализации их эффекта в деятельности гипоталамуса. При стрессе является важным фактором желудка. Ульцерогенный эффект является клинически, остается неясным. В связи с этим веществ в желудке в адrenaлэктомированных собаках.

Мет

Опыты проводили на 22 белых Павловых. У 16 собак была произведена операция: 25 мг гидрокортизона и 0,2 мг адреналина на две группы: I — без адреналина (семь собак). Введение всех кортикоидов начинали на 8 сут после операции животных было удовлетворительным (табл. I). С момента появления признаков прекращали; II — с заместительной парциальной выключением минералокортикоидов (адреналина). На 3 сут после адrenaлэктомирования в те же сроки, что и в I группе, уровень этих гормонов до нормы. Для выяснения неспецифических показателей была проведена серия