

Классическими работами И. П. Павлова установлена адаптированность качества секрета к виду раздражителя [8]. За последние пять лет получены данные, подтверждающие павловскую теорию срочных ферментных адаптаций секреции [10, 15]. При изучении метаболической организации функций желудка [4] показана связь биохимизма желудочной секреции с функцией мембран гландулоцитов (фундальных клеток желудка), активностью мембраносвязывающих ферментов [24], проникновением Ca^{2+} в клетку [23], продукцией простагландинов [6] и перекисным окислением липидов (ПОЛ) [21] в слизистой оболочке желудка. Известна роль антиоксидантов (АО) как адаптогенов и стабилизаторов мембран в период срочной адаптации [5, 14], что делает весьма вероятным предположение их участия в секреции кислоты, пепсина и муцинов. В связи с этим мы изучали секреторную функцию желудка, иницированную одним из наиболее распространенных тканевых ферментных АО — супероксиддисмутазой (СОД), в сравнении с секреторной функцией при воздействии известными ее стимуляторами и ингибиторами.

Исследование проведено на семи беспородных собаках массой 4,8—7,9 кг с фистулой желудка по Басову—Павлову. Определяли секретизирующий эффект $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ -СОД (1 мг/кг, внутривенно), синтезированной в Институте биохимии АН АрмССР, гистамина дигидрохлорида (0,024 мг/кг, подкожно), инсулина (0,2 ед/кг, внутривенно), синтетического аналога простагландинов — простаина E_2 (фирма «Upjohn», USA; 150 мкг/кг внутривенно), а также совместного введения СОД и одного из следующих препаратов: гистамина, простаина E_2 в указанных выше дозах, верапамила (1 мг/кг, внутривенно), эуфиллина (50 мг/кг, внутривенно). Учитывали количество выделившегося желудочного сока в течение 1 ч непосредственно после введения указанных препаратов. В полученном желудочном соке определяли концентрацию кислоты титрационным методом по Михаэлису, пепсина — по Туголукову, фукозы — по Dishe и Shettles [19], и N-ацетилнейраминовой кислоты (N-АНК) — по Warren [26], затем вычисляли их часовой дебит в пересчете на 1 кг массы тела животного. В плазме крови собак, взятой через 30 мин после введения препарата, определяли содержание цАМФ и цГМФ радиоиммунологическим методом с использованием в качестве антикоагулянта и блокатора фосфодиэстеразы 0,5 моль/л динатриевой соли ЭДТА-2 H_2O (молекулярная масса 372,25) [11].

Исследованиями, результаты которых отражены в табл. 1, установлено, что СОД обладает менее выраженным стимулирующим действием на секрецию кислоты по сравнению с гистамином и на секрецию пепсина по сравнению с инсулином. При этом количество муцинов (фуккозы и N-АНК) в желудочном содержимом после введения СОД было наибольшим. Простин E_2 стимулировал выделение небольшого количества сока, кислоты и пепсина, но с высоким содержанием в секрете муцинов. Совместное введение гистамина и СОД способствовало повышению выделения всех исследуемых компонентов желудочного содержимого (по сравнению с гистаминовым секретом), но особо следует подчеркнуть потенцирование продукции пепсина и муцинов. Совместное введение инсулина и СОД не повышало кислотовыделение (по сравнению с инсулиновым секретом), но несколько увеличивало дебит пепсина и муцинов. Введение собакам простина E_2 и СОД повышало

На роль С
факт угнетения
каналов — вера
проводяется
результате пос

объем желудочного сока и соответственно дебит пепсина и муцинов. Верапамил в целом ингибировал секреторный эффект СОД, а эуфиллин, наоборот, потенцировал его. СОД и гистамин (порознь и в сочетании) повышали концентрацию цАМФ в плазме крови собак, не оказывая влияния на концентрацию цГМФ (табл. 2). Таким образом, обнаружено, что СОД оказывает на слизистую оболочку желудка стимулирующее действие. Каковы же возможные механизмы этого явления?

Таблица 1. Влияние различных стимуляторов и ингибиторов секреторной функции желудка на дебит некоторых веществ, входящих в состав секрета собак ($\bar{x} \pm m$; $n=7$)

Воздействующее вещество или комплекс веществ	Номер группы	Дебит (в пересчете на 1 кг массы тела животного)	
		желудочного сока, мл/ч	соляной кислоты, ммоль/ч
СОД	1	3,14 $\pm$ 0,24	0,23 $\pm$ 0,02
Гистамин	2	9,79 $\pm$ 0,53 ¹	1,04 $\pm$ 0,07 ¹
Инсулин	3	6,15 $\pm$ 0,34 ¹	0,54 $\pm$ 0,03 ¹
Простин Е ₂	4	6,71 $\pm$ 1,38 ¹	0,38 $\pm$ 0,03 ¹
Эуфиллин	5	4,39 $\pm$ 0,20 ¹	0,10 $\pm$ 0,01 ¹
СОД с гистамином	6	12,08 $\pm$ 0,88 ^{1,2}	2,02 $\pm$ 0,03 ^{1,2}
СОД с инсулином	7	5,91 $\pm$ 0,45 ¹	0,48 $\pm$ 0,03 ¹
СОД с простином Е ₂	8	10,19 $\pm$ 2,05 ^{1,4}	0,28 $\pm$ 0,04 ⁴
СОД с эуфиллином	9	5,84 $\pm$ 0,31 ^{1,5}	0,43 $\pm$ 0,02 ^{1,5}
СОД с верапамилом	10	3,16 $\pm$ 0,36	0,15 $\pm$ 0,01 ¹

Воздействующее вещество или комплекс веществ	Номер группы	Дебит (в пересчете на 1 кг массы тела животного)		
		пепсина, мг/ч	фукозы, мкмоль/ч	Н-АНК, мкмоль/ч
СОД	1	0,81 $\pm$ 0,07	4,94 $\pm$ 0,27	0,98 $\pm$ 0,09
Гистамин	2	0,40 $\pm$ 0,05 ¹	2,31 $\pm$ 0,12 ¹	0,71 $\pm$ 0,05 ¹
Инсулин	3	2,07 $\pm$ 0,12 ¹	2,09 $\pm$ 0,19 ¹	0,58 $\pm$ 0,03 ¹
Простин Е ₂	4	0,31 $\pm$ 0,02 ¹	5,36 $\pm$ 0,22	1,79 $\pm$ 0,12 ¹
Эуфиллин	5	0,84 $\pm$ 0,09	1,81 $\pm$ 0,17	0,52 $\pm$ 0,02 ¹
СОД с гистамином	6	1,14 $\pm$ 0,13 ²	5,34 $\pm$ 0,36 ²	1,18 $\pm$ 0,12 ²
СОД с инсулином	7	3,17 $\pm$ 0,05 ^{1,3}	3,03 $\pm$ 0,17 ^{1,3}	0,68 $\pm$ 0,02 ¹
СОД с простином Е ₂	8	1,03 $\pm$ 0,11 ⁴	7,01 $\pm$ 0,68 ^{1,4}	1,98 $\pm$ 0,08 ¹
СОД с эуфиллином	9	1,04 $\pm$ 0,21	3,27 $\pm$ 0,61 ^{1,6}	1,58 $\pm$ 0,42 ^{1,5}
СОД с верапамилом	10	0,43 $\pm$ 0,01 ¹	0,68 $\pm$ 0,06 ¹	0,31 $\pm$ 0,05 ¹

Примечание. Здесь и в табл. 2 цифры в верхнем индексе обозначают достоверность различия ($P < 0,05$) по сравнению со значениями показателей указанной группы; n — число животных.

Известно, что секреторный эффект гистамина опосредуется Н₂-рецепторами и сопровождается повышением содержания внутриклеточного цАМФ [2, 20]. Потенцирование СОД секреторного действия гистамина и увеличение при этом содержания плазменного цАМФ подтверждает предположение о цАМФ-зависимом механизме стимуляции кислоты СОД. С одной стороны, показано, что введение АО влияет на микровязкость (текучесть) липидной фазы и структурно-функциональные свойства мембран, а также на активность ряда мембранно-связанных ферментов [3], в частности аденилатциклазы, катализирующей реакцию АТФ — цАМФ [4]. С другой стороны, имеются сведения об ингибирующем эффекте АО на активность фосфодиэстеразы, превращающей цАМФ в 5-АМФ [9]. Напротив, гуанилатциклазная активность активируется инициаторами ПОЛ [21] и подавляется АО, в частности СОД.

На роль Са²⁺ в кислотопродуцирующем эффекте СОД указывает факт угнетения ее секреторного действия блокатором кальциевых каналов — верапамилом. Повышение содержания цАМФ в клетке сопровождается увеличением цитоплазматической концентрации Са²⁺ в результате поступления его извне по концентрационному градиенту

или за счет мобилизации из внутриклеточного депо (митохондрий и саркоплазматического ретикулума) [22]. Однако при достижении определенной концентрации Ca^{2+} в цитоплазме glanduloцитов он начинает тормозить активность аденилатциклазы, чем снижает содержание цАМФ; одновременно активируются Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимая фосфодиэстераза, гидролизующая цАМФ [18]. Поэтому применение эуфиллина — ингибитора фосфодиэстеразы — совместно с СОД значительно повышает секреторный эффект этого АО. Таким образом, под влиянием СОД срабатывает химическая осцилляторная система цАМФ — Ca^{2+} . Хотя оба рассмотренных механизма (цАМФ- и Ca^{2+} -зависимые) секреции кислоты отделены друг от друга, в последующие фазы они могут взаимодействовать, и окончательный результат оказывается большим, чем просто сумма их эффектов [15]. Увеличение концентрации Ca^{2+} обуславливает его связывание с кальмодулином, который кроме всего прочего влияет на специфическую укладку хромосомной ДНК и регуляцию транскрипции и трансляции обеспечивающих синтез протеиназ [17]. Если добавить к этому способность АО индуцировать ДНК-зависимый синтез РНК [16], то можно предположительно объяснить потенцирующее влияние СОД на синтез пепсиногена, вызванный инсулином. Увеличивая синтез кислот, СОД тем самым также стимулирует выделение пепсиногена из главных клеток [1].

Таблица 2. Влияние некоторых стимуляторов секреторной функции и их комплексов на концентрацию циклических монофосфатов в плазме крови собак

Условие эксперимента	Номер группы	Концентрация, пмоль/мл	
		цАМФ	цГМФ
Контроль	1	$6,26 \pm 0,58$	$4,51 \pm 0,32$
Воздействие:			
СОД	2	$9,20 \pm 0,70^1$	$3,90 \pm 0,40$
гистамином	3	$8,32 \pm 0,51^1$	$4,30 \pm 0,30$
СОД в сочетании с гистамином	4	$9,90 \pm 1,10^1$	$3,60 \pm 0,20^1$

Введение собакам простина E_2 сопровождалось выделением желудочного сока с высоким содержанием мукоидных веществ, что совпадает с данными, полученными другими авторами [7]. Простин E_2 , взаимодействуя со специфическими рецепторами плазматических мембран слизеобразующих мукоидных клеток и активируя аденилатциклязную систему, стимулирует биосинтез гликопротеинов — основных компонентов желудочной слизи — и выделение мукоидных гранул в полость желудка, где они вместе с другими компонентами образуют желудочную слизь [13]. АО, как известно, оказывают выраженное стимулирующее действие на синтез простагландинов активацией простагландинсинтетазы [25]. Поэтому потенцирование СОД слизеобразующего эффекта простина E_2 позволяет предположить простагландинопосредованный механизм действия этого АО. Усилению выделения муцинов в просвет желудка при совместном введении гистамина и СОД способствует и увеличение при этом кислотопродукции, поскольку секретлируемая HCl обеспечивает выделение из мукоидных клеток готового слизистого секрета и приводит к повышению содержания мукоидов в желудочном соке за счет вымывания из «слизистого барьера» [12].

Полученные результаты и их обсуждение показали, что объем и состав желудочного секрета могут контролироваться не только нервными и гуморальными факторами, но и мембраноактивными веществами — антиоксидантами, в частности СОД. Не исключено, что примененные нами дозы СОД превышают физиологические, и в этом направ-

лении необходим эффект СОД прикладное значение СОД — орг

EXOGENOUS SOD AND SECRETAR

F. A. Zvershkhan

Experiments on s that superoxide d tion as against h sition of mucins E_2 stimulates exc mucins in secreti cation of excretio mine secretion) b emphasized. Join (as against insul ministration of p spondingly debit effect of SOD and

Medical Institute, Institute of Bioch

1. Аргутинская мы регуляци С. 92—97.
2. Берсимбаев I стамина на а вып. 4.— С. 7
3. Бурлакова Е. сердечно-сосу
4. Ивашкин В.
5. Меерсон Ф. 1986.— Вып. 3
6. Мосин В. И. Ставрополь: I
7. Нейрогумора. М.: Медицина
8. Павлов И. П. собр. соч.— М
9. Полянский Н. разы цикличе мин.— 1983.—
10. Розин Д. Г. кент, 1981.—(
11. Сучкова С. Н. тидов в плаз № 5.— С. 279
12. Таиров М. М. мы регуляци стамина // Вс
13. Таиров М. М. аденилатцикл оболочке жел 1983.—48, вы
14. Шорин Ю. П. эффекта токс № 2.— С. 184
15. Шубникова I 1986.—131 с.
16. Эмануэль Н. журн.— 1984.
17. Cheung W. Y. 1980.—207, N
18. Dhalla N., Pi ction // Basic

лении необходимы дальнейшие исследования, однако потенцирующий эффект СОД в отношении секреции пепсина и муцинов может иметь прикладное значение, если учесть наличие таблетированного препарата СОД — орготеина (фирма «Грюненталь», ФРГ).

EXOGENOUS SUPEROXIDE DISMUTASE AND SECRETORY FUNCTION OF THE STOMACH

F. A. Zvershkanovsky, S. G. Vainshtein, S. A. Simonyan

Experiments on seven mongrel dogs with the Basov-Pavlov gastric fistula have revealed that superoxide dismutase (SOD) has less pronounced stimulating action on acid secretion as against histamine and on pepsin secretion as against insulin. In this case composition of mucins in gastric contents is the highest one after SOD administration. Prostin E₂ stimulates excretion of small quantity of juice, acid, pepsin but with high content of mucins in secretion. Combined administration of histamine and SOD promotes intensification of excretion of all the studied components in gastric contents (as against histamine secretion) but potentiation of pepsin and mucin production should be particularly emphasized. Joint introduction of insulin and SOD does not increase acid excretion (as against insulin secretion) but somewhat increases debit of pepsin and mucins. Administration of prostin E₂ and SOD to dogs raises volume of gastric juice and correspondingly debit of pepsin and mucins. Verapamil, on the whole, inhibits the secretory effect of SOD and euphylline, on the contrary, potentiates its.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Ternopol;
Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of the Armenian SSR, Yerevan

1. Аргутинская С. В., Берсимбаев Р. И., Ершова Л. П. и др. Биохимические механизмы регуляции секреции пепсина в желудке // *Вопр. мед. химии.*— 1982.— 28.— С. 92—97.
2. Берсимбаев Р. И., Аргутинская С. В., Салганик Р. И. Влияние пентагастрина и гистамина на активность аденилатциклазы в желудке крыс // *Биохимия.*— 1972.— 37, вып. 4.— С. 792—796.
3. Бурлакова Е. Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология.*— 1980.— № 8.— С. 48—52.
4. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка.— Л.: Наука, 1981.
5. Меерсон Ф. З. О «цене» адаптации // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 1986.— Вып. 3.— С. 9—19.
6. Мосин В. И. Циклические нуклеотиды, простагландины и патология желудка.— Ставрополь: Кн. изд-во, 1984.— 175 с.
7. Нейрогуморальная регуляция пищеварения / Василенко В. Х., Кочина Е. Н. и др.— М.: Медицина, 1983.— 288 с.
8. Павлов И. П. Лекции о работе главных пищеварительных желез (1897) // *Полн. собр. соч.*— М.: Л., 1951.— Т. 2, № 1.— С. 19—218.
9. Полянский Н. Б., Смирнов Л. Д., Шведова А. А. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами // *Вопр. мед. химии.*— 1983.— 29, № 1.— С. 123—127.
10. Розин Д. Г. Ферментовыделительная деятельность поджелудочной железы.— Ташкент, 1981.— 68 с.
11. Сучкова С. Н. Факторы, влияющие на результаты определения циклических нуклеотидов в плазме крови радиоиммунологическим методом // *Лаб. дело.*— 1986.— № 5.— С. 279—281.
12. Таиров М. М., Берсимбаев Р. И., Аргутинская С. В. и др. Биохимические механизмы регуляции выделения желудочной слизи у крыс: роль простагландина Е₂ и гистамина // *Вопр. мед. химии.*— 1984.— 30, вып. 4.— С. 28—32.
13. Таиров М. М., Берсимбаев Р. И., Аргутинская С. В. и др. Клеточная локализация аденилатциклазы, стимулируемых гистамином и простагландином Е₂, в слизистой оболочке желудка крыс и их роль в регуляции желудочной секреции // *Биохимия.*— 1983.— 48, вып. 6.— С. 1035—1041.
14. Шорин Ю. П., Селяницкая В. Г., Колосова Н. Г. и др. О механизме адаптогенного эффекта токоферола при длительном действии холода // *Физиол. журн.*— 1986.— 32, № 2.— С. 184—187.
15. Шубникова Е. А., Коротко Г. Ф. Секретция желез.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986.— 131 с.
16. Эмануэль Н. М. Антиоксиданты и увеличение продолжительности жизни // *Физиол. журн.*— 1984.— 30, № 1.— С. 1—8.
17. Cheung W. Y. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation // *Science.*— 1980.— 207, N 4426.— P. 19—27.
18. Dhalla N., Pierce G., Panagia V. et al. Calcium movements in relation to heart function // *Basic. Res. Cardiol.*— 1982.— 77, N 2.— P. 117—139.