

УДК 612.33; 612.34

О.Л.Коршак, В.Л.Коцюба, В.К.Рибальченко, А.М.Шамоніна

Фармакологічний аналіз впливу ангіотензину на стимульовану шлункову секрецію

В опытах на собаках с фистулами желудка по Басову, стимуляцией гастриновыми и гистаминовыми рецепторами пентагастрином (6 мкг/кг) и гистамином (0,1 мг/кг) изучали влияние ангиотензина-1 и ангиотензина-2 в дозах 0,01—0,1 мкг/кг на стимулированную желудочную секрецию, продукцию свободной соляной кислоты и общей кислотности. Показано, что изучаемые пептиды угнетают стимулированную пентагастрином желудочную секрецию и продукцию свободной соляной кислоты париетальными glanduloцитами желудка и не влияют на изучаемые показатели секреции при воздействии гистамином. Анализ указанных изменений желудочной секреции, участие стимуляторов и блокаторов холино-, адренорецепторов (калмина — 0,5 мкг/кг; атропина — 0,1 мкг/кг; мезатона — 0,1 мкг/кг; сермиона — 0,2 мкг/кг; обзидана — 0,5 мкг/кг;) и блокатора кальциевого канала нифедипина (0,1 мкг/кг) показал, что угнетающее влияние ангиотензина-1 и ангиотензина-2 на стимулированную желудочную секрецию проявляется через модуляцию холинэргических реакций париетальными glanduloцитами желудка.

Вступ

Проблема вивчення нейрогуморальних механізмів регуляції секреторної функції шлунка при дії біологічно активних речовин пептидної природи є актуальною, але водночас складною для вивчення. Пептиди як нейромодулятори забезпечують міжфункціональні зв'язки в організмі, а як нейротрансмітери регулюють специфічні функції ефекторних клітин [1, 12]. Одним із таких активних регуляторів пептидної природи є ангіотензин, який стимулює функції симпатико-адреналової системи і виділення в кровеносну систему норадреналіну і адреналіну [3, 14], а також через систему ренін—ангіотензин—альдостерон та, можливо, й через ліпідний матрикс [4] змінює функції ефекторних клітин. На клітинному рівні ангіотензин через ангіотензинові рецептори і кальцеві канали [7, 8, 10, 11, 13, 15, 18] призводить до метаболічних змін в ефекторних клітинах [6, 16]. Відомо, що через вторинні месенджери (інозитолтрифосфат, діацилгліцерол, кальцій) ангіотензин за участю регуляторних білків стимулює протеїнкіназу С і змінює функцію клітин [10, 15, 17]. Крім цього ангіотензин прискорює виділення простагландинів і простагландинподібних речовин [6, 13], які пригнічують функцію секреторних клітин, зокрема, секрецію паріетальних glanduloцитів шлунку [5]. Згадані вище механізми регуляції функцій клітин за участю ангіотензину вивчено на міоцитах і гепатоцитах. Вплив даного пептиду на паріетальні glanduloцити шлунку залишається нез'ясованим.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу ангіотензину-1 та ангіотензину-2 на секрецію шлункового соку і продукцію соляної кислоти паріетальними glanduloцитами шлунку у собаки.

Методика

Дослідження впливу ангіотензину-1 і ангіотензину-2 на стимульовану шлункову секрецію у собак проводили в хронічному експерименті з фістулами шлунку за Басовим. Після 16—18-годинного голодування при відсутності кислої шлункової секреції (рН 7,2—7,4) тваринам вводили внутрішньом'язово пептиди (0,05 — 0,1 мг/кг), а через 15 хв — підшкірно пентагастрин (6 мкг/кг) або гістамін (0,1 мг/кг). В інших серіях досліджень окрім введених агоністів шлункової секреції та ангіотензину попередньо вводили парантерально блокатори холінорецепторів (атропін — 0,1 мг/кг), стимулятор (мезатон — 0,1 мг/кг), блокатор адренорецепторів (серміон — 0,2 мг/кг, обзидан — 0,5 мг/кг), блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін — 0,1 мг/кг) та ацетилхолінестерази (калімін — 0,5 мг/кг). В одержаному через фістулу шлунковому соці титриметрично визначали загальну кислотність, вміст вільної соляної кислоти. Шлунковий сік забирали через кожні 15 хв протягом усього стимулюючого впливу гістаміну (90 хв) чи пентагастріну (90 хв). Отримані результати обробляли за допомогою методу варіаційної статистики з використанням критерію t Стюдента.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження наведені в таблиці, з якої видно, що ангіотензин-1 або ангіотензин-2 гальмують стимуляцію пентагастрінової шлункової секреції. Так, ангіотензин-1 пригнічує шлункову секрецію на 24,2 %, загальну

Вплив ангіотензину, блокаторів і стимуляторів холіно-рецепторі пентагастрінову (6 мкг/кг) та гістамінову (0,1 мг/кг) шлункову секрецію ($M \pm m$)

Показник	Умова досліджу							
	Пентагастрин						Гістамін	
	Конт- роль	ангіо- тензин-1	ангіо- тензин-2	Атропін	Калімін		Конт- роль	Ангіо- тензин-2
				ангіо- тензин-2	Ангіо- тензин-1	Ангіо- тензин-2		
Об'єм шлунко- вого соку, мл	96,0± ±10,0 (100)*	70,2± ±8,6	52,8± ±7,9 (55,0)	10,6± ±1,5 (10,6)	153,0± ±16,1 (165)	151,2± ±26,0 (152)	90,0± ±1,4	83,6± ±5,6
Дебіт загальної кислотності, ммоль, 90 хв	12,8± ±1,6 (100)	9,1± ±1,1	6,9± ±1,0 (53,9)	0,52± ±0,9 (4,0)	19,9± ±3,1 (155)	17,8± ±3,1 (133)	13,1± ±0,4	11,3± ±0,4
Дебіт вільної соляної кислоти, ммоль, 90 хв	11,1± ±1,4 (100)	7,8± ±1,1	5,4± ±1,0 (48,6)	0,42± ±0,1 (3,3)	16,4± ±2,7 (149)	15,6± ±2,7 (139)	11,9± ±0,3	10,0± ±0,6

* У дужках результати у відсотках.

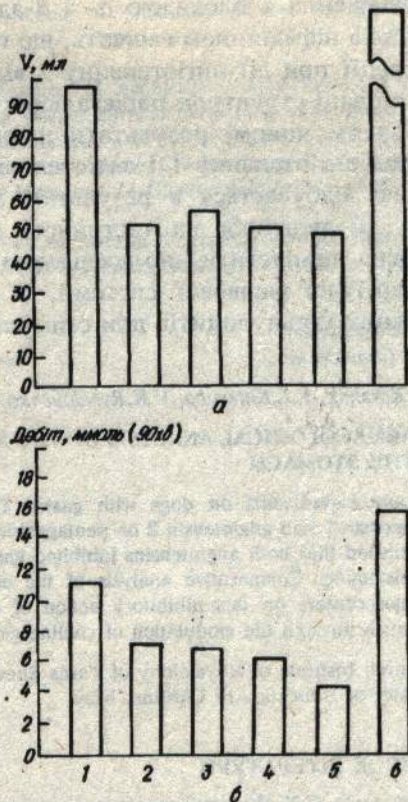
кислотність шлункового соку — на 26,1 % і вміст вільної соляної кислоти — на 29,1 % порівняно з контролем. З динаміки гальмування секреції шлункового соку і продукції кислоти видно, що пригнічення секреції було найбільшим за першу годину дії ангіотензину-1. Гальмівна дія ангіотензину-2, у ланцюгу якого відсутні дві амінокислоти (гістидин і лейцин), на пентагастрінову шлункову секрецію була ще більше виражена.

Порівняно з контролем, об'єм шлункового соку зменшувався майже вдвічі і становив $52,8 \pm 7,9$ мл (гальмування — 46,9 %), дебіт загальної кислотності — $6,9$ ммоль $\pm 1,09$ ммоль дебіт вільної соляної кислоти — $5,4$ ммоль $\pm 1,1$ ммоль (гальмування 48,2 і 51,8 % відповідно). При стимуляції шлункової секреції гістаміном також спостерігалось зменшення секреції шлункового соку і продукції соляної кислоти під впливом ангіотензину-2 (див. таблицю). Зменшення секреції шлункового соку становило 8,2 %, загальної кислотності — 13,8 %, вільної соляної кислоти — 16,0 %. Аналіз динаміки секреції шлункового соку і продукції кислоти при дії ангіотензину-2 на гістамінову шлункову секрецію свідчить про недостовірність різниці в контрольних і дослідних групах ($P > 0,1$).

Для вивчення впливу ангіотензину на стимульовану шлункову секрецію було проведено дослідження з блокадою і стимуляцією холінорецепторів парієтальних glanduloцитів шлунка. У результаті блокади холінорецепторів атропін сульфатом ми отримали потенціацію гальмівної дії пептидів на стимульовану пентагастрином шлункову секрецію, що свідчить про холінергічний вплив пептидів на стимуляцію шлункової секреції (див. таблицю). Для підтвердження цього положення проведено дослідження з використанням каліміну як блокатора ацетилхоліністерази. Калімін усуває гальмівну дію досліджуваних пептидів на пентагастринову шлункову секрецію (див. таблицю).

Так, об'єм шлункового соку збільшувався порівняно з контролем на 52—65 %, дебіт загальної кислотності — на 33—55 %, дебіт вільної соляної кислоти — на 39—49 %. Такий вплив блокади ацетилхоліністерази каліміном підтверджує попередній висновок про холінергічний механізм дії ангіотензину на стимульовану пентагастрином шлункову секрецію.

Враховуючи судиннозвужуючу дію ангіотензину і стимулюючий вплив пептиду на екзосекрецію катехоламінів, ми провели дослід з блокадою цих реакцій за допомогою α - і β -адреноблокаторів. Як видно з малюнка, стимуляція судиннозвужуючої дії і блокада α -адренорецепторів серміоном практично не усуває гальмівної дії пептиду на пентагастринову шлункову секрецію. Блокада β -адренорецепторів обзиданом або кальцієвих каналів ніфедипіном не попереджує гальмівного впливу ангіотензину-2 на пентагастринову шлункову секрецію. Гальмування секреції шлункового соку і продукції вільної соляної кислоти під час блокади β -адренорецепторів обзиданом становило 50,8 % і 46,5 % відповідно, а у випадках попереднього введення ніфедипіну об'єм шлункового соку залишався зменше-



Об'єм соку (а) та кількість вільної соляної кислоти (б) під впливом стимуляції і блокади α - та β -адренорецепторів при дії ангіотензину-2 на пентагастринову шлункову секрецію: 1 — контроль; 2 — введення ангіотензину-2; 3 — введення обзидану; 4 — введення ніфедипіну; 5 — введення мезатону; 6 — введення каліміну.

ним на 42,7 % і дебіт вільної соляної кислоти — на 45,6 % порівняно з такими при дії ангіотензину-2 на пентагастринову шлункову секрецію.

Підсумовуючи результати досліджень впливу ангіотензину-1 і ангіотензину-2 на стимульовану гістаміном і пентагастрином шлункову секрецію, можна вважати, що наведені вище пептиди не змінюють гістамінової шлункової секреції. Стимуляція α -адренорецепторів мезатоном практично не впливала на секрецію вільної соляної кислоти і об'єм шлункового соку. Пригнічення пентагастринової шлункової секреції відбувається внаслідок дії досліджуваних пептидів на ацетилхолінестеразову активність. Про це свідчать результати досліджень з блокадою дії ацетилхолінестерази каліміном і атропіном. У першому випадку калімін попереджує гальмівний вплив ангіотензину-1 і ангіотензину-2 на стимульовану пентагастрином секрецію вільної соляної кислоти паріетальними glanduloцитами шлунку і секрецію шлункового соку. В другому — блокада холінорецепторів атропіном при дії ангіотензину-2 на пентагастринову шлункову секрецію пролонгувала гальмівний вплив пептиду на секреторну функцію шлунка. Можна вважати, що гальмування шлункової секреції при дії ангіотензинів відбувалось при стимуляції пептидів на симпатико-адреналову систему і екзосекрецію катехоламінів, що, як відомо, гальмують не лише секрецію шлункового соку, а й секрецію вільної соляної кислоти [2, 9]. Наші дослідження з блокадою α - і β -адренорецепторів та блокадою кальцієвих каналів ніфедипіном свідчать, що гальмування пентагастринової шлункової секреції при дії ангіотензину-2 відбувається не внаслідок впливу пептиду на згадані структури паріетальних glanduloцитів шлунку.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що гальмівний вплив ангіотензину-1 і ангіотензину-2 на пентагастринову шлункову секрецію відбувається в результаті зміни ацетилхолінестеразної активності при дії пептидів на гастринові рецептори паріетальних glanduloцитів. Можна припустити, що досліджені нами пептиди не є месенджерами пептидергічної нервової системи, а модулюють холінергічні реакції паріетальних glanduloцитів при стимуляції шлункової секреції пентагастрином.

A.L.Korshak, V.L.Kotsyuba, V.K.Rybalchenko, A.M.Shamonina

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE ANGIOTENSIN INFLUENCE ON ACID SECRETION IN THE STOMACH

Chronic experiments on dogs with gastric fistulas were carried out to study the influence of angiotensin 1 and angiotensin 2 on pentagastrin- and histamine-induced gastric acid secretion. It was established that both angiotensins inhibited gastric acid secretion stimulated by pentagastrin but not by histamine. Comparative analysis of the effects of stimulation and inhibition of cholino- and adrenoreceptors on this inhibitory action of angiotensins suggested the mediation of angiotensin influence through the modulation of cholinergic reactions of parietal cells in the stomach.

Research Institute of Rhysiology of Taras Shevchenko University,
Ministry of Education of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. — Л.: Наука, 1986. — 256 с.
2. Коршак А.Л., Косенко А.Ф. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции. — Там же, 1986. — 152 с.
3. Медведева Н.А., Медведев О.С. Гуморальные факторы в регуляции адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы // Физиол. человека и животных. — 1990. — 41. — С. 68—123.

4. Рыбальченко В.К., Островская Г.В., Могилевич Б.Р. и др. Липидный путь взаимодействия пептидов с мембранами клетки // Актуальні проблеми фізіології: Тез. доп. — К.: Либідь, 1992. — С. 15—16.
5. Bertaccini G., Coruzzi G. Regulation of Receptors on Parietal Cell on Acid Secretion // Scand. J. Gastroenterol. — 1988. — 23, № 146. — P. 22—31.
6. Craven P.A., Patterson M.C., DeKubertin F. Role for protein kinase C in modulation of glomerular PGE production by angiotensin II // Biochem. and Biophys. Res. Commun. — 1988. — 152, № 3. — P. 1481—1489.
7. Chubb I.W., Hogson A.J. The processing of neuropeptides: A last-for intracellular acetylcholinesterase // Proc. Intern. Union Physiol. Sci. — Australia, 1983. — P. 129.
8. Duggen K.A., Mendensohn F.O., Levens N.R. Angiotensin receptors and angiotensin converting enzyme in rat intestine // Amer. J. Physiol. — 1989. — 257, № 4, Pt. 1. — P. 275—280.
9. Franklin T.P., Aroedondo H.E., Hernana D.E. Inhibition gastric acid secretion by centrally administered angiotensin II in rat // Gastroenterology. — 1989. — 96, № 5, Pt. 2. — C. 157.
10. Guillon G. Les receptors a la vasopressine, l'ocytocine et l'angiotensine chez les mammiferes // Ann. endocrinol. — 1989. — 50, № 5. — P. 425—433.
11. Hiroshi Sugija, Shunsuke Furujama. The activation of Ca mobilizing receptors in salivary gland // Biomed. Res. — 1989. — 10, № 2. — P. 111—121.
12. Kow L.M., Pfaff D.W. Neuromodulatory action of peptides // Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol. — 1988. — 28. — P. 163—188.
13. Patel J.M., Jarid F.R., Block E.R., Raizada M.K. Angiotensin receptors in pulmonaria arterial and aortic endothelial cell // Amer. J. Physiol. — 1989. — 256, № 5, Pt. 1. — P. 987—993.
14. Rumlars Ch., Majewski H. Beta-adrenoreceptor facilitation of norepinephrine release is not dependent on local angiotensin II formation in the rat isolated kidney // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 1987. — 243, № 3. — P. 1107—1112.
15. Satob Shinje, Itoh Takeo, Kurijama Hiroshi. Actions of angiotensin II and noradrenaline on smooth muscle cell of the canine mesenteric artery // Pflugers Arch. — 1987. — 410, № 1—2. — P. 132—138.
16. Standerman K.A., Pruss R.M. Different patterns of agonist-stimulated increases of 3H-inositolphosphate isomers and cytosolic Ca in bovine adrenal chromaffine cell: comparison of effects of histamine and angiotensin II // J. Neurochem. — 1990. — 54, № 3. — P. 946—952.
17. Schepp W.Z. Calcium, Phospholipase C und Protein kinase C stimulieren die Prostaglandinsecretion isolierter Magenschleimhautzellen des Menschen // Gastroenterologia. — 1987. — 25. Suppl. № 3. — P. 107—111.
18. Vanderkerchove A., Keppens E., De Wulf H. The angiotensin II receptor of rabbit liver: characterization in isolated hepatocytes and effect of GTP // Endocrinology. — 1989. — 123, № 1. — P. 131—136.

Наук.-дослід. ін-т фізіології Київ.
ун-ту ім. Тараса Шевченка М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 03.12.92