

УДК 612.323+612.814

О.Я.Склярів

Секреторна функція шлункових залоз при спільній дії ацетилхоліну, аденозинтрифосфорної кислоти та гістаміну

На собаках с фистулой желудка изучалось совместное действие ацетилхолина (0,5 мг/кг), аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ, 0,5 мг/кг) и гистамина (0,05 мг/кг) на секреторную функцию желудочных желез. Выявлено усиление гидрелатической, кислотопродуцирующей и пепсиновыделительной функций последних при совместном введении ацетилхолина и гистамина. Влияние АТФ на фоне стимуляции секреции гистамином, повышало кислотообразование и пепсиновыделение, однако в меньшей степени, чем воздействие ацетилхолина и гистамина. Одновременное воздействие ацетилхолина, АТФ и гистамина приводило к потенцированию эффектов ацетилхолина и АТФ на объемную скорость секреции и суммарному их действию на выделение пепсина. Сделано заключение, что повышение секреторной активности желудочных желез при одновременном влиянии указанных веществ приводит через посредство плазматических мембранных рецепторов секреторных клеток и связанных с ними вторичных мессенджеров, к запуску ряда внутриклеточных каскадных реакций. Действие АТФ опосредовано через кальциевый механизм. Совместное влияние нейро-гуморальных веществ дает возможность выявить механизмы взаимодействия между ними на рецепторном уровне, а также направленность внутриклеточных реакций, лежащих в основе повышения или торможения функциональной активности.

Вступ

За останні роки отримано дані, які свідчать про те, що з терміналів постгангліонарних нейронів шлунка та кишечника вивільняються різні сполучення нейротрансмітерів, в тому числі ацетилхолін та аденозинтрифосфорна кислота (АТФ). Враховуючи те, що нейро-гуморальна регуляція шлункових залоз здійснюється через «дифузний» синапс, тобто медіаторні та гуморальні речовини потрапляють у міжклітинне середовище й взаємодіють з рецепторами плазматичних мембран секреторних клітин [2, 3, 5].

Метою нашого дослідження було виявлення секреторної функції шлункових залоз при спільній дії ацетилхоліну, АТФ і гістаміну. В дослідженнях, що були проведені раніше на собаках, відзначена активуюча дія АТФ на об'ємну швидкість секреції, виділення соляної кислоти та пепсину, на фоні стимуляції шлункових залоз гістаміном; внутрішньовенне введення АТФ надшесерце не призводило до активації шлункової секреції [1].

Методика

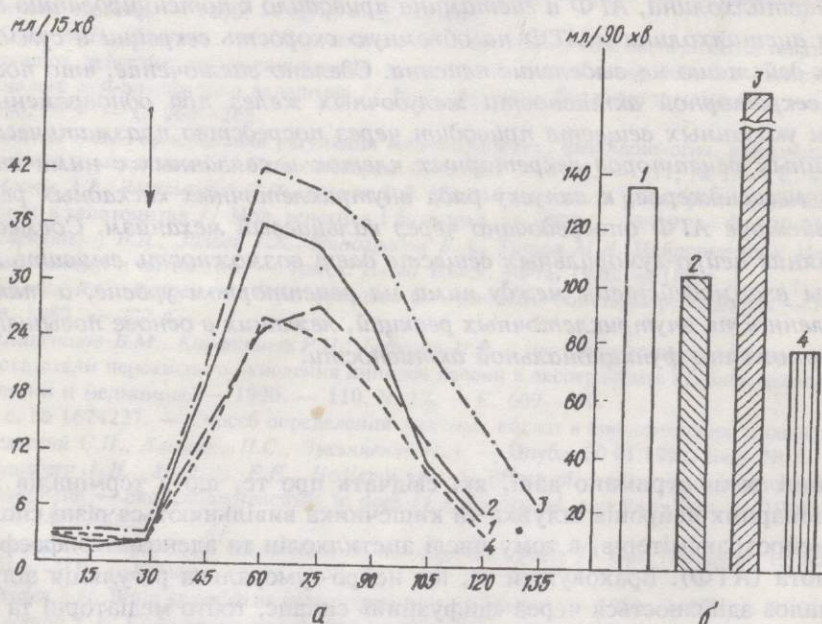
Досліди провадили на 4 собаках із фістурою шлунка. Визначали динаміку шлункового соковиділення, концентрацію та дебіт соляної кислоти (титруванням розчином NaOH 0,1 моль/л з використанням іонетра ЕВ-74), дебіт іонів Н, концентрацію пепсину [4] та електролітів (натрій та калій визначали методом полум'яної фотометрії, Ca^{2+} — застосовуючи набори

© О.Я.СКЛЯРОВ, 1995

фірми «La chema», Чехія). Вивчення ефекту дії медіаторних речовин на секреторну функцію шлункових залоз здійснювали на тлі впливу гістаміну гідрохлориду (0,05 мг/кг). Ацетилхолін хлорид (0,5 мг/кг) та АТФ (натрієва сіль, 0,5 мг/кг) вводили підшкірно спільно з гістаміном. Визначали характер шлункової секреції при спільній дії: 1) ацетилхоліну з гістаміном; 2) АТФ з гістаміном; 3) ацетилхоліну з АТФ і гістаміном. Проводили аналіз кожної 15-хвилинної порції шлункового соку. Отриманий матеріал оброблений статистично з визначенням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Характер шлункової секреції при спільній дії ацетилхоліну з гістаміном
Спільна дія ацетилхоліну з гістаміном (мал.1) призводила, порівняно з впливом гістаміну, до підвищення об'ємної секреції в середньому на 40 % ($P<0,05$), концентрації вільної соляної кислоти — на 15 ммоль/л, дебіту



Мал. 1. Динаміка об'ємної секреції (а) та загальний об'єм соку (б), що виділювався при спільній дії нейро-гуморальних речовин: ацетилхоліну та гістаміну (1), АТФ і гістаміну (2), ацетилхоліну, АТФ і гістаміну (3), гістаміну (4).

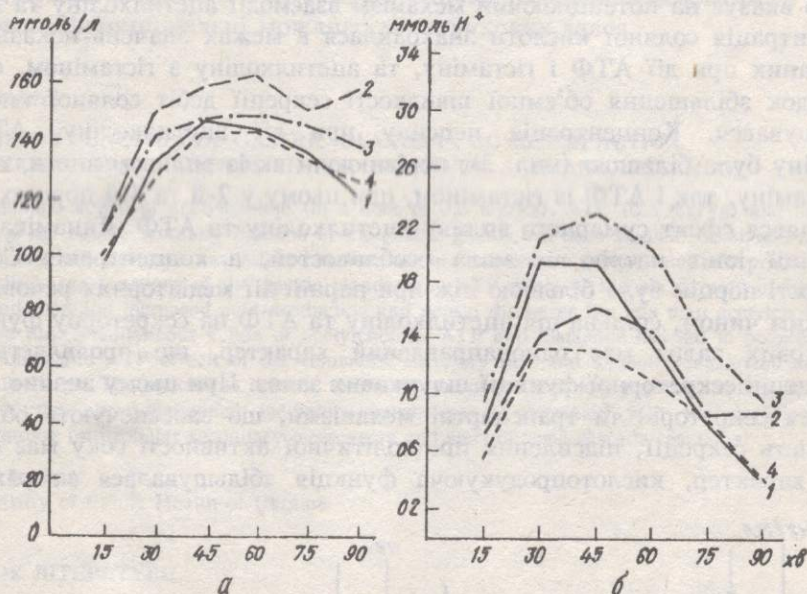
іонів H^+ — на 44—49 % ($P<0,05$). Різко збільшувався дебіт соляної кислоти за перший 15-хвилинний проміжок на 62 % ($P<0,02$), за другий — на 45 % ($P<0,02$), за третій — на 42 % ($P<0,02$), за четвертий — на 20,5 % (мал. 2).

Концентрація пепсину за перший 15-хвилинний проміжок збільшилася на 106 % ($P<0,01$), дебіт — у 3,3 рази; за другий — на 247 % ($P<0,01$), дебіт у 4,8 разів, за третій — на 380 % ($P<0,01$), дебіт — у 8,8 разів.

Концентрація натрію у шлунковому соці збільшилася в середньому на 25 %, дебіт — у 1,5—2 рази ($P<0,05$). Вміст калію істотно не відрізнявся від його динаміки при дії гістаміну. Під час шлункової секреції концентрація калію зменшилася з 12—14 до 5—7 ммоль/л через 1,5 год. У шлунковому соці підвищилася концентрація Ca^{2+} .

Самостійна дія ацетилхоліну призводила до виділення шлункового соку слизистого характеру, в деяких дослідах виявлялася соляна кислота (10—20 ммоль/л). Концентрація пепсину та натрію була високою.

Посилення шлункової секреції при спільній дії ацетилхоліну з гістаміном зумовлено наступними факторами: по-перше, паралельним впливом гістаміну на H_2 -рецептори та ацетилхоліну на М-холінорецептори парієтальних клітин. При цьому домінуюча роль у регуляції парієтальних клітин належить гістаміну, вплив ацетилхоліну — модулюючий. Збільшення функціональної активності цих клітин пов'язане з активацією як системи аденілатциклаза — цАМФ, так і з підвищенням концентрації цитоплазматичного Ca^{2+} з подальшим утворенням і участю в реакціях інозитолтрифосфату та діацилгліцеролу [6]. По-друге, збільшення виділення пепсину пов'язано з домінуючим впливом ацетилхоліну (активацією транспорту та виділенням гранул секрету). Чутливість головних клітин до гістаміну є меншою ніж до ацетилхоліну, хоча на їх плазматичних мембранах також є H_2 -рецептори. По-третє, підвищення об'ємної швидкості секреції зумовлено підсиленням кровотоку у слизовій оболонці шлунка.



Мал. 2. Динаміка концентрації вільної соляної кислоти (а) та її дебіт (б) при введенні нейро-гуморальних речовин. Тут і на мал. 3 позначення такі ж як на мал. 1.

Слід зазначити, що вплив гістаміну та ацетилхоліну на стан мікрогемодинаміки має свої особливості. По-четверте, ацетилхолін і гістамін впливають на гормональні клітини гастроентеропанкреатичної системи, що призводить до виділення у міжклітинний простір слизової оболонки шлунка різних гуморальних речовин (гастрину, бомбезину, серотоніну тощо), які беруть участь у регуляції секреції.

Характер шлункової секреції при спільній дії АТФ з гістаміном

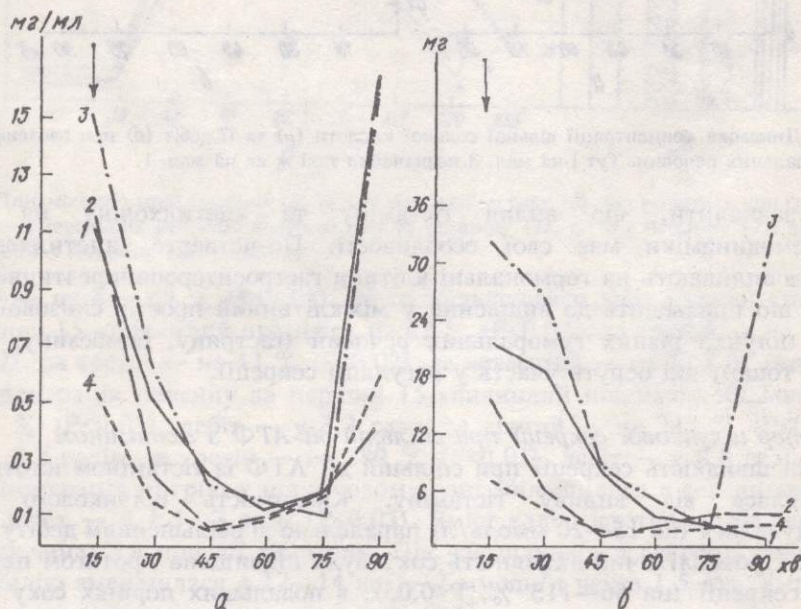
Об'ємна швидкість секреції при спільній дії АТФ із гістаміном істотно не відрізнялася від впливу гістаміну. Кислотність шлункового соку підвищувалася (на 15—20 ммоль/л) паралельно зі збільшенням дебіту іонів водню. Протеолітична активність соку була підвищена протягом перших 30 хв секреції (на 66—113 %, $P < 0,05$), в подальших порціях соку вміст пепсину не відрізнявся від його значень при дії гістаміну. Динаміка концентрації іонів натрію та калію не мала особливостей, а вміст Ca^{2+} збільшився на 25—35 % ($P < 0,05$).

Таким чином, по-перше, дія АТФ на секреторні клітини, що були стимульовані гістаміном, призводить до підсилення кислотопродукуючої функції паріетальних клітин і виділення пепсину. Це, можливо, пов'язано з наявністю на плазматичних мембранах пуринорецепторів. Механізм активації секреторних клітин є кальційзалежним. По-друге, підвищення функціональної активності шлункових залоз спостерігалось протягом перших 30 хв, що свідчить про тривалість дії АТФ. По-третє, АТФ модулює секреторний процес в сторону його посилення на фоні домінуючої дії гістаміну.

Характер шлункової секреції при спільній дії ацетилхоліну з АТФ та гістаміном

Об'ємна швидкість секреції при спільній дії ацетилхоліну, АТФ і гістаміну була значно більшою ніж при впливі ацетилхоліну та гістаміну (див. мал. 1), що вказує на потенціюючий механізм взаємодії ацетилхоліну та АТФ. Концентрація соляної кислоти знаходилася в межах значень показників, отриманих при дії АТФ і гістаміну, та ацетилхоліну з гістаміном, однак внаслідок збільшення об'ємної швидкості секреції дебіт соляної кислоти підвищувався. Концентрація пепсину при дії ацетилхоліну, АТФ і гістаміну була більшою (мал. 3), порівнюючи як із впливом ацетилхоліну та гістаміну, так і АТФ із гістаміном, при цьому у 2-й та 4-й порціях соку проявлявся ефект сумарного впливу ацетилхоліну та АТФ. Динаміка концентрації іонів натрію не мала особливостей, а концентрація Ca^{2+} в більшості порцій була більшою ніж при парній дії медіаторних речовин.

Таким чином, спільна дія ацетилхоліну та АТФ на секреторну функцію шлункових залоз має однонаправлений характер, що проявляється у підвищенні секреторної функції шлункових залоз. При цьому значно активуються секреторні та транспортні механізми, що забезпечують об'ємну швидкість секреції, підсилення протеолітичної активності соку має сумарний характер, кислотопродукуюча функція збільшувалася за рахунок



Мал. 3. Протеолітична активність шлункового соку при спільній дії нейрогуморальних речовин. Зміна концентрації пепсину (а) та дебіт пепсину (б) при спільній дії нейрогуморальних речовин.

дебіту соляної кислоти паріетальних клітин при взаємодії АТФ з гістаміном. Це, можливо, пов'язано з наявністю на плазматичних мембранах пуринорецепторів. Механізм активації секреторних клітин є кальційзалежним. По-друге, підвищення функціональної активності шлункових залоз спостерігалось протягом перших 30 хв, що свідчить про тривалість дії АТФ. По-третє, АТФ модулює секреторний процес в сторону його посилення на фоні домінуючої дії гістаміну.

Таким чином, спільна дія ацетилхоліну та АТФ на секреторну функцію шлункових залоз має однонаправлений характер, що проявляється у підвищенні секреторної функції шлункових залоз. При цьому значно активуються секреторні та транспортні механізми, що забезпечують об'ємну швидкість секреції, підсилення протеолітичної активності соку має сумарний характер, кислотопродукуюча функція збільшувалася за рахунок

A.Ya.Sklyarov

SECRETORY FUNCTION OF ACETYLCHOLINE

The combined action of (0.05 mg/kg) on acetylcholine and pepsin discharge stimulated secretion of histamine did. Similar action of the acetylcholine and pepsin discharge. action of the acetylcholine and pepsin discharge. corresponding intracellular

Medical Institute, Lviv Ministry of Public Health

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гройсман С.А. Активність речовин // Тез. докл. С. 201—202.
2. Климов П.К. Гидергический
3. Ноздрачев А.А. Пептические и пептические 1984. — 70.
4. Тун В.П. Методы // Лаб. дело.
5. Burnstock G. muscle // Brit.
6. Mardh S., Sonnerfeldt A. parietal cells in the stomach // P. 589—598.
7. Pfeiffer A., et al. phosphoinositide 1988. — 254.
8. Stiles G.L. Acetylcholine // Physiol. Sci.

Львів. мед. ін-т М-ва охорони здоров'я

дебіту соляної кислоти. Підвищення функціональної активності секреторних клітин при одночасній дії нейрогуморальних речовин пов'язане з активацією відповідних внутрішньоклітинних каскадних механізмів. Гістамін при взаємодії з H_2 -рецепторами стимулює систему аденілатциклаза — цАМФ з подальшим утворенням протеїнкінази А. Ацетилхолін, зв'язуючись з М-холінорецепторами, збільшує проникливість мембрани до позаклітинного Ca^{2+} та вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} , який ініціює утворення інозитолтрифосфату та діацилгліцеролу з подальшим синтезом протенкінази С [6, 7]. АФТ через взаємодію з пуринорецепторами (P_2) збільшує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію та активує кальмодулінзв'язану протеїнкіназу і в подальшому процесі фосфорилювання [8].

Таким чином, при спільній дії нейрогуморальних речовин функціональна активність секреторних клітин підвищується внаслідок активації каскадних внутрішньоклітинних механізмів. При цьому виявляються домінуючі, модулюючі та сумарні впливи на діяльність клітин, а також приховані функціональні можливості шлункових залоз.

A.Ya.Sklyarov

SECRETORY FUNCTION OF GASTRIC GLANDS IN COMBINED ACTION OF ACETYLCHOLINE, ADENOSINE TRIPHOSPHATIC ACID AND HISTAMINE

The combined action of acetylcholine (in a dose of 0.5 mg/kg), ATP (0.5 mg/kg) and histamine (0.05 mg/kg) on the secretory function of the gastric glands has been studied. Combined action of acetylcholine and histamine has induced an increase in the secretion volume rate, acid producing and pepsin discharge functions of the gastric glands. The ATP effect of the background of histamine-stimulated secretion increased acid production and pepsin discharge but less than acetylcholine and histamine did. Simultaneous action of acetylcholine, ATP and histamine has led to potentiation of acetylcholine and ATP effects of the volumetric secretory rate and to their summarized action on pepsin discharge. The conclusion is made that activation of the secretory processes with simultaneous action of the above-mentioned mediatory substances is associated with the participation of corresponding intracellular secondary messengers and start of some cascade reactions.

Medical Institute,
Lviv Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гройсман С.Д., Коршак А.Л., Красильщиков К.Б. О влиянии АТФ на сократительную активность различных отделов пищеварительного тракта и секреторную функцию желудка // Тез. докл. XIII съезда Всесоюз. физиол. об-ва (Алма-Ата, 1979). — Л.: Наука, 1979. — С. 201—202.
2. Климов П.К. Пуринергические (Р-тип, неадренергические, нехолинергические) или пептидергические нервы // Физиол. журн. СССР. — 1984. — 70, № 5. — С. 641—648.
3. Ноздрачев А.Д. Адренергические, холинергические, серотонинергические, пуринергические и пептидергические нейроны метасимпатической нервной системы // Там же. — 1984. — 70, № 5. — С. 649—658.
4. Тин В.П. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колориметрии // Лаб. дело. — 1976. — № 11. — С. 656—657.
5. Burnstock G., Cocks T., Grove K. Evidence for purinergic innervation of the anococcygeus muscle // Brit. J.Pharmacol. — 1975. — № 64. — P. 13—20.
6. Mardh S., Song Y.-H., Carlson C., Bjorkman T. Mechanisms of stimulation of acid protection in parietal cells isolated from the pig gastric mucosa // Acta physiol. scand. — 1987. — 131. — P. 589—598.
7. Pfeiffer A., Rochlitz H., Herz A., Paumgartner G. Stimulation of acid secretion and phosphoinositol production by rat parietal cell muscarinic M_2 receptors // Amer. J.Physiol. — 1988. — 254. — G. 622—629.
8. Stiles G.L. Adenosine receptors: physiological regulation and biochemical mechanisms // New Physiol. Sciences. — 1991. — 6. — P. 161—165.

Львів. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 11.04.94