

УДК 612.323:612.453

В. И. Гриднева, Н. А. Кривова

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКО- И МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ НА ВЫДЕЛЕНИЕ МУКОИДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖЕЛУДКЕ

В существующем представлении о защитном слизистом барьере желудка, способном противостоять агрессивному кислотно-пептическому фактору, важная роль принадлежит выделению мукоидных веществ. Главной составной частью видимой слизи и компонентом, обеспечивающим ее характерные физико-химические свойства, является гликопротеин высокого молекулярного веса ($2 \cdot 10^6$), состоящий из четырех равных субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками. Растворимая слизь желудка представляет собой продукты деполимеризации и более глубокого распада слизи покровного эпителия под действием муколизинов желудочного сока, а также секрет слизистых клеток шеек желез. Растворенные мукоидные вещества отделяются от желудочного сока только осаждением. Они не принимают непосредственного участия в образовании защитного слизистого барьера, однако по количеству мукопротеаз можно судить о деятельности муколизинов, разрушающих этот барьер. Чрезвычайно многообразный химический состав растворимой слизи обусловлен широким спектром ее функций, во многом еще далеко невыясненных. Наиболее изученным компонентом растворимой слизи является растворенный мукопротеин (железистый мукопротеин, гастромукопротеин), обладающий активностью внутреннего фактора Касла.

Регуляция выделения мукоидов в желудке в настоящее время интенсивно изучается, поскольку решение этого вопроса имеет, помимо теоретического, еще и важное практическое значение. Вполне оправданным является выделение отдельных звеньев функционально единой нейрогуморальной системы регуляции, что помогает выяснить пути реализации их эффекта в деятельности того или иного органа. Повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе является важным фактором в патогенезе язвенной болезни желудка. Ульцерогенный эффект кортикостероидов доказан экспериментально и клинически, но механизм стероидного язвообразования остается неясным. В связи с этим мы исследовали выделение мукоидных веществ в желудке в условиях хронического эксперимента на адреналэктомированных собаках.

Методика исследований

Опыты проводили на 22 беспородных собаках-самцах с малыми желудочками по Павлову. У 16 собак была произведена одномоментная билатеральная адреналэктомия. В первые 3—4 дня после операции эти собаки получали заместительную гормонотерапию: 25 мг гидрокортизона и 0,2 мл 0,5 % раствора ДОКА. Далее животных разделяли на две группы: I — без заместительной терапии — полная адреналэктомия (восемь собак). Введение всех кортикостероидов отменяли на 3—4 сут после операции, опыты начинали на 8 сут после адреналэктомии; в течение всего периода опытов состояние животных было удовлетворительным; И-ОКС в крови их не обнаружены (табл. 1). С момента появления анорексии, на 16—17 сут после операции, опыты прекращали; II — с заместительным введением гидрокортизона по 25 мг ежедневно — парциальное выключение минералокортикоидной функции надпочечников (восемь собак). На 3 сут после адреналэктомии отменяли только введение ДОКА, опыты проводили в те же сроки, что и в I группе, содержание И-ОКС в течение опытов соответствовал уровню этих гормонов до адреналэктомии (табл. 1).

Для выяснения неспецифического влияния операционного стресса на изучаемые показатели была проведена серия опытов на шести собаках, подвергнутых ложной адре-

Таблица 1
Содержание общих 11-ОКС в периферической крови собак ($M \pm m$)

Условия опы- тов	Концентрация 11-ОКС у интакт- ных собак (нмоль/л)	Концентрация 11-ОКС после адреналэктомии (нмоль/л)		
		1—4 сут	5—7 сут	после 8 сут
Полная адре- налэктомия	$319,2 \pm 62,7$ $n=44$	$711,3 \pm 144,6$ $n=25$	$262,4 \pm 104,9$ $n=26$	следы $n=38$
Дефицит минерало- кортикоидов	$475,6 \pm 67,8$ $n=24$	$779,1 \pm 206,9$ $n=18$	$434,8 \pm 127,5$ $n=16$	$397,3 \pm 140,7$ $n=40$
Ложная адре- налэктомия	$165,1 \pm 11,5$ $n=18$			$153,9 \pm 10,6$ $n=25$

налэктомии. Состояние желудочной секреции в опытах на тех же собаках до адреналэктомии считалось контрольным. Для ее возбуждения собакам вводили подкожно гистамина гидрохлорид (1 мл 0,1 % раствора) и скармливали мясо (150 г). В каждом опыте определяли объем сока и слизи и пересчитывали их в мл/кг массы тела собаки. Общие 11-ОКС определяли по [5]. Мукоидные вещества желудочного секрета разделяли на муцин видимой слизи, растворимые мукопротеины и мукопротеазы по [8]. В настоящее время термины «муцин», «мукоиды» и т. п. вызывают возражения, поскольку установлена структура видимой слизи и поэтому правильное употребление термин «гликопротеин слизи». Однако сложная структура растворимой слизи желудка остается почти неизученной и в настоящее время поддается разделению лишь по функциональным признакам. К преимуществам метода [8] относятся разделение основных групп растворимой и нерастворимой слизи, сравнительная простота, достаточная надежность, поэтому мы сочли себя вправе использовать возможности этого метода и сохранить терминологию авторов.

Результаты исследований и их обсуждение

На основании полученных данных можно заключить, что именно первичный дефицит кортикостероидов оказывает выраженное влияние на выделение мукоидов желудочного секрета, поскольку выделение их у ложноадреналэктомированных собак не обнаруживает достоверных различий с контрольным уровнем (табл. 2, 3).

Таблица 2
Выделение желудочного сока, видимой слизи и муцина видимой слизи

Вид стимуляции желудочной секреции	Интактные со- баки	Адреналэктомированные собаки		Ложная адреналэктомия	
		полная адреналэк- томия	дефицит минера- лостероидов	Интактные собаки	Ложноопери- рованные соба- ки
Количество желудочного сока (мл/кг)					
Гистамин	1,76±0,18 n=32	1,64±0,18 n=17	1,34±0,10* n=22	1,44±0,05 n=8	1,45±0,03 n=10
Мясо	2,51±0,50 n=36	1,37±0,23* n=25	1,21±0,22 n=20	1,07±0,12 n=16	0,97±0,07 n=20
Количество видимой слизи (мл/кг)					
Гистамин	0,034±0,013 n=32	0 n=17	0,047±0,008 n=22	0,017±0,002 n=8	0,013±0,003 n=10
Мясо	0,148±0,014 n=35	0,280±0,040* n=25	0,120±0,010 n=20	0,100±0,020 n=16	0,090±0,020 n=20
Количество муцина видимой слизи (мкг/кг)					
Гистамин	2,2±0,09	0	2,2±0,07	0	0
Мясо	75,2±17,8	223,0±70,20*	67,4±17,6	101,0±23,7	90,3±9,9

Примечание к табл. 2, 3. n — число опытов; * — результаты достоверно ($p < 0,05$) отличаются от исходных величин у интактных животных.

После удаления над кормлением животных мяса наблюдаемым у собак с эктомированных собак 1 гидрокортизона объем ви-
ря на дефицит минерал-
муцина видимой слизи (ч-
чества, но и концентрации
две причины увеличения
рете: 1) увеличение ее об-
ного эпителия и, следов-
слизистого барьера; 2) у-
зи от стенки желудка и,
стого барьера.

Вид сти- муляции желудоч- ной секре- ции	Интактные со- баки	Выдел	
		Адре	Полна- назк
Гиста- мин	$181,5 \pm 25,0$	$178,8 \pm$	
Мясо	$1824,0 \pm 238,5$	$998,6 \pm$	
Гиста- мин	$427,6 \pm 53,0$	$213,9 \pm$	
Мясо	$546,6 \pm 52,1$	$668,8 \pm$	

В наших опытах уве-
ловлено первой причиной
секрета. Об этом свиде-
стенки желудка и целост-
новленное при вскрытии
согласуются с данными
злит развитие язвенного п-
Автор считает, что роль
тельном введении их кр-
не столько в усилении к-
жении тканевой сопротив-
мой к патогенным возде-
коидов из организма при
слизистой, о чем косвен-
димой слизи и ее муцин-
адреналэктомированным
на фоновый уровень. Все
растворимой слизи проти-
тикоидов и, видимо, кон-
факт, по нашему мнению
разделить зону влияния
секрецию.

При стимуляции се-
в фоновых опытах состав-
ное выделяется у собак с
ление мясом, а количест-

После удаления надпочечников количество видимой слизи при кормлении животных мясом увеличивается почти вдвое по сравнению с наблюдаемым у собак с интактными надпочечниками. Но у адреналэктомированных собак II группы при заместительном введении им гидрокортизона объем видимой слизи соответствует контролю, несмотря на дефицит минералокортикоидов. Аналогичное изменение дебита муцина видимой слизи обусловлено не только увеличением ее количества, но и концентрации муцина в ней (табл. 2). Следует различать две причины увеличения количества видимой слизи в желудочном секрете: 1) увеличение ее образования цилиндрическими клетками покровного эпителия и, следовательно, увеличение образования защитного слизистого барьера; 2) увеличение процессов отщепления видимой слизи от стенки желудка и, следовательно, нарушение защитного слизистого барьера.

Таблица 3

Выделение фракций растворимой слизи

Вид стимуляции желудоч- ной секре- ции	Интактные со- баки	Адреналэктомированные собаки		Ложная адреналэктомия	
		Полная адре- налектомия	Дефицит минера- локортикоидов	Интактные собаки	Ложноопериро- ванные собаки
Мукопротенны (мкг/кг)					
Гиста- мин	181,5±25,0	178,8±33,5	19,1±8,9*	225,4±56,9	237,1±74,3
Мясо	1824,0±238,5	998,6±104,9*	629,4±143,0*	2003,7±229,5	1687,3±155,9
Мукопротеозы (мкг/кг)					
Гиста- мин	427,6±53,0	213,9±62,0*	328,2±88,2	452,7±92,7	330,8±62,4
Мясо	546,6±52,1	668,8±39,0	288,9±55,6*	760,7±92,6	752,4±36,8

В наших опытах увеличение выделения видимой слизи было обусловлено первой причиной, т. е. усиленным образованием мукоидного секрета. Об этом свидетельствует отсутствие каких-либо нарушений стенки желудка и целостности покрывающего ее слизистого слоя, установленное при вскрытии подопытных собак. Эти результаты полностью согласуются с данными о том [3], что удаление надпочечников тормозит развитие язвенного процесса на экспериментальной модели у крыс. Автор считает, что роль глюкокортикоидов в ulcerогенезе (при длительном введении их крысам с интактными надпочечниками) состоит не столько в усилении кислотно-пептического фактора, сколько в снижении тканевой сопротивляемости слизистой, что делает ее более уязвимой к патогенным воздействиям. И, наоборот, удаление глюкокортикоидов из организма приводит к увеличению тканевой сопротивляемости слизистой, о чем косвенно свидетельствует увеличение количества видимой слизи и ее муцина. Заместительное введение гидрокортизона адреналэктомированным собакам возвращает выделение видимой слизи на фоновый уровень. Все эти изменения в образовании и выделении нерастворимой слизи происходят независимо от дефицита минералокортикоидов и, видимо, контролируются только глюкокортикоидами. Этот факт, по нашему мнению, весьма интересен, поскольку он позволяет разделить зону влияния глюко- и минералокортикоидов на желудочную секрецию.

При стимуляции секреции гистамином выделение видимой слизи в фоновых опытах составляет менее 23 % от того ее количества, которое выделяется у собак с интактными надпочечниками в ответ на кормление мясом, а количество муцина видимой слизи не превышает 3 %

от количества муцина при скормливания мяса (табл. 2). Следовательно, гистамин у здоровых собак не стимулирует или почти не стимулирует выделение видимой слизи и уменьшает концентрацию муцина в ней. Результаты наших исследований согласуются с данными о том, что количество видимой слизи варьирует в зависимости от того, вызывается ли секреция мнимым кормлением мясом или подкожным введением гистамина [1]. Секреция слизи при мнимом кормлении была в несколько раз выше, чем при введении гистамина. Мнение об отсутствии стимулирующего влияния гистамина на образование видимой слизи разделяют и другие авторы [2, 6].

Выделение видимой слизи в ответ на введение гистамина не отражает истинной картины и при дефиците кортикостероидов. Если принять выделение видимой слизи в ответ на кормление мясом за показатель, характеризующий состояние слизистого барьера, то очевидно, что выделение слизи под влиянием гистамина ни в какой мере не совпадает с ним. Возможно, при введении гистамина или увеличении его образования и высвобождения в организме нарушается динамическое равновесие в слизистой между кислотно-пептическим фактором и образованием защитного слизистого барьера, что может привести к деструктивным изменениям слизистой.

По сравнению с секретцией в ответ на кормление мясом выделение мукопротеина после введения гистамина намного меньше (табл. 3). После кормления мясом продукция мукопротеинов уменьшается при дефиците минералокортикоидов почти в три раза, а при дефиците всех кортикостероидов — только в два раза по сравнению с контрольным уровнем (табл. 3). Следовательно, дефицит глюкокортикоидов способствует увеличению образования мукопротеина, но недостаток минералокортикоидов уменьшает их выделение в полость желудка. Эти изменения однонаправленны с изменениями сокоотделения, причем это справедливо для любого вида стимуляции секреции (табл. 2, 3).

Фракция растворимых мукопротеаз образуется из продуктов расщепления видимой слизи муколизинами. В опытах с кормлением мясом было обнаружено некоторое увеличение количества мукопротеаз при полной адреналэктомии и достоверное увеличение этого показателя при дефиците минералокортикоидов (табл. 3). Если рассчитать соотношение между количеством муцина видимой слизи и мукопротеаз, то получится, что активность ферментов, расщепляющих видимую слизь, уменьшается как при дефиците глюкокортикоидов, так и при дефиците минералокортикоидов. Стимуляция желудочной секреции гистамином не позволяет обнаружить эти изменения в образовании мукоидов при дефиците кортикостероидов (табл. 3).

Таким образом, можно заключить, что две основные группы гормонов коры надпочечников глюко- и минералокортикоидного действия оказывают различное влияние на выделение мукоидных веществ в желудке. Отсутствие глюкокортикоидов усиливает образование видимой слизи, при этом происходит перераспределение соотношения растворимых и нерастворимых мукоидов в сторону усиления образования защитного слизистого барьера. Одновременно уменьшается и активность муколизинов. Влияние только минералокортикоидов на выделение мукоидов ранее исследовалось лишь в отдельных работах: наблюдалось торможение ulcerации в желудке при воздействии атофаном после введения ДОКА [7], а также отмечалось влияние ДОКА на тропику слизистой и её структуру [4]. Наши данные свидетельствуют об уменьшении активности муколизинов в отсутствии минералокортикоидов, о влиянии этой группы гормонов на выделение фракций растворимой слизи, но не подтверждают прямого влияния минералокортикоидов на выделение нерастворимой слизи.

1. Недостаточность гормональному увеличению выделение кормление животных мясе имеет дефицит глюкокортикоидов.
2. Отсутствие глюкокортикоидов мукопротеина растворимых мукоидов тормозит их транспорт в желудке.
3. Гистамин не является стимулятором в желудке.

V. I. C

A COMPARISON OF MINERALOCORTICOID DEFICIENCY RESPONSE TO ANIMAL FEEDING WITH

Bilateral adrenalectomy with the substitutive administration of hydrocortisone. Glucocorticoid deficiency changes the response to histamine administration in the animal feeding with meat.

Institute of Biology and Biophysics, Tomsk University, Tomsk

1. Бабкин Б. П. Секреторный мукослизин. 777 с.
2. Беркос О. Б. Желудочная секреция. Физиология пищеварения. Л., 1965.
3. Липовский С. М. Эндокринная регуляция, структура и развитие желудка. 154 с.
4. Мосин В. И., Рабиль О. С., Леванович А. А. Влияние гормонов на органы пищеварения. М., 1965.
5. Панков Ю. А., Усватова И. И. Кортикостероиды в плазме периферических тканей. 1965, вып. 3, с. 137—142.
6. Попелюк П. Ф., Вдовиченко В. В. Желудок при некоторых заболеваниях. 12 Всесоюз. конф. «Фундаментальные проблемы физиологии и патологии пищеварения». 1965, с. 210.
7. Хамори А. Этиология и патогенез язвы желудка. № 1, с. 3—15.
8. Glass G. B. J., Boud L. J. T. Gastroenterology, 1949, 12, N 1.

Институт биологии и биофизики при Томском университете

Выводы

1. Недостаточность гормонов коры надпочечников приводит к значительному увеличению выделения видимой слизи и её муцина в ответ на кормление животных мясом, преимущественное значение в этом процессе имеет дефицит глюкокортикоидов.
2. Отсутствие глюкокортикоидов приводит к усилению образования мукопротеина растворимой слизи, недостаточность минералокортикоидов тормозит их транспорт в полость желудка. Дефицит глюко- и минералокортикоидов вызывает уменьшение активности муколизинов.
3. Гистамин не является адекватным раздражителем мукоидных клеток в желудке.

V. I. Gridneva, N. A. Krivova

A COMPARISON OF THE EFFECT OF GLUKO- AND
MINERALOCORTICOIDS ON THE SECRETION OF MUCOID
SUBSTANCES IN THE STOMACH

Summary

Bilateral adrenalectomy was made in dogs for studying secretion of soluble and nonsoluble mucoids with the deficiency of all corticosteroids. Adrenalectomy and substitutive administration of hydrocortisone were followed by a deficiency of mineralocorticoids. Glucocorticoid deficiency induced an increase of the visible mucus excretion, mineralocorticoid deficiency changes the excretion of soluble mucoid fractions. Deficiency of gluco- and mineralocorticoids changes mucolysine activity. Mucoid secretion in response to histamine administration does not correspond to the secretion of mucoids in response to animal feeding with meat.

Institute of Biology and Biophysics of the State
University, Tomsk

Список литературы

1. Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез.— Л.: Медгиз, 1960.— 777 с.
2. Беркос О. Б. Желудочная слизь. Регуляция образования и выделения.— В кн.: Физиология пищеварения. Л.: Наука, 1974, с. 212—227.
3. Липовский С. М. Эндокринные железы и желудок (инкреторные воздействия на секрецию, структуру и развитие экспериментальной язвы).— Л.: Медицина, 1969.— 154 с.
4. Мосин В. И., Радбиль О. С., Смагин В. Г. Лечебное применение гормонов при заболеваниях органов пищеварения.— М.: Изд-во ВНИИМИ, 1975.— 112 с.
5. Панков Ю. А., Усватова И. Я. Флуориметрический метод определения 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови.— Тр. по новой аппаратуре и методам, 1965, вып. 3, с. 137—142.
6. Попелюк П. Ф., Вдовиченко В. И., Ковалив Ю. М. Состояние слизиобразования в желудке при некоторых заболеваниях органов пищеварения.— В кн.: Материалы 12 Всесоюз. конф. «Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии». Львов, 1977, с. 210.
7. Хамори А. Этиология и патогенез пептической язвы.— Венгер. фармакотерапия, 1970, № 1, с. 3—15.
8. Glass G. B. J., Boud L. J. The three main components of the human gastric mucin.— Gastroenterology, 1949, 12, N 5, p. 821—832.

Институт биологии и биофизики
при Томском университете

Поступила 24.12.81