

2. Исмаилов Ш. И., Вальдман А. В. Реакция гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс на введение простагландинов и индометацина. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1982, 94, № 8, с. 45—48.
3. Исмаилов Ш. И. Сравнительная оценка влияния брадикинина и ангиотензина II на гемодинамику крыс — нормотензивных, спонтанногипертензивных и с реноваскулярной гипертензией. — Там же, 1982, 93, № 3, с. 57—61.
4. Карпичкий В. В., Гомазков О. А. Соотношение кининазной и ангиотензинконвертирующей функции легких при цереброишемической и вазоренальной артериальной гипертензии у кроликов. — Там же, № 1, с. 24—26.
5. Марков Х. М. Простагландины и артериальная гипертензия. — В кн.: Артериальная гипертензия. М., 1980, с. 124—139.
6. Орехович В. Н., Елисеева Ю. Е., Павлихина Л. В. Роль пептидаз в регуляции сосудистого тонуса. — Вестн. АМН СССР, 1982, № 9, с. 34—38.
7. Постнов Ю. В. Патогенетическое значение нарушения функции клеточных мембран при гипертонической болезни. — Кардиология, 1981, № 8, с. 22—32.
8. Юдаев Н. А., Гончарова В. Н. Простагландины. — В кн.: Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976, с. 300—325.
9. Ahnfeldt-Rønne I., Arrigoni-Martelli E. Increased PGF_{2a} synthesis in renal papilla of spontaneously hypertensive rats. — Biochem. Pharmacol., 1978, 27, N 19, p. 2363—2367.
10. Carretero O. A., Miyazaki S., Scicli A. G. Role of kinins in the acute antihypertensive effect of the converting enzyme inhibitor, captopril. — Hypertension, 1981, 3, N 1, p. 18—22.
11. Couture R., Regoli D. Vascular reactivity to angiotensin and noradrenaline in spontaneously and renal hypertensive rats. — Clin. and Exp. Hypertens., 1980, 2, N 1, p. 45—63.
12. Ferguson R. K., Vlases P. H. Clinical pharmacology and therapeutic applications of the new oral converting enzyme inhibitor, captopril. — Amer. Heart J., 1981, 101, N 5, p. 650—656.
13. Jones A. W. Ionic disfunction and hypertension. — In: Ionic Regul. Microcirc., Basel e. a., 1982, p. 134—149.
14. Johnston C. I., Clappison B. H., Andersen W. P., Yasujima M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in circulating and local kinin levels. — Amer. J. Cardiol., 1982, 49, N 6, p. 1401—1404.
15. Mizano K., Hata Sh., Fukuchi S. Effect of sodium intake on angiotensin-converting enzyme activity of aorta in rats. — Clin. Sci., 1981, 61, N 2, p. 249—251.
16. Said S. I. Metabolic function of the pulmonary circulation. — Circulat. Res., 1982, 50, N 3, p. 325—333.
17. Salgado M. C. O., Krieger P. H. Hyperreactivity to bradykinin and alterations in angiotensin-1 conversion and bradykinin inactivation in renal hypertensive rats. — Hypertension, 1982, 4, N 1, p. 77—83.
18. Swartz S. L., Williams G. H., Hollenberg N. K. et al. Endocrine profile in the long-term phase of converting-enzyme inhibition. — Clin. Pharmacol. and Ther., 1980, 28, N 4, p. 449—508.
19. Yasujima M., Matthews P. G., Johnston C. I. Regulation of uterine smooth muscle bradykinin receptors by bradykinin levels and angiotensin enzyme inhibitors in the rat. — Clin. and Exp. Pharmacol. and Physiol., 1981, 8, N 5, p. 515—518.

Ялт. ин-т физ. методов лечения

и мед. климатологии им. И. М. Сеченова;

Ин-т общ. патологии и патол. физиологии АМН СССР, Москва

Поступила 24.05.83

УДК 612.34:612.816

М. А. Галькив, И. В. Шостаковская

СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВНУТРИБРЮШНОМ ВВЕДЕНИИ АЦЕТИЛХОЛИНА

Секреторная деятельность поджелудочной железы в значительной степени определяется возбуждением холинергических нервов. Не менее важную роль в регуляции метаболического обеспечения секреторной деятельности поджелудочной железы играет адренергический механизм регуляции, поскольку его блокада также вызывает угнетение синтеза нуклеиновых кислот, фосфолипидов и макроэргических фосфорных соединений в ацинарных клетках [8]. Согласно современным представлениям, реализация нервных влияний на клеточном и субкле-

точном уровнях осуществляется через нейромедиаторы. Выделяясь терминалями эфферентных нервов, медиаторы через адекватные им хеморецептивные участки плазматической мембраны эффекторных клеток вызывают изменения в них соотношения ионов и внутриклеточных мессенджеров, и таким образом запускают те метаболические процессы, которые лежат в основе физиологических реакций иннервируемого органа. Предполагают, что плазматическая мембрана железистых клеток обладает хеморецепцией к различным медиаторным веществам [2]. Как показали исследования, соотношение таких медиаторных веществ, как ацетилхолин и катехоламины, подвергается неодинаковым изменениям в зависимости от вида возбудителя, а один и тот же возбудитель в различных секреторных органах может вызвать неоднотипные изменения в содержании медиаторных веществ.

Мы изучали динамику изменения содержания ацетилхолина, норадреналина, адреналина и холинэстеразной активности в ткани поджелудочной железы при возбуждении холинергического механизма регуляции и блокаде М-холинорецепторов.

Методика. Исследования выполнены на белых крысах-самцах массой 180—220 г. Для активации холинергического механизма регуляции животным вводили внутрибрюшинно 20 или 40 мкг на 100 г массы ацетилхолина. Блокаду М-холинорецепторов производили внутрибрюшинным введением атропина с расчета 0,5 мг/100 г. В серии опытов через 15 мин после введения атропина вводили ацетилхолин (40 мкг/100 г). Ткань железы после декапитации животных брали на исследования через 5, 15, 30, 60, 120 и 180 мин от момента введения нейротропных веществ. Подготовку гомогенатов железы для химического анализа осуществляли на холоде при температуре 4°C. Содержание ацетилхолина определяли биологическим методом посредством тестирования (в мкг на 1 г сырой ткани) на прямой мышце живота лягушки [12]. С целью прекращения действия холинэстеразы к гомогенату добавляли 2—3 капли 0,05 % раствора прозерина. Норадреналин и адреналин определяли флуорометрическим методом [7]. Холинэстеразную активность гомогенатов железы исследовали по Хестрину [14]. Результаты исследований анализировали методом вариационной статистики по Стьуденту.

Результаты и их обсуждение. Активация холинергического механизма регуляции путем внутрибрюшинного введения крысам ацетилхолина в дозах 20 и 40 мкг на 100 г массы изменяла соотношение ацетилхолина и катехоламинов в ткани железы (см. таблицу). Через 15 мин после введения 20 мкг/100 г ацетилхолина происходит достоверное увеличение холинергического медиатора в ткани железы, которое длится в течение часа. Максимальное количество ацетилхолина, превышающее контрольный уровень в два раза, наблюдается через 30 мин от момента введения. В то же время содержание норадреналина в ткани железы достоверно снижается уже через 15 мин и падает до конца опыта. Через 180 мин после введения ацетилхолина в организм содержание норадреналина в поджелудочной железе составляет всего 25 % исходного уровня. Увеличение дозы ацетилхолина до 40 мкг/100 г существенно не влияет на динамику изменений соотношения обоих медиаторных веществ во времени, только содержание норадреналина через 120 и 180 мин снижается в меньшей степени, чем после более низкой дозы ацетилхолина.

Адреналин, содержание которого в ткани поджелудочной железы в восемь раз меньше, чем норадреналина, статистически достоверно уменьшался лишь через 60 мин после введения 20 мкг/100 г ацетилхолина и через 120 мин после введения в организм более высокой дозы холиномиметика.

Холинэстеразная активность гомогенатов ткани поджелудочной железы в обоих случаях введения ацетилхолина достоверно снижается только на 30 мин опыта.

Блокада М-холинорецепторов атропином вызывает уже через 5 мин небольшое, но достоверное увеличение ацетилхолина. Однако через 15 мин содержание холинергического медиатора уменьшается в

Влияние атропина, различных доз ацетилхолина и ацетилхолина на фоне блокады М-холинорецепторов атропином на содержание в поджелудочной железе холинэргического медиатора, катехоламинов и холинэстеразную активность ткани

Время после введения атропина, в мин	Ацетилхолин, мкг/г ткани		Норадреналин, мкг/г ткани		Адреналин, мкг/г ткани		Холинэстераза, мкМоль разрушенного ацетилхолина	
	$M \pm m$	p	$M \pm m$	p	$M \pm m$	p	$M \pm m$	p
Атропин (0,5 мг/100 г)								
Конт-роль	1,20±0,025		1,30±0,015		0,174±0,006		2,82±0,062	
5	1,34±0,022	0,01	1,51±0,008	0,001	0,182±0,001	0,10	3,23±0,053	0,001
15	0,32±0,008	0,001	1,66±0,039	0,001	0,185±0,005	0,005	4,83±0,043	0,001
30	1,47±0,027	0,001	1,71±0,018	0,001	0,163±0,005	0,19	2,73±0,070	0,36
60	1,58±0,021	0,001	1,41±0,053	0,08	0,150±0,001	0,01	1,74±0,043	0,001
120	1,51±0,032	0,001	1,38±0,034	0,05	0,163±0,003	0,19	1,96±0,033	0,001
180	1,32±0,024	0,001	1,35±0,019	0,06	0,175±0,003	0,78	2,54±0,026	0,01
Ацетилхолин (20 мкг/100 г)								
Конт-роль	1,12±0,075		1,24±0,079		0,150±0,018		1,19±0,128	
5	1,25±0,149	0,39	1,22±0,107	0,92	0,110±0,012	0,22	1,19±0,163	0,9
15	1,60±0,044	0,001	0,59±0,038	0,001	0,113±0,008	0,73	1,01±0,149	0,4
30	2,23±0,203	0,001	1,15±0,141	0,62	0,095±0,014	0,12	0,61±0,210	0,05
60	1,70±0,126	0,02	0,63±0,067	0,001	0,050±0,009	0,01	1,36±0,151	0,45
120	1,25±0,159	0,45	0,34±0,057	0,001	0,135±0,004	0,62	1,04±0,162	0,51
180	1,15±0,129	0,76	0,31±0,024	0,001	0,125±0,022	0,12	0,98±0,069	0,19
Ацетилхолин (40 мкг/100 г)								
5	1,03±0,159	0,23	0,96±0,120	0,09	0,106±0,120	0,19	0,09±0,143	0,63
15	1,45±0,067	0,01	0,94±0,087	0,03	0,131±0,004	0,56	0,91±0,093	0,3
30	2,18±0,162	0,001	0,84±0,089	0,01	0,112±0,240	0,39	0,48±0,060	0,001
60	1,61±0,155	0,01	0,92±0,086	0,01	0,112±0,006	0,22	1,34±0,140	0,5
120	1,12±0,074	0,39	0,68±0,066	0,001	0,075±0,015	0,02	1,31±0,071	0,3
180	1,17±0,109	0,7	0,52±0,070	0,001	0,122±0,013	0,49	1,29±0,076	0,56
Ацетилхолин (40 мкг/100 г) + атропин (0,5 мг/100 г)								
Конт-роль	1,15±0,095		1,00±0,12		0,163±0,002		2,09±0,13	
5	1,22±0,024	0,02	0,97±0,021	1,44	0,144±0,002	0,001	1,55±0,13	0,002
15	1,29±0,021	0,001	1,01±0,015	0,51	0,134±0,003	0,001	1,23±0,04	0,001
30	1,99±0,050	0,001	1,06±0,024	0,06	0,120±0,004	0,001	0,58±0,02	0,001
60	1,72±0,029	0,001	1,38±0,014	0,001	0,100±0,003	0,001	0,76±0,02	0,001
120	1,61±0,024	0,001	1,34±0,018	0,001	0,143±0,005	0,001	1,08±0,03	0,001
180	1,50±0,031	0,001	1,28±0,017	0,001	0,152±0,002	0,001	1,68±0,03	0,01

четыре раза по сравнению с контрольным уровнем (см. таблицу). В дальнейшем через 30 мин и до конца опыта содержание ацетилхолина в ткани вновь превышает исходные величины на 20—32 %. Атропинизация животных способствует накоплению в секреторной ткани норадреналина уже через 5 мин. Этот эффект максимально выражен через 30 мин, затем содержание норадреналина постепенно приближается к исходным величинам. Содержание адреналина достоверно увеличивается через 15 мин и снижается через 60 мин после введения атропина.

Холинэстеразная активность гомогенатов поджелудочной железы после атропинизации животных вначале увеличивается и через 15 мин возрастает до 171 % контрольного уровня, затем достоверно снижается через 60 мин на 38 и через 120 мин на 30 %.

При введении 40 мкг/100 г ацетилхолина через 15 мин после атропинизации животных в ткани железы достоверно увеличивается и ацетилхолин, и норадреналин. Максимальное содержание ацетилхолина накапливается через 30 мин, а норадреналина — через 60 мин после введения ацетилхолина на фоне блокады М-холинорецепторов. В этих условиях достоверно уменьшается содержание адреналина и актив-

ность холинэстеразы в течение всего опыта. Больше всего уменьшение содержания адреналина выражено на 60 мин, а холинэстеразной активности — через 30 мин (см. таблицу).

Введение М-холинолитика атропина вызывает длительное накопление в железе как ацетилхолина, так и норадреналина, этот эффект сохраняется и в том случае, если на фоне атропинизации животным вводится ацетилхолин в дозе 40 мкг/100 г. Необходимо отметить, что увеличение содержания ацетилхолина в железе происходит на фоне понижения активности холинэстеразы.

Блокада М-холинорецепторов вызывает также изменение содержания норадреналина в сторону его увеличения в поджелудочной железе. Сходный эффект наблюдается у собак при введении им интрадуоденально жиров на фоне предварительной атропинизации [10]. Возможно, увеличение содержания катехоламинов связано с изменением активности моноаминоксидазы. В литературе имеются указания, что некоторые М-холинолитики могут угнетать активность этого фермента, определяющего дальнейшее превращение и инактивацию катехоламинов [3, 6]. Не исключено, что блокада М-холинорецепторов нарушает также механизм обратного захвата обоих медиаторных веществ. Высказывается предположение [5], что механизм обратного захвата идентичен как для ацетилхолина, так и для норадреналина, и М-холинолитики могут действовать одинаково на него как в терминалях холинергических, так и адренергических нервов.

Таким образом, ацетилхолин и атропин как модуляторы функционального состояния холинергической системы регуляции, изменяют в ткани поджелудочной железы не только содержание холинергического, но и адренергического медиатора. Изменения баланса ацетилхолина и катехоламиновых фракций носят длительный характер и являются неоднотипными при холинергической стимуляции и блокаде М-холинорецепторов. Поскольку атропин, как это указывается выше, тормозит секрецию поджелудочной железы, а настоящее исследование показало, что при его введении содержание холинергического медиатора в железе повышено, следует предположить, что ацинарные клетки имеют М-холинорецепторы.

Список литературы

1. Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез. — Л.: Медгиз, 1960. — 777 с.
2. Гуткин В. И., Балашов Н. В., Бубнов А. Н. Неорганический состав секрета при аномозе симпатического и подъязычного нервов. — Физиол. журн. СССР, 1975, 61, № 12, с. 1865—1869.
3. Жарковский А. М., Алликметс Л. Х. Влияние холинергических веществ на обмен серотонина и эмоциональные реакции крыс. — Фармакология и токсикология, 1976, 39, № 3, с. 261—264.
4. Климанский Д. И., Симкова Л. Н., Тимошко М. Ф., Шостаковская И. В., Юфа И. М. Роль парасимпатической нервной системы в обеспечении секреторной функции поджелудочной железы. — В кн.: Функциональные взаимоотношения между различными системами организма в норме и патологии: Материалы науч. конф. Иваново, 1962, с. 181—184.
5. Крылов С. С., Семенов Е. В. Биохимические аспекты механизма действия холинолитиков на мозг. — Успехи соврем. биологии, 1982, 93, вып. 3, с. 397—408.
6. Лукишина Н. И. О влиянии бенактизина на активность моноаминоксидазы мозга и печени кошек. — Вопросы мед. химии, 1962, 8, вып. 3, с. 256—260.
7. Осинская В. О. Исследование обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма. — Биохимия, 1957, 22, вып. 3, с. 535—545.
8. Шостаковская И. В. Экспериментальный анализ работоспособности поджелудочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Львов, 1968. — 40 с.
9. Шостаковская И. В., Дубицкий Л. А. Изменение синтеза пиримидиновых предшественников РНК в ткани пищеварительных желез под влиянием ацетилхолина. — В кн.: Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии: Тез. докл. XIII Всесоюз. конф. Киев, 1981, с. 291.
10. Шостаковська І. В., Старостюк Г. К. До питання про субклітинні механізми регуляції трофічних процесів в органах травного тракту. — Фізіол. журн., 1975, 21, № 4, с. 435—440.