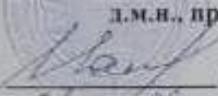


ХАМРОКУЛОВ Ш.Х.

**ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫМИ
РАЗДРАЖИТЕЛЯМИ НА СЕКРЕЦИЮ
ЖЕЛУДОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА
ФОНЕ ГИПЕРФЕРМЕНТЕМИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»
Председатель Экспертного совета
д.м.н., профессор

М.М.Малазимов
«31» 08 2023 г.

Хамрокулов Ш.Х.

ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫМИ РАЗДРАЖИТЕЛЯМИ НА СЕКРЕЦИЮ
ЖЕЛУДОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ФОНЕ ГИПЕРФЕРМЕНТЕМИИ

(Монография)



Андижан-2023 г.

ББК: 52.5+54.132я7

УДК: 612.062+612.084

Составитель:

Хамрокулов д.м.н., заведующий кафедрой патологической
Шарифжон физиологии, Андижанского государственного
Хошимович медицинского института.

Рецензенты:

Кодиров д.м.н., профессор кафедры нормальной
Шокиржон физиологии, Андижанского государственного
Кодирович медицинского института.

Абдуллаева д.м.н., заведующий кафедрой патологической
Муслима физиологии, Бухарского государственного
Ахатовна медицинского института имени Абу Али ибн
Сина.

X18 Воздействия различными раздражителями на секрецию желудочных желез на фоне гиперферментемии: Монография / Хамрокулов Ш.Х. – Андижан: Nashr matbaa uyi, 2023 – 134 с.

ISBN: 978-9910-9859-9-7

Монография утверждена и рекомендована к печати Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института, протокол №61-28/т от 31 августа 2023 года.

**Секретарь Экспертного совета,
к.м.н., доцент Г.Н. Маматхужаева**

Оглавление

Аннотация	4
Предисловие	5
Список сокращений.....	11
Воздействия различными раздражителями секреция желудочных желез на фоне гиперферментемии.	12
Нервно-рефлекторные механизмы.	13
Гормональные механизмы.	18
Парагормональные механизмы.....	28
Роль ферментов пищеварительных желез в регуляции их секреции.....	36
Секреция желудочных желез в условиях гиперферментемии. ..	43
Влияние секрецию натошак.	58
Ферменты пищеварительных желез как модификаторы лейэнкефалина.	68
Изменения действия эффектов лейэнкефалина на фоне гипертрипсиногенемии.....	70
Воздействие лейэнкефалина в условиях панкреатической экзогенной гиперферментемии.	80
Действия лейэнкефалина на фоне эндогенной панкреатической гиперферментами.....	96
Обсуждение полученных результатов (заключение)	103
Литературный указатель.....	122

Аннотация

Ушбу монография-хазм тракти безларининг фаолиятига бағишланган, маълумки хозирги вақтга кўнга ва жумладан ҳаракатланаётган биологик суюқликларга тушган ферментларнинг таъсир этиш механизмлари тулик урганилмаган. Лекин инкретор ферментларни таъсир этиш ҳарактерини, уларнинг диапазонини урганиш муҳим фундаментал аҳамиятга эга. Бугунги кунда маълумки инкретор ферментлар моддалар алмашинувида каталлизаторлик, барьерлик ва хазм безлари фаолияти тугрисида информациялар узатиши ва х.к.з.

Ушбу монографияда автор ферментлар таъсир этишидаги фаолиятини янги қирраларини очиқ беришга ҳаракат қилган.

Ошқозон ичак тракти безлари фаолияти билан боғлиқ касалликларда ферментлар фаолияти билан боғлиқлигини янги аспектларини очиқ берган.

Шундан, ушбу монография терапевт, гастроэнтеролог, патофизиолог, магистр ва клиник ординаторлар учун мулжалланган.

Аннотация

Данная монография посвящена механизмам деятельности ферментов пищеварительных желез. В литературах подробно не изучены судьба инкреторных ферментов в кровь и биологический жидкостей. Вследствии этого изучение данной проблемы имеет не только теоретической значение, но и имеет фундаментальное значение. В настоящее время есть информации об инкреторных ферментов, как катализаторы промежуточного обмена баерной и информатором о деятельности пищеварительных желез.

В данной монографии автор уделили большое внимание протеолитическим ферментам, подробно изучили образованию большого количество физиологически активных пептидов вследствие ограниченного протеолиза. А также, автор подробно изучил и анализировал с научной точки зрения взаимосвязь заболеваний желудочно-кишечного тракта с изменением выделения ферментов.

Данная монография рассчитана для терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, патофизиологов, физиологов, магистров и кл. ординаторов.

Annotation

This monograph is devoted to the mechanisms of activity of enzymes of the digestive glands. The fate of endocrine enzymes in the blood and biological fluids has not been studied in detail in the literature. As a result, the study of this problem is not only of theoretical importance, but also of fundamental importance. Currently, there is information about endocrine enzymes as catalysts for the intermediate exchange of baern and an informant about the activity of the digestive glands.

In this monograph, the author paid great attention to proteolytic enzymes, studied in detail the formation of a large number of physiologically active peptides due to limited proteolysis. And also, the author studied in detail and analyzed from a scientific point of view the relationship of diseases of the gastrointestinal tract with changes in the release of enzymes.

This monograph is intended for therapists, gastroenterologists, infectious disease specialists, pathophysiologists, physiologists, masters and class. residents.

Предисловие

Современные взгляды стимулирующие влияние пепсиногена на секрецию поджелудочной железы, трипсиногена- на секрецию пепсиногена железами желудка и поджелудочной железы еще полностью не раскрыты. В нашей лаборатории показана активность парентерально вводимых фрагментов трипсиногена и пепсиногена. А также исследовано влияние протеаз и протеолитической активности крови на стимулированную различными механизмами секрецию пищеварительных желез. Вопрос о возможности трансформации тормозных влияний регуляторных пептидов на секрецию желудочных желез в условиях равной протеолитической активности крови не исследовано, а между тем такая ситуация реальна при ряде физиологических и патологических состояний.

Пилорический отдел желудка более чувствителен, чем фундальный, к механическим и химическим раздражениям. Среди естественных контактных стимуляторов зоны пилорических желез наиболее эффективны водные экстракты мяса и печени, активное начало которых неизвестно. Из более простых составных частей пищи лучше других изучены два типа чистых химических веществ: аминокислоты и спирты.

Авторами обобщены литературные данные последних лет и предоставлен свой опыт изучения лабораторных характеристик воздействия различными раздражителями секреция желудочных желез на фоне гиперферментемии.

Работа иллюстрирована таблицами, схемами, что способствует лучшему пониманию представленных данных.

Монография представляет высокую теоретическую фундаментальную значимость для терапевтов, врачей общесоматической практики, докторантов, магистров, клинических ординаторов.

Доктор медицинских наук,
профессор В.А.Алейник

Сўз боши

Пепсиногеннинг ошқозон ости бези секрециясига, трипсиногеннинг ошқозон ва ошқозон ости бези безлари томонидан пепсиноген секрециясига рағ'батлантирувчи таъсири ҳақидаги замонавий қарашлар ҳали тўлиқ очиб берилмаган. Лабораторияда трипсиноген ва пепсиногеннинг парентерал юборилганда уларнинг фаоллиги ўрганилган. Шунингдек, протеазалар ва қоннинг протеолитик фаоллигининг турли механизмлар билан қўзғатилган овқат ҳазм қилиш безлари секрециясига таъсири ўрганилган. Лекин, қоннинг барқарор протеолитик фаоллиги шароитида регулятив пептидларнинг меъда безлари секрециясига ингибирловчи таъсирининг ўзгартириш имкониятлари масаласи ўрганилмаган, аммо бу ҳолат бир қатор физиологик ва патологик шароитларда кенг учрайди.

Ошқозоннинг пилорик қисми механик ва кимёвий моддаларга таъсирига, фундал қисмдан кўра кўпроқ сезгир ҳисобланади. Пилорик без зонасининг табиий стимуляторлари орасида энг самарали фаоллиги номаълум бўлган гўшт ва жигарнинг сувли экстрактлари ҳисобланади. Шунингдек озиқ-овқатнинг оддий таркибий қисмларидан икки хил соф кимёвий моддалар энг яхши ўрганилган: аминокислоталар ва спиртлар.

Муаллифлар сўнгги йиллардаги адабиёт маълумотларини умумлаштириб, гиперфферментемия фонида турли таъсирлаш хусусиятига эга моддаларнинг ошқозон безлари секрециясига таъсирининг лаборатория

шароитида ўрганиш орқали ўз тажрибаларини тақдим этдилар.

Ушбу монография жадваллари, диаграммалар билан тасвирланган, бу тақдим этилган ма'лумотларни яхшироқ тушунишга ёрдам беради.

Монография терапевтлар, умумий амалиёт шифокорлари, докторантлар, магистрлар, клиник ординаторлар учун юқори назарий-фундаментал аҳамиятга эга.

Тиббиёт фанлари доктори,
профессор В.А.Алейник

Foreword

Modern views on the stimulating effect of pepsinogen on the secretion of the pancreas, trypsinogen on the secretion of pepsinogen by the glands of the stomach and pancreas have not yet been fully disclosed. In our laboratory, the activity of parenterally administered fragments of trypsinogen and pepsinogen has been shown. And also the influence of proteases and proteolytic activity of blood on the secretion of digestive glands stimulated by various mechanisms was studied. The question of the possibility of transforming the inhibitory effects of regulatory peptides on the secretion of the gastric glands under conditions of equal proteolytic activity of the blood has not been studied, but meanwhile this situation is real in a number of physiological and pathological conditions.

The pyloric part of the stomach is more sensitive than the fundic to mechanical and chemical irritations. Among the natural contact stimulants of the pyloric gland zone, the most effective are aqueous extracts of meat and liver, the active principle of which is unknown. Of the simpler constituents of food, two types of pure chemicals have been best studied: amino acids and alcohols.

The authors summarized the literature data of recent years and provided their experience in studying the laboratory characteristics of the effects of various irritants on the secretion of gastric glands against the background of hyperenzymemia.

The work is illustrated with tables, diagrams, which contributes to a better understanding of the data presented.

The monograph is of high theoretical fundamental importance for therapists, general practitioners, doctoral students, masters, clinical residents.

Doctor of Medical Sciences,
professor V.A.Aleynik

Список сокращений

ЛЭ – лейэнкефалин

АХ – ацетилхолин

GIP – гастрингибирующий пептид

VIP - вазоингибирующий пептид

ХЦК - холицистокинин

АКТГ - адренкортикотропный гормон

НСЛ - соляная кислота

ОПА - общая протеолитическая активность

ХЦКП – холицистокинин панкреазимин

АСТ-аспартатаминотрансфераза

АСА-арильсульфатаза

РП-регуляторный пептиды

ПОЛ-перикисное окисление

ГЛ-глюкоуонидаза

ААП-аминопептидаза

ААП-аланинаминопептидаза

Воздействия различными раздражителями на секрецию желудочных желез на фоне гиперферментемии.

Актуальность проблемы. Показано стимулирующее влияние внутривенно введенного пепсиногена на секрецию поджелудочной железы, трипсиногена - на секрецию пепсиногена железами желудка и поджелудочной железы. Эти влияния осуществляются при непосредственном действии на glanduloциты, а также опосредованно через регуляторные пептиды (например, гастрин -В.Г.Сухотерин). В нашей лаборатории показана физиологическая активность парентерально вводимых фрагментов трипсиногена и пепсиногена.

Осуществляющим реакции ограниченного протеолиза, в ходе которого образуются многие физиологические активные пептиды. Протеазам отводится ключевая роль в процессинге белков каскадов физиологических реакций.

Инкреции пищеварительными железами ферментов и роль последних, циркулирующих в составе крови, изучены недостаточно, несмотря на несомненный теоретический и прикладной интерес данной проблемы. В последнее время показано что инкретированные ферменты выступают в роли катализаторов в межуточном обмене веществ, могут выполнять барьерную роль, передавать информацию о состоянии пищеварительных желез и существенно влиять на их функциональное состояние. Особая роль в этом принадлежит протеолитическим ферментам.

А также исследовано влияние протеаз и протеолитической активности крови на стимулированную различными механизмами секрецию пищеварительных желез. Вопрос о возможности трансформации тормозных влияний регуляторных пептидов на секрецию желудочных желез в условиях равной протеолитической активности крови не исследован, а между тем такая ситуация реальна при ряде физиологических и патологических состояний. Следовательно решение этого вопроса позволит объяснить некоторые механизмы этих регуляторных влияний. Это имеет не только теоретический интерес, но и практическое значение в связи с терапевтической коррекцией желудочной секреции при нарушенной деятельности поджелудочной железы, приводящей к увеличению или уменьшению инкреции ею протеолитических ферментов в кровь. Изучение данного вопроса имеет существенное значение в понимании эффектов системной энзимотерапии.

Нервно-рефлекторные механизмы.

Нервно-рефлекторные механизмы регуляция желудочной секреции чрезвычайно сложна и осуществляется по многим параметрам в "мозговую", желудочную и кишечную фазы, В "мозговую" фазу осуществляются через пищевой центр пусковые влияния. а в желудочную и кишечную -в основном корригирующие. Большая роль в этом отводится гуморальным факторам, а также рефлекторным, осуществляемым через эфферентные тормозные симпатические и парасимпатические механизмы.

Эфферентные импульсы к желудку и двенадцатиперстной кишке идут от коры головного мозга, ретикулярной формации, миндалевидного комплекса, комплекса, лимбической коры, гипоталамуса. Показана роль различных частей гипоталамуса в нервно-гормональной регуляции секреторной деятельности желез. Рефлекторные влияния на железы желудка реализуются посредством блуждающих чревных нервов.

Замыкание рефлекторных дуг регуляции секреции желудочных желез осуществляется также в экстрамуральных и интрамуральных ганглиях автономной нервной системы, в том числе в метасимпатическом отделе.

В нервной регуляции деятельности желудочных желез ведущее место отводится блуждающим нервам, т.к. их холинергические волокна оказывают стимулирующее влияние на все три вида клеток желудочных желез, усиливая продукцию пепсиногена, соляной кислоты и желудочной слизи. Действие ацетилхолина на секреторные клетки желудка может быть непосредственным или опосредованным через гастрин и гистамин.

Стимуляция секреции пепсиногена главными клетками желудочных желез ацетилхолином как медиатором осуществляется через активацию ц-ГМФ., увеличение переноса в клетку ионов кальция, стимуляция Na^+ - K^+ (АТФ-азы, активации мембранной фосфорилазы. Ацетилхолин усиливает секрецию соляной кислоты париетальными клетками через их М-холинорецепторы, которые активируют

мембранную на-К-АТФ-азу, транспорт ионов кальция и повысит содержание внутриклеточного ц-ГМФ.

Значение симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции желудочных желез, по мнению ряда авторов, заключается в тормозном влиянии на секреторный процесс в желудке по мнению других - в стимулирующем ее влиянии ; есть авторы, которые влияние симпатической нервной системы на секреторную функцию желудка не обнаружили.

Воздействие адренергических симпатических нейронов реализуется через α - и β адренорецепторы. Их возбуждение на мембранах париетальных клеток тормозит секрецию соляной кислоты, возбуждение β адренорецепторов главных клеток усиливает секрецию пепсиногена.

В рефлекторной регуляции желудочной секреции большое значение имеют афферентные влияния с дистантных рецепторов: обонятельных, зрительных, слуховых и др., когда пища находится еще вне организма, а также контактно-механо и хеморецепторов полости рта, глотки и пищевода при акте еды и глотании. Слизистая оболочка рта чувствительна только к некоторым химическим раздражениям, особенно при сочетании их с механическими: изолированное механическое раздражение полости рта желудочной секреции не вызывает. Эта фаза изучается в опытах с поддразниванием пищей или ее гипнотическим внушением, мнимым кормлением эзофаготомированных животных и людей с сужением пищевода и фистулами желудка. Появление кислой реакции в желудке на 4,5-10 мин.

Отстает от момента начала еды. Железы, расположенные в области малой кривизны, начинают отделять сок через более короткий скрытый период, чем железы большой кривизны. После кратковременного раздражения секреция длится несколько часов. Она легко затормаживается посторонними внешними и внутренними раздражениями, в частности при эмоциях и боли.

В большинстве наблюдения свидетельствуют о том, что при раздражении прекардиальных рецепторов к железам желудка одновременно с возбуждающей поступает и тормозная импульсация, называемая также "скрытым тормозным актом влияния еды". Ее можно выявить только в искусственных условиях эксперимента.

Слизистая оболочка фундальной области, как рецепторная зона, не чувствительна к химическим стимулам, за исключением алкоголя и гистамина, и реагирует на механическое раздражение: но для получения положительного эффекта на него требуется длительная стимуляция большой поверхности, определенная интенсивность раздражения и высокая возбудимость желез. Подпороговые механические раздражения фундальной области усиливают действие других возбудителей желудочной секреции. Сильные механические раздражения ее тормозят. Совпадая с актом еды, механическое раздражение желудка становится условным сигналом интероцептивного условного рефлекса. Рефлекторная секреция ответ на механическое раздражение дна и желудка существенно не отличается от особенностей выделения сока в

первой фазе (короткий латентный период, легкая тормозимость).

Пилорического отдела желудка более чувствительна, чем фундального, к механическим и химическим раздражениям. Среди естественных контактных стимуляторов зоны пилорических желез наиболее эффективны водные экстракты мяса и печени, активное начало которых неизвестно. Из более простых составных частей пищи лучше других изучены два типа чистых химических веществ: аминокислоты и спирты. Действенность тех и других связано с длиной их цепи и в меньшей мере с другими особенностями химической структуры, в частности позицией аминогруппы. Изотонические растворы NaCl и Na_2CO_3 желудочную секрецию не стимулируют. Эффективной формой механического раздражения привратника, вызывающего секрецию кислоты, является его растяжение.

Стимуляция желудочной секреции в ответ на контактные раздражения слизистой оболочки пилорической зоны сосуществует с местным механизмом, угнетающим образование HCl и включающимся при накоплении в желудке кислого содержимого. При $\text{pH} \approx 2$ уменьшение секреции составляет около 30%; полное торможение наступает при $\text{pH} 1-1,5$. При орошении антрум щелочными растворами, а также после исключения его из естественного контакта с соляной кислотой в результате изоляции или пересадок в 12-перстную и толстую кишку желудочная секреция фундальных желез в ответ на инсулин и мнимое кормление усиливается.

Кишечник является местом возникновения афферентных влияний как стимулирующей, так и в особенности тормозной импульсации к желудку, возникающих при переходе пищевых веществ из желудка в кишечник и в результате раздражения ими хемо-, осмо- и механорецепторов.

Гормональные механизмы.

Гормональная регуляция секреторной деятельности желудка обеспечивается гормональными регуляторными пептидами, аминами и продуктами их метаболизма; биологически активными продуктами гидролиза эндогенных и экзогенных белков; простагландинами. Они действуют дистантно через кровь.

Из гастроинтестинальных гормонов наиболее мощным стимулятором желудочных желез является гастрин, на котором хотелось остановиться подробно в связи с прямым отношением к работе. Большая часть гастрина продуцируется С-клетками антрального отдела желудка, значительно меньше - в кардиальной и фундальной областях и начальном отделе тонкой кишки. Отмечена положительная корреляция между количеством "гастриновых" клеток и концентрацией гастрина в сыворотке и в антральной слизи.

Синтез и высвобождение гастрина из клеток слизистой оболочки антрального отдела находится под контролем блуждающего нерва.

Высвобождение гастрина стимулируется не только центральными нервными механизмами, но и локальным химическим и механическим раздражением слизистой

желудка пищей. К числу стимуляторов высвобождения гастрина, действующих из полости желудка, относятся пептиды и аминокислоты, к приносимым током крови - кальций и эпинефрин.

Ингибиторами высвобождения гастрина являются соматостатин, секретин, GIP, VIP, глюкагон, кальцитонин, атропин и снижение рН до 1,0-1,5 в антральной области.

Ингибирующее влияние низких значений рН связывают с понижением проницаемости антральной слизистой к химическим стимуляторам высвобождения гастрина.

У людей и животных имеется специализированная система белков крови, которые выолняют роль переносчиков гастрина к клеткам-мишеням. Высказывается гипотеза, согласно которой действие макромолекулярного гастрина опосредуется через связывание аутоантител к гастрину и устранение их из кровотока. Длительное введение аналогов гастрина вызывает гиперплазию клеток слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки, поджелудочной железы. Избыток гастрина увеличивает плотность обкладочных клеток на единицу поверхности слизистой оболочки, что послужило основанием признать трофическое влияние гастрина.

Гастрин стимулирует не только выделение железами желудка соляной кислоты, но и ферментов. Одни исследователи указывают на прямое стимулирующее влияние гастрина на главные клетки, другие - на стимуляцию через посредство выделенной соляной кислоты и секретина.

Возможные действия гастрина на обкладочные клетки нельзя считать окончательно решенным. Возможно прямое влияние гастрина на обкладочные клетки и через посредство медиаторов. По мнению К.А.Зуфарова с соавт., местом приложения действия гастрина являются ЕСЛ -клетки, вырабатывающие гистамин. Гастрин стимулирует секрецию HCl, усиливая внутриклеточный транспорт ионов кальция.

Согласно концепции Р.И.Салганика с соавт., развитой Берсинбаевым гастрин сначала действует на α -подобные эндокринные клетки, в которых индуцируются ферменты, ответственные за синтез и выделение гистамина (последний действует на обкладочные клетки). Это требует дополнительного обоснования. Гастрин в большей мере стимулирует кислотовыделение при интактных блуждающих нервах, чем после ваготомии, но усиливается после опланхактомии. Секреция кислоты в ответ на гастрин зависит от вагального и опланхнального тонуса.

В регуляции желудочной секреции принимает участие холецистокинин (ХЦК), вырабатываемой ССК-клетками двенадцатиперстной кишки. Введение ХПК стимулирует выделение соляной кислоты и пепсина.

Показана общность строения фрагментов молекул гастрина и ХЦК. При наличии ХЦК гастрин стимулирует кислотовыделение и ферментовыделительную деятельность желудочных желез. Эффекты ХЦК зависят от дозы гормона. По данным Н.А. Schaidt-Wiloke, G.D. Hawrath, ХЦК у крыс оказывал стимулирующее влияние на кислотовыделение, аналогично влиянию пентагастрина, а усиление выделения

пепсина под его влиянием превышало афффекты пентагастрина в 2 раза. Большие эфффекты в стимуляции кислото- и ферментовыделения под влиянием ХЦК наблюдается у гейденгановских, чем у павловских желудочков. В условиях базальной и стимулированной гистамином секреции ХЦК снижает желудочное ферментовыделение. При совместном действии секретина и ХЦК отмечено значительно большее ингибирование стимулированной гастрином секреции. Торможение солянокислой секреции, стимулированной пентагастрином, эндогенным ХЦК проявляется только при сохраненной парасимпатической иннервации.

В рядь гормонов, ингибирующих солянокислую секрецию, относится секретин, который тормозит деятельность обкладочных клеток, уменьшая продукцию ими соляной кислоты, и усиливает продукцию пепсина. Секретин на фоне стимуляции секреции пентагастрином у ваготомированных лиц усиливал выделение пепсина и тормозил секрецию кислоты. Стимулированная гистамином секреция секретинном не тормозится. Считают, что секретин тормозит только секрецию, стимулированную холинергическими механизмами и гастрином. По данным Hubel, торможение желудочной секреции зависит от доз секретина пентагастрина используемых в качестве стимуляторов секреции. Секретин неконкурентно тормозит базальную и стимулированную соляной кислоты, однако данная трактовка механизма его действия вызывает возражение.

К тормозным гормонам также относятся энтерогастрон и глюкагон. Глюкагон угнетает базальную и стимулированную пентагастрином секрецию, базальное выделение пепсина, но не влияет на секрецию, стимулированную гистамином.

Близость химического строения глюкагона и секретина позволило Grossman высказать предположение о том, что оба гормона действуют на один и тот же рецептор.

При одновременном введении глюкагона и секретина желудочная секреция соляной кислоты полностью прекращалась.

Как показано Л. С. Вассалык, глюкагон контролирует высвобождение гастрина. По данным Beckeretal., глюкагон подавляет высвобождение гастрина после приема пищи как у здоровых так и больных язвенной болезнью; у собак подавляется базальная секреция гастрина.

Тормозят желудочную секрецию также GIP и VIP. По данным Kontureketal., VIP тормозит секрецию соляной кислоты, но увеличивает секрецию пепсина, стимулированную пентагастрином.

Проводятся широкие исследования влияния простагландинов на желудочную секрецию. Показано, что простагландины E₁, E₂ и A₁ тормозят базальную и стимулированную гистамином и пентагастрином секрецию соляной кислоты. Простагландины оказывают модулирующее влияние на синаптические процессы.

К тормозным факторам относятся калликреин кальцитонин. Механизмы их действия изучаются. В регуляции

деятельности желудка определенная роль отводится эндокринным железам.

Из гипоталамуса выделен ряд пептидов, которые в дальнейшем были обнаружены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (соматостатин, нейротензин, пролактин, энкефалин, бомбезин, вещество Р, тиролиберин). Введение этих полипептидов животным вызывает общие реакции организма, изменяет деятельность органов пищеварения. Более полно изучены влияния тракта соматостатина в меньшей степени - нейротензина, для которого показано угнетающее действие на желудочную секрецию.

П.К.Климов с соавт., В.Г.Смагин с соавт. показали, что пептиды гипоталамуса лей-энкефалин, тиреотропин и тиролиберин снижают объем желудочной секреции и дебит соляной кислоты в стимулированной пентагастрином секреции желудка. Пролактин не вызывал достоверных изменений этой секреции или слабо подавлял ее. Введение дофамина сопровождалось увеличением объема желудочного сока и секреции соляной кислоты.

Увеличивалась и продолжительность секреции. Увеличение дозы дофамина в десять раз (10 мкг/ч) вызывало понижение кислотности сока и уменьшение его количества.

Серотонин обладает высокой и равносторонней биологической активностью, так как может проходить через гемато-энцефалический барьер. Однако до настоящего времени механизмы многих эффектов серотонина продолжают оставаться недостаточно изученными, а секре-

торные эффекты, наблюдаемые от введения серотонина, неоднозначны и во многом зависят от вводимых доз.

Показана медиаторная роль серотонина, который высвобождается через ацетилхолин при раздражении блуждающих нервов и стимулирует главные клетки желудочных желез. Взаимодействие между серотонином и блуждающими нервами подтверждается рядом авторов.

Показана возможность стимуляции серотонином адренергических нейронов, в какой-то мере может объяснить торможением кислотовыделения и стимуляцию выделения пепсина.

Серотонин является также мощным стимулятором муцинообразующих клеток желез желудка и двенадцатиперстной кишки.

Отмечена достаточно высокая прямая корреляция между содержанием серотонина и пепсина в желудочном соке. Эта зависимость еще более возрастает при пищевой стимуляции секреции. Между кислотовыделением и содержанием серотонина в желудочном соке такой связи не обнаружено.

В общем эффекте влияния серотонина на организм определенную роль играют освобождаемые им катехоламины и гистамин. И.Н.Пидевич считает, что серотонин может оказывать прямое влияние на α - и β -адренорецепторы.

Одним из мощных естественных стимуляторов желудочной секреции является гистамин, нашедший широкое применение в диагностической практике (гистаминовый тест).

Установлено, что гистамину соответствует два типа рецепторов: H_1, H_2 . Первые определяют стимуляцию гладких мышц кишечника и бронхов; вторые - H_2 рецепторы - осуществляют стимуляцию желудочной секреции. Открыты специфические для каждого типа рецепторов антигистаминные препараты, блокирующие желудочную секрецию. По данным И.А.Литовского, увеличение скорости желудочной секреции и продукции свободной HCl под влиянием гистамина и эуфиллина сочетается с увеличением содержания цАМФ в слизистой оболочке желудка.

Нет единой точки зрения на участие гистамина в стимуляции желудочной секреции. Считают, что гистамин является истинно гуморальным раздражителем, действующим непосредственно на слизистый аппарат. По мнению других авторов - через нервные и гуморальные влияния.

Используя антагонисты гистамина, блокирующие H_2 -рецепторы, М.Ж. Grossman смог показать, что гистамин является конечным хемостимулятором обкладочных клеток; в качестве медиатора при этом выступает цАМФ, который инициирует внутриклеточные биохимические процессы. Однако Л.И.Геллер подчеркивает, что нет убедительных оснований считать гистамин универсальным конечным хемостимулятором обкладочных клеток.

Длительное введение гистамина (11-60 дней) приводит к изменению соотношений между обкладочными и главными клетками желез желудка.

Впервые существование энкефалинов было обнаружено и они были выделены из экстрактов мозговых тканей.

Первоначально было показано, что энкефалины в основном содержатся в нервной системе. В центральной нервной системе энкефалины обнаружены как в телах нейронов, так и в нервных волокнах, где они преимущественно локализуются в синапсосамах.

Энкефалинергические нервные волокна и тела энкефалинергических нейронов в желудке локализуются преимущественно в межмышечном сплетении с наибольшей концентрацией в слое циркулярных мышц привратника. Имеются также сведения, о наличии энкефалинергических волокон в подслизистом сплетении желудка и двенадцати перстной кишки. Значительная энкефалино подобная иммунореактивность обнаружена в нехолинергических и неадренергических волокнах блуждающего нерва.

В течение ряда лет изучаются влияние энкефалинов на желудочную секрецию. В связи с различными методическими подходами получены различные данные: отсутствия эффектов до увеличения базальной секреции желудка на денервированных желудочках Гейденгайну и в опытах со стимуляцией гистамином, а также угнетение желудочной секреции.

Лейэнкефалин угнетает желудочную секрецию на фоне стимуляции ее пентагастрином. В дальнейшем на собаках с фистулой желудка по Басову и на животных с денервированными желудочками по Гейденгайну было подтверждено ингибирующее свойство лейэнкефалина по

отношению к желудочной секреции на фоне стимуляции ее пентагастрином. Также установлено, что лейэнкефалин способствует снижению уровня гастрина.

Дальнейшие исследования влияния лейэнкефалина и его синтетических аналогов на желудочную секрецию показали, что лейэнкефалин помимо ингибирования секреторной функции и выделения H^+ -ионов, также вызывал торможение ферментовыделения при стимуляции желудочной секреции раздражением механорецепторов желудка (резиновым баллончиком), пентагастрином, гистамином и в большей мере при введении 2-дезоксид-Д-глюкозы, а налаксон блокировал вызываемые ингибирующие эффекты. В этих же исследованиях было установлено, что в денервированном желудочке по Гейденгайну при введении лейэнкефалина не отмечалось в достаточной мере выраженного ингибирования желудочной секреции. Авторы делают предположение, что помимо пептидэргических существуют непептидэргические влияния лейэнкефалинов на желудочную секрецию.

Проведенные опыты, на изолированных слизистых оболочках желудка лягушек, с введением лейэнкефалина, метэнкефалина и других аналогов энкефалинов, показали отсутствие ингибирующих влияний их на стимулированную пентагастрином секрецию H^+ -ионов. Некоторые авторы объясняют отсутствие эффекта недостаточной диффузией пептидов к клеткам-мишеням, что маловероятно, т.к. пентагастрин являясь также пентапептидом стимулировал секрецию H^+ -ионов в примененной модели. При предварительном введении налаксона в этих же опытах

секреция не изменилась. Авторами дается заключение, что энкефалины не влияют непосредственно на выделение соляной кислоты изолированной слизистой желудка лягушек, а описанные на собаках эффекты угнетения желудочной секреции связываются с опосредованно дополнительными нейроэндокринными звеньями.

Парагормональные механизмы.

Кинины широко распространены в природе - они найдены у человека, многих млекопитающих, земноводных, моллюсков, насекомых. Наиболее хорошо изучены в настоящее время кинины плазмы крови млекопитающих - брадикинин, каллидин. Брадикинин и родственные ему пептиды образуются в организме на кининогенов под влиянием ряда трипсиноподобных протеиназ.

Примером такой группы физиологически активных пептидов, образовании которых участвуют протеиназы, является кинин. К кининам относятся группа вазоактивных полипептидов, действующих по типу местных или тканевых гормонов. Эти вещества не образуются в специальных железах и не секретируются в кровь - они возникают в тканях или крови из неактивных предшественников под влиянием определенных ферментов.

Парагормональные механизмы регуляции по типу кининов и тетинов распространены в желудочно кишечном тракте и некоторые регуляторные пептиды, вырабатываемые в слизистой желудка и кишечника обладают паракринным действием. Так в желудке и кишечнике D-клетки, продуцирующие соматостатин, имеют многочисленные

длинные отростки, которые тянутся к различным клеткам-эффекторам (включая G-клетки и париетальные клетки дна желудка). Эти отростки достигают 40-50 мкм длину, часто разветвляются, идут вдоль базальной мембраны желудочных желез, оканчиваясь на клетке-эффекторе пуговчатыми утолщениями. Предполагается, что соматостатиновые клетки могут регулировать выброс продуктов из близлежащих клеток, путем выделения соматостатина из отростков.

Согласно концепции Г.И. Чипенса тетины, которые представляют собой олигопептиды, содержащие от 2-3 до 9-11 аминокислотных остатков, также как и кинины, образуются из предшественников (белков или пептидов) вне секретирующих их клеток. Сфера действия тетинов ограничена. Если гормоны действуют на уровне всего организма, кинины на уровне ограниченных участков отдельных тканей, то предполагается, что тетины образуются вблизи рецепторов, на которые они действуют и передают информацию непосредственно в клетку, или через иммуно- и нейросинапс - на одной клетки в другую. Наиболее вероятными местами образования тетинов являются околоклеточное пространство, поверхностные мембраны клеток, расположенными там протеазами (мембранное "пищеварение").

По современным представлениям некоторые регуляторные пептиды могут быть паракринными факторами и нейротрансмиттерами (соматостатин, ВИП, субстанция P), как и некоторые телегормоны являются нейротрансмиттерами (ХЦК, гастрин и др.).

В последнее время показано, что регуляторные пептиды могут транспортироваться к клеткам-мишеням через короткие сосудистые пути, например, так транспортируется гастрин изантральной части вфундальную.

Этот "векторный путь" нам представляется промежуточной формой доставки пептидов к эффекторам между теле- и паракринными формами.

Роль ограниченного протеолиза в образовании регуляторных пептидов и активации зимогенов.

Сформировалось представление о том, что регуляция и координирование функций организма могут осуществляться за счет процессинга полипептидов, когда от достаточно длинных цепочек могут в зависимости от потребностей организма отщепляться фрагменты, обладающие той или иной степенью активности, специфичности и направленности на определенные физиологические функциональные темы, оно предполагается, что регуляция посредством процессинга имеет целый ряд преимуществ перед регуляцией, когда для осуществления конкретной функции синтезируется вполне определенное соединение. Процессинговая регуляция обладает значительно большей степенью гибкости, позволяя в короткие сроки путем активации соответствующих протеаз образовывать в нужном месте требуемые регуляторы уже готового предшественника. Кроме того, в механизме процессинга заложена определенная программа последовательности включения регуляторов. Очень часто регуляторные пептиды при расщеплении не инактивируются, а образуют фрагменты, которые обладают

самостоятой биологической активностью. Процессинговый тип регуляции в наибольшей мере присущ именно пептидным соединениям с их линейной структурой, открывающей широкие возможности для изменения конформации молекулы при отщепления хотя бы одного аминокислотного остатка с любого конца. Кроме того, при таком отщеплении могут значительно меняться другие свойства молекулы, как, например, степень ее гидрофобности, определяющая способность прохождения через клеточные мембраны и гистогематические барьеры и т.д.

Известно, что большинство пептидных гормонов образуется из пептидов-предшественников путем ограниченного протеолиза, кото рый заключается в расщеплении пептидных связей в молекуле-предшественнике под влиянием протеаз и приводит к образованию биологически активных продуктов или изменяет свойства последних. Этот процесс, происходящий внутри клетки, большинством авторов рассматривается как внутриклеточный процессинг, а протеазы - как протеазы процессинга регуляторных пептидов (РП).

В связи с этим ограниченный протеолиз можно рассматривать как универсальную биохимическую реакцию в образовании пептидов. И.П.Ашмарин предполагает, что возникновение пептидов - один из самых древних процессов в эволюции регуляторных систем и возникшие при этом пептиды, вероятно, сохранились почти без имени.

К настоящему времени имеется достаточное количество фактов об участии протеолитических ферментов в процессах образования гормонов и многих биологически активных пептидов из неактивных предшественников наиболее хорошо изученным процессам образования гормона из предшественника является образование белкового гормона инсулина на проинсулин. При действии трипсина на молекулы свиного проинсулина происходит отщепление пептида и свободного аргинина, образующегося в результате протеолиза дезаланин-инсулин обладает нормальной биологической активностью.

Большинство пептидных гормонов, образуется из предшественников под влиянием протеолитических ферментов, наиболее хорошо изучены этапы внутриклеточного процессинга проопиомиланокортина, из которого могут образовываться -липотропин, АКТГ₁₋₃₉, АКТГ₁₋₂₄, АКТГ₁₈₋₃₉, α -, β - и γ -МСГ (меланоцитстимулирующий гормон), β -, γ - и α -эндоморфины, мет-энкефалин, дезтирозильные производные эндорфинов, С-концевой дипептид β -эндморфина и, возможно, другие пептиды. Следует отметить, что образование всех пептидов в данной клетке идет не одновременно не в одном месте, а избирательно в зависимости от набора протеаз.

Таким же образом, происходит активация бычьего проинсулина в присутствии трипсина. Описано участие карбоксипептидазы Н в процессинге проинсулина. В.С. Ильиным И Г.В.Титовой постулируется возможность дей-

ствия инсулина на конформацию ферментного, мембранного и репрессивного белка.

Сходные закономерности в процессинге пептидов-предшественников, которые менее изучены чем АКТГ И МСГ, обнаружены при образовании холецистокинина (ХЦК) и гастрин (Г), тиролиберина (ТРТ), паратиреоидного гормона (ПТГ), глюкагона, ВИП, соматостатина (ССТ) и др.

В организме человека и животных найдено не менее 10 пептидов "гастриновой группы" и 5 пептидов "холецистокининовой группы". Главным представителем гастрин является гектадекопептид (G-17), а для ХЦК-октапептид ХЦК-8), для Г и ХЦК отмечена аналогичная последовательность аминокислот С-терминального тетрапептида.

Отмечается, что большинство пептидов присутствует в организме более чем в одной молекулярной форме. Гетерогенность пептидов зависит от места и путей биосинтеза. Некоторые из них вырабатываются как в желудочно-кишечном тракте, так и в мозгу. Высказывается предположение о роли пептидов и их структурных аналогов как факторов в интеграции деятельности мозга и желудочно-кишечного тракта.

При введении пептидов гастрин и холецистокинин с различным содержанием аминокислотных остатков - в портальную и периферическую вены собак, а также на препаратах печени крыс отмечена утилизация низкомолекулярных форм пептидов и прохождение через печень без изменения высокомолекулярных форм аналогов вымечеречисленных пептидов. Также показано, что низкомолеку-

лярные формы Г и ХЦК и энкефалинов могут являться агонистами или антагонистами при укорочении молекулярной цепи. Таким образом, предполагается различная физиологическая роль пептидов в зависимости от длины их молекул.

Эти примеры показывают, что в результате действия обычной протеиназы в отдельных случаях осуществляется как бы комплексная реакция, приводящая к образованию нескольких биологически активных продуктов, каждый из которых выполняет свою специфическую функцию. Протекание таких реакций в организме, вероятно, имеет важное физиологическое значение.

К наиболее изученным внеклеточным реакциям ограниченного протеолиза относятся процессы активации зимогенов протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта и сыворотки крови. Эти реакции ограниченного протеолиза, происходящие вне клетки, рассматриваются как внеклеточный процессинг.

Вопросы активации зимогенов протеаз желудочно-кишечного тракта и ферментов крови достаточно полно освещены в литературе. В наиболее хорошо изученных процессах активации пепсиногена, химотрипсиногена, проэластазы, прокарибоксипептидазы в преобразовании фермента происходит гидролиз одной пептидной связи на концевом участке молекулы зимогена. Это сопровождается конформационными изменениями белковой молекулы и приводит к достройке активного центра фермента.

Особое положение в системе активации зимогенов занимает трипсин, который осуществляет не только автокаталитическую активацию трипсиногена, но и активирует все зимогены поджелудочной железы – химотрипсиногены А, В, С, прокарбоксипептидазы А и В, а также зимоген фосфолипазы.

Активация трипсиногена происходит автокаталитически под действием трипсина, так и при участии других протеолитических ферментов. Естественным активатором трипсиногена является энтерокиназа, осуществляющая активацию трипсиногена поджелудочного сока при его поступлении в двенадцатиперстную кишку.

В процессе активации бычьего трипсиногена в результате гидролиза одной пептидной связи в молекуле зимогена происходит освобождение N-концевого гексапептида. Было установлено, что этот пептид является антагонистом гастрина, действуя по типу "обратной связи", он подавляет секрецию желудочного сока и поджелудочной железы.

Активация пепсиногена происходит автокаталитически при рН 5. В ходе реакции активации происходит расщепление не менее 7 пептидных связей в молекуле пепсиногена. Кроме пепсина, его ингибитора при активации пепсиногена выделен небелковый компонент, который методом ионообменной хроматографии разделен на фракции основных, кислых и нейтральных пептидов.

Как видно из приведенных данных, пептидные гормоны различаются не только по их локализации, механизму

действия и выполняе мой функции, но и по способу их образования.

Анализ литературы показывает, что одно и тоже вещество по-разному действует на функции различных органов. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о широком спектре действия разных гормонов. Поэтому в настоящее время актуальна задача изучения системы гормонов и их действия в комплексе с активными веществами, обнаруженными в пищеварительном тракте, стремление выяснить их роль в интеграции деятельности органов пищеварительной системы.

Хотя для многих биологически активных веществ известны некоторые пути их преобразований в организме, происхождение многих из них неизвестно и этот вопрос продолжает привлекать пристальное внимание исследователей. Большая работа по изучению пептидов и биологически активных веществ, взаимосвязи между пептидными гормонами проведена в лаборатории П.К.Климова.

Роль ферментов пищеварительных желез в регуляции их секреции.

С целью изучения анаболического влияния гиперферментемий на функции организма было исследовано влияние парентерально вводимых гидролаз на включение меченого (^{35}S) метионина в ткани различных органов. Как показали результаты этих исследований, инъекция пепсиногена в наибольшей мере повышает включение метионина в ткань поджелудочной железы, трипсиноген в наибольшей мере повышало включение метионина в ткань

поджелудочной железы и слизистую желудка, введение амилазы в наибольшей мере повышало включение метионина в слизистую двенадцатиперстной кишки. Те же ферменты, денатурированные теплом, анаболических эффектов не вызывали. Эти исследования позволили заключить, что анаболические эффекты в той или иной мере проявляются на многих органах, вместе с тем отмечена специфичность влияния трипсиногена на железы желудка, пепсиногена - на поджелудочную железу и амилазы тонкую кишку. В связи с отмеченными анаболическими эффектами парентерально вводимых гидролаз для расширения представлений были проведены эксперименты по влиянию пепсиногена на секреторную функцию поджелудочной железы. Дальнейшие исследования на крысах подтвердили повышение включения метионина в поджелудочную железу под влиянием пепсиногена, параллельно с которым отмечалось повышение ферментативной активности гомогената ткани поджелудочной железы.

Помимо участия ферментов пищеварительных желез в реакциях ограниченного протеолиза с образованием физиологически активных веществ и ферментов, отмечено их участие в обмене углеводов и липидов. Так, повышение инкреции панкреатических гидролаз вызывает гипогликемию, возможно, связанную с инсулином, так как при перевязке главного панкреатического протока отмечено увеличение: концентрации инсулина в крови или снижением гормонов - антагонистов инсулина.

В экспериментах на фистульных собаках было показано, что внутривенное введение пепсиногена преимущественно повышает протеолитическую активность поджелудочного сока, как при базальной, стимулированной скармливанием мяса секретинном совместно с холецистокинином-панкреозинином поджелудочной секреции. Эти данные позволили сделать автору заключение о потенцирующем эффекте пепсиногена в условиях стимулированной базальной секреции, а также зависимости эффектов от индивидуальных особенностей секреции поджелудочной железы (преимущественно для протеаз) и от степени стимуляции секреторной активности железы. Отмечено, что в ранние сроки после резекции желудка, т.е. в условиях адаптации поджелудочной железы к гипопепсиногемии при внутривенном введении пепсиногена меняется реактивность поджелудочной железы: проходит через стадии сниженной, искаженной и повышенной реактивности к экзогенному пепсиногену.

Интересен вопрос о влиянии трипсиногена на поджелудочную железу в связи с упомянутым выше анаболическими эффектами, т.к. известно, что реакция поджелудочной железы, атрофические изменения ее, отведение наружу панкреатического секрета, для которых характерна панкреатическая гипоферментемия, вызывают кратковременное или длительное снижение желудочной секреции. Лигирование же панкреатического протока, приводящее к гиперферментемии, особенно в первые дни, вызывает гиперсекреторные расстройства в деятельности

желудка, т.е. панкреатическая гиперферментемия усиливает секреторную, особенно ферментовыделительную деятельность желудка. В острых опытах на собаках было показано, что перевязка протоков поджелудочной железы повышает триптическую активность плазмы крови, что увеличивало секреторную активность желудочных желез.

Установлено, что продукты пептической деградации пепсиногена увеличивают секрецию поджелудочной железы и выделение ею протеаз.

В последующем проведены эксперименты с изучением трипсиногена, инкретируемого поджелудочной железой, на ферментовыделительную деятельность желудочных желез. Так, при его парентеральном введении в хронических и острых опытах на собаках отмечено усиление ферментовыделительной деятельности желудочных желез без изменения протеолитической активности желудочного сока в зависимости от величины рН. Аналогичный результат отмечен в острых опытах сразу же после лигирования панкреатических протоков и вызванного этим повышения уровня трипсиногена в крови. s. Gupta, T.R.G. Rao в опытах на собаках отметили выраженное увеличение секреции соляной кислоты гейденгайновским желудочком после лигирования панкреатического протока.

Из описанных данных можно заключить, что наибольшее усиление кислотовыделения желудочных желез имеет место при условии наибольшей инкреции панкреатических ферментов. Возможен также второй механизм, связанный с выключением секрета поджелудочной

железы из пищеварительного процесса, так как при его недостаточности стимулируется кишечная фаза желудочной секреции.

В опытах на изолированных *in vitro* желудках крыс также наб людали стимуляцию желудочных желеа трипсиногеном. Атропинизированный желудок в ответ на трипсиноген не увеличивал ферментовыделение. Интересно, что желудок крыс, лишенный антральной части, слабее реагировал усилением ферменто- и кислотовыделения при действии на него трипсиногена *in vitro*. Это позволило допустить, что трипсиноген влияет на секреторный аппарат опосредованно череа гастриновый механизм, усиливая высвобождение гастринна G-клетками антрального отдела желудка. Авторы не исключают также возможности стимуляции этих клеток и главных клеток желудочных желез не самим трипсиногеном, а и продуктами его ограниченного протеолиза. Было отмечено что не осаждаемые трихлоруксусной кислотой пептиды, образующиеся при активации трипсиногена, в некоторой мере стимулируют секреторную деятельность изолированного желудка крыс.

Показано, что поджелудочная железа участвует в изменении количества гастринна, связанного с плазменнкми белками. Имеются работы, в которых высказывается мнение, что на поджелудочную железу и железы желудка действует не сам трипсиноген, а отщепляемый от него при активации пептид.

В опытах, проведенных В.Г.Сухотериным *in vitro* на крысах, трипсиноген был подвернут расщеплению

трипсином, выведена в раствор пептидная фракция, которая стимулировала секрецию пепсина железами желудка.

В опытах Л.М.Саидбоевой было показано, что гидролизаты трипсиногена обладают способностью стимулировать желудочную секрецию. Приведенные работы свидетельствуют о том, что стимулирующее влияние трипсиногена связано с его деградацией или утилизацией в ткани желудка при возможном участии в качестве гастринна.

Анализ литературы и в большой мере данных, полученных в нашей лаборатории, свидетельствует не только о регуляторной роли экзосекретируемых, но и инкретируемых ферментов. Под это подведена соответствующая теоретическая база об экскреторном происхождении экзосекреторных процессов, не абсолютной полярности не экструзии секреторного материала из glanduloцитов, воаможности продукции некоторыми на них ферментов и гормонов, общности свойств некоторых гормонов и ферментов, возможность их общего происхождения. И тем не менее, роль инкреции ферментов пищеварительными железами, в том числе значение инкреции панкреатических протеиназ исследована в значительно меньшей мере, чем значение их экзосекреции в полость пищеварительного тракта. Это побудило настоящее исследование как продолжение работ этого плана, выполненных в нашей лаборатории ранее.

Изучение влияния протеолитических гидролаз крови, инкретируемых поджелудочной железой, на секреторную функцию желудка привлекает все большее внимание, в

фундаментальном плане в связи с тем, что при эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой протоков поджелудочной железы, повышалась секреторная активность желудочных желез. В хронических и острых экспериментах на собаках при парентеральном введении трипсиногена отмечено усиление ферментовыделительной деятельности желудочных желез.

Регуляторная роль гидролаз крови в секреции пищеварительных желез изучена недостаточно и требует дополнительных исследований, подтверждающих и расширяющих представление об этом вопросе.

Показано, что атропинизированный желудок в ответ на введение трипсиногена не увеличивает ферментовыделение, а желудок, лишенный антральной части, слабее реагирует усилением ферментов и кислотовыделения. В связи с чем предполагается опосредованное влияние трипсиногена на секрецию желудка посредством усиления высвобождения гастрин G-клетка: антрального отдела. Эти предположения требуют конкретизации на основе экспериментального материала о посреднической роли гастрин в регуляторном влиянии трипсиногена на железы желудка. В связи с чем интересен вопрос о влиянии трипсиногена, эндогенной и экзогенной гиперполиферментемии в условиях стимулирующих влияний гастрин на железы желудка. Это позволило бы получить дополнительные данные о посреднической роли гастрин между протеазами крови и пищеварительными железами. Стояла также задача научить влияние трипсиногена, экзогенной и эндогенной

гиперферментемии на стимулированную пентагастрином и заторможенную лейэнкефалином желудочную секрецию (в условиях гипертрипсиногенемии, эндогенной и экзогенной гиперполиферментений, что является основной поставленной задачей работы). Такие влияния протеолитических ферментов на эффекты пентагастрина и лейэнкефалина мы обозначали как модифицирующие. Ниже приведены результаты опытов, направленных на исследование названных вопросов. Секреция желудочных желез в условиях гиперферментемии. Влияние экзогенной гиперферментемии.

Секреция желудочных желез в условиях гиперферментемии.

По результатам проведенных на 2 собаках (1 серия) хронических как экспериментов стимулированная пентагастрином секреция отличалась большей вариабельностью, чем базальная секреция и секреция при совместном введении пентагастрина и трипсиногена. Отмечались некоторые индивидуальные отличия вариабельности. Так, у собаки В-I отмечалась большая вариабельность по сравнению с собакой В-II.

У собаки В-II при сравнении экспериментов о введением пентагастрина и пентагастрина совместно с трипсиногеном через час после введения трипсиногена отмечалось увеличение выделения протеаз, которое продолжилось до конца эксперимента. У собаки В-II отмечалась обратная реакция в выделении протеаз. Так, через час после введения трипсиногена отмечалось уменьшение выделения протеаз,

которое затем резко увеличивалось, достигая почти исходного уровня.

Если сравнивать усредненные данные по двум собакам (табл. 1), то существенных отличий по относительным показателям не отмечалось. Абсолютные же показатели протеаз в опытах по совместному введению пентагастрина и трипсиногена были выше, чем при пентагастриновой стимуляции и достоверно отличались во 2 и 6 периодах. При сравнении этих экспериментов по базальной секреции, отмечено, что в опытах с введением пентагастрина совместно с трипсиногеном базальное выделение протеаз было ниже по абсолютным и, особенно, по относительным показателям, что, возможно, связано с низким эндогенным базальной фоном в этой группе экспериментов и высоким стимулированным фоном.

По усредненным данным опытов на двух собаках (табл. 1), как по абсолютным, так и по относительным показателям увеличение секреции белка отмечалось во всех периодах совместно введения трипсиногена и пентагастрина по сравнению с пентагастриновой стимуляцией и достоверно отличались в 4 и 6 периодах.

В отличие от выделения протеаз, при сравнении экспериментов с введением пентагастрина и экспериментов с введением пентагастрина совместно с трипсиногеном выделение белка повышалось. У собаки В- I отмечалось через 30 мин. увеличение белка, которое удерживалось в течение 1 часа и далее наблюдалось снижение его до исходного уровня. У

собаки В- II отмечено увеличение секреции белка через час после введения трипсиногена.

Таблица №1. Влияние трипсиногена (700 мкг/кг) на выделение протеаз и белка в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч)

Учитываемые периоды	О П А		Белок	
	Пентагастрин	Пентагастрин+ трипсиноген	Пентагастрин	Пентагастрин+ трипсиноген
1	160,8±20,3	126,5±14,7	207,2±17,4	168,6±14,3
	9,6±1,8	5,9±0,92	7,3±1,6	6,2±1,1
2	1465,3±117,6	2238,66±194,6*	2458,5±195,3	2642,9±216,8
	100	100	100	100
3	1394,1±152,5	1685,4±152,1	3842,6±448,3	4158,4±431,4
	90,8±16,5	72,1±10,6	143,7±16,1	151,9±11,8
4	1504,6±185,3	2106,8±298,3	2922,3±310,5	4732,8±685,4*
	103,3±11,97	88,2±13,4	109,3±7,97	170,5±19,2*
5	1473,7±169,4	2296,8±345,2	2786,2±342,4	3685,7±524,6
	101,6±14,8	99,5±12,64	103,7±12,1	130,4±17,98*
6	1212,4±146,3	1785,3±198,7	1981,2±261,3	2953,6±334,3*
	81,3±9,12	74,8±11,1*	72,0±10,1	104,5±9,66

*Примечание. Здесь и далее: 1 период - одночасовой усредненный показатель базальной секреции; 2 период - одночасовой усредненный показатель стимулированной пентагастрином желудочной секреции (фон); 3-6 - полчасаевые периоды стимуляция секреции пентагастрином; 3 период - введение трипсиногена; * - достоверные отличия показателей секреции при действии пентагастрина и пентагастрина+трипсиноген. Числитель - абсолютные показатели ОПА и белка в ед/30 мин.; знаменатель - показатели в процентах к фону.*

При сравнении базальной секреции (табл. 1), по выделению белка существенных отличий как по относительным, так и абсолютным показателям в опытах с введением пентагастрина и пентагастрина совместно с трипсиногеном не отмечалось.

Выделение свободной соляной кислоты у обеих собак, при совместном введении пентагастрина и

трипсиногественно выше, чем при введении одного пентагастрина.

По данным, усредненных опытов на двух собаках табл.2, в относительных показателях происходило достоверное увеличение дебита свободной НС1 сока в 3, 4, 5 получасовых периодах, которое удерживалось в течение часа, и затем постепенно снималось. Абсолютные показатели дебита свободной НС1 в опытах с совместным введением пентагастрина и трипсиногена были по сравнению с показателями опытов о пентагастриновой стимуляции достоверно выше, как в фоновом периоде, так и в 3, 4, 5 периодах.

У собаки В- I отмечено достоверное увеличение свободной НС1 сока и ее дебита через 60 мин. После введения трипсиногена и это продолжалось в течении 1 часа, секреция уменьшалась к концу экспериментента до уровня секреции при ее пентагастриновой стимуляции. Такая же зависимость динамики, но менее выраженная наблюдалась у собаки В- II – увеличение свободной НС1 и дебита кислоты через 30 мин., но менее выраженное, чем у собаки Б.

Общая кислотность и ее дебит также в опытах на двух собаках были существенно выше при совместном введении пентагастрина с трипсиногеном, чем в экспериментах со стимуляцией секреции одним пентагастрином.

У собаки В- I в опытах с введением пентагастрина совместно трипсиногеном отмечалось достоверное увеличение по отношению к пентагастрину общей кислотности через 30 мин., которое удерживалось в течение 1 часа, затем

уменьшалось к концу эксперимента до уровня секреции при ее пентагастриновой стимуляции. У собаки В-II имелась тенденция увеличения общей кислотности, имеющей динамику такую же как у собаки Б=В- I .

При анализе усредненных относительных показателей (табл.2) видно, что тенденция к увеличению в 3,4,5 периодах с достоверным отличием в 4 периоде отмечено в опытах с введением пентагастрина совместно с трипсиногеном по отношению к экспериментам с пентагастриновой стимуляцией. В абсолютных показателях, как при только пентагастриновой стимуляции, так и после совместного введения его с трипсиногеном, отмечена тенденция к уменьшению дебита общей кислотности с достоверных отличием в фоновых периодах.

Общая кислотность при базальной секреции (табл.2) существенных отличий в относительных показателях не имела при сравнении результатов опытов с пентагастриновой стимуляцией и введением пентагастрина совместно с трипсиногеном. В абсолютных показателях в опытах с введением трипсиногена и пентагастрина она была достоверно ниже.

Связанная кислотность имела тенденцию к повышению обеих собак в опытах с совместным введением пентагастрина с трипсиногеном, по сравнению с экспериментами с введением только пентагастрина.

По обоим животным в относительных показателях имелась тенденция к увеличению дебита связанной кислоты желудочного секрета, которая на 20-30% увеличивалась через

30 мин. и держалась в течение 1 часа в экспериментах с введением трипсиногена совместно с пентагастрином, чем в опытах с введением только пентагастрина. В абсолютных показателях дебит связанной кислоты в опытах с совместным введением трипсиногена и пентагастрина имелись достоверные отличия в фоновых данных и 4-5 периодах, остальные показатели имели тенденцию к увеличению.

Таблица 2. Влияние трипсиногена (700 мкг /кг) на дебит свободной НСІ и общей кислотности в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Свободная кислота		Общая кислота	
	Пентагастрин	Пентагастрин+трипсиноген	Пентагастрин	Пентагастрин+трипсиноген
1	-	-	2,1±0,14	1,5±0,13*
2	12,9±0,98	20,7±2,36*	2,9±0,51	2,7±0,36
	100	100	71,5±5,93	52,3±4,26
3	18,3±1,64	45,4±2,63	100	100
	141,7±20,1	216,0±19,2*	117,2±22,2	11,6±1,8
4	14,4±1,8	45,4±5,7*	163,7±14,7	220,0±31,3
	111,7±15,5	216,0±21,8*	84,8±9,3	100,4±21,6
5	13,0±1,4	30,3±4,7*	118,5±9,42	190,7±19,1*
	100,3±9,1	144,2±15,3	74,2±7,2	71,4±9,6
6	11,8±1,3	16,5±2,4	103,6±7,5	133,6±14,8
	91,5±4,97	78,6±9,8	60,0±6,4	40,9±6,0
			83,8±7,1	75,6±10,7

Примечание: Числитель абсолютные показатели свободной кислоты и общей кислотности в ммоль/30 мин.; знаменатель - показатели в процентах к фону.

У собаки В- I в опытах в введением пентагастрина и трипсиногена по сравнению с экспериментами с введением пентагастрина отмечалось сразу через 30 мин. Увеличение

связанной кислоты, которое продолжалось до конца эксперимента, но достоверно было только через 60 мин.. У собаки В- II в динамике наблюдались такие же изменения, как у собаки В- I , но менее выражены и достоверных отличий увеличения связанной кислотности после введения трипсиногена не отмечалось.

Связанная кислотность базального секрета в опытах с введением трипсиногена совместно с пентагастрином и с введением пентатастрина в абсолютных и относительных показателях существенных отличий не имела.

Объем секреции также был выше в опытах с совместным применением пентагастрина и трипсиногена. У собаки В- I увеличение секреции более выражено, чем у собаки В- II . У собаки В- I через 30 мин. после введения трипсиногена с пентагастрином по отношению к опытам с введением только пентагастрина отмечалось достоверное увеличение объема сока в трех получасовых периодах. У собака В- II увеличение объема сока было менее выражено. Достоверные отличия отмечены только на втором получасовом периоде после введения трипсиногена.

Усредненные показатели по результатам опытов на двух собаках в относительных показателях свидетельствуют об увеличении объема секреции во всех получасовых периодах в опытах с введением трипсиногена по сравнению с экспериментами, в которых вводился только пентагастрин. Достоверные отличия между этими показателями секреции отмечены по 2 и 3 получасовых периодах после введения трипсиногена. Абсолютные показатели этих же опытов после

введения трипсиногена так же имели тенденцию к увеличению во всех получасовых периодах.

Таблица 3. Влияние внутривенного введения трипсиногена (700 мгк/кг) на объем секрети и дебит связанной кислоты в составе желудочного сока при стимуляции его секрети пентагастрином (1 мкг/кг/ч)

Учитываемые периоды	Связанная кислота		Объем сока	
	Пентагастрин	Пентагастрин+трипсиноген	Пентагастрин	Пентагастрин+трипсиноген
1	0,7±0,09	0,8±0,1	1,45±0,19	1,25±0,16
	5,2±1,1	3,9±0,63	4,3±0,56	4,5±0,67
2	14,8±1,2	21,1±1,8*	32,3±2,6	27,8±2,3
	100	100	100	100
3	25,8±2,9	36,1±4,3	46,8±6,3	50,9±7,8
	173,0±17,2	169,7±26,2*	138,4±19,45	175,0±23,2
4	21,2±3,2	34,6±5,0*	33,6±4,8	48,3±6,3
	142,0±15,95	162,6±18,6	94,6±9,64	167,4±16,4*
5	17,2±2,2	28,3±3,7	26,2±4,2	37,2±5,1
	115,3±17,89	133,3±16,3	79,9±8,94	129,9±11,6*
6	10,8±1,3	15,3±1,8	24,3±3,6	26,3±4,2
	72,98±10,2	71,7±10,9	71,1±7,8	88,1±5,9

Примечание: Числитель кислоты в ММОЛЬ/30 мин.- абсолютные показатели связанной кислоты в ммоль/30 мин. и объема сока в мл; знаменитель - показатели в процентах к фону.

Секрети желудочных желез на фоне гиперферментемии.

По результатам хронических экспериментов на 2 собаках (II серия) с введением вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы совместно с пентагастрином и экспериментов с пентагастриновой стимуляцией отмечена однонаправленность эффектов. У собаки В- I через 30 минут после внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы отмечалось достоверное увеличение

выделения протеаз в составе желудочного сока. Оно продолжалось в течении 1 часа и затем уменьшалось до уровня ниже секреции при ее пентагастриновой стимуляции. У собаки В-П также отмечалось увеличение выделения протеаз, но менее выраженное и кривая имела "двугорбый" характер - два подъема (в первом и третьем получасовых периодах).

Таблица 4. Влияние внутривенного введения гомогената поджелудочной железы (700 мкг/кг) на выделение протеаз и белка в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	ОПА		Белок	
	Пентагастрин	Пентагастрин+гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин+гомогенат
1	112,3±14,6	166,5±13,8*	224,6±38,3	206,2±29,6
	7,8±1,2	7,2±0,65	6,8±1,1	5,7±0,86
2	1396±113	2237±194*	3205±276,4	4800±428,7
	100	100	100	100
3	1785±208,7	3897±424,3	3687±386,7	6790±726,5*
	121,2±11,9	170,4±14,6*	111,6±12,8	177,5±17,9
4	1976±236,8	3084±326,3*	3915±456,8	5277±589,5
	136,7±13,0	133,6±8,6*	117,8±11,4	137,5±12,7
5	1684±147,3	3170±392,7*	3539±415,3	4292±456,3
	115,6±7,7	137,7±11,2	106,5±10,1	111,6±6,2
6	1532±184,8	2073±231,5	2588±318,6	3186±357,2
	106,5±5,96	90,2±8,22	76,2±8,4	82,9±6,37

*Примечание. Здесь и далее; 1 период- одночасовой усредненный показатель базальной секреции; 2 период- одночасовой усредненный показатванной пентагастрином желудочной секреции (фон); 3- 6 – получасовые периоды стимуляции секреции пентагастрином; 3 период- введение вытяжки гомогената поджелудочной железы; * - достоверное отличия показателей секреции при действии пентагастрина и пентагастрина+гомогенат. Числитель- абсолютные показатели ОПА и белка в ед/30 мин., знаменатель- показатели в процентах к фону.*

В обзоре литературы отмечено, что трипсиноген стимулирует желудочную секрецию кислоты и особенно ферментов. Как показано в предыдущем фрагменте исследования, стимулирующие эффекты трипсиногена проявляются и при стимуляции желудочной секреции пентагастрином. Известно, что при патологических состояниях, вызывающих гиперферментемию, увеличение концентрации трипсиногена происходит в сочетании с повышением активности других ферментов, инкретируемых ацинарными клетками поджелудочной железы. Это явление в условиях стимуляции желудочной секреции пентагастрином не исследовалось. Поэтому представляло интерес изучить влияние полигиперферментемии на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином. Изучение этого вопроса составило предмет исследования, результаты которого представлены ниже.

При сравнении экспериментальных данных, усредненных по опытам на 2 собаках, желудочная секреция, стимулированная пентагастрином при экзогенной гиперполиферментемии, с таковыми в экспериментах с пентагастриновой стимуляцией, по относительным показателям отмечено увеличение выделения протеаз после введения вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы в 3 и 5 получасовых периодах. Достоверным это увеличение было только в 3 получасовом периоде.

Абсолютные показатели при совместном введении пентагастрина и вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы во всех учитываемых периодах были выше, кроме

последнего 6 периода. Относительные показатели табл 7 базального выделения протеаз в экспериментах до введения гомогената ткани поджелудочной железы не имели существенных отличий. Однако абсолютные показатели достоверно отличались.

По двум животным анализируемые относительные секрции белка (табл. 4) при введении гомогената были показатели выше во всех получасовых периодах по сравнению с таковыми без введения гомогената. Однако достоверными различия были только в третьем получасовом периоде. Абсолютные показатели выделения белка при таком же сравнении в фоновый период достоверно отличались, и после введения вытяжки гомогената имели такую же закономерность. Базальное выделение белка по двум животным (табл.4) экспериментах с введением гомогената и без введения его не имело существенных отличий, как по относительным, так и абсолютным показателям.

Выделение белка в экспериментах с введением вытяжки гомогената ткани поджелудочной секреции у обеих собак был без его введения (в большей мере выраженное у собаки В- II). У собаки В- I через 30 минут после введения гомогената отмечалось некоторое увеличение выделения белка продолжительностью в 1 час, но это не имело достоверных отличий. У собаки В-II выделение белка, как отмечалось, выраженное увеличение и проявлялось сразу после введения гомогената. Этот эффект продолжался до конца эксперимента, имея достоверность в первый получасовой период после введения гомогената.

Дебит свободной соляной кислоты в экспериментах с введением вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы был выше, чем в экспериментах без введения гомогената у обоих животных.

У собаки В-І введение вытяжки гомогената сразу же вызывало увеличение дебита свободной соляной кислоты, которое продолжалось до конца эксперимента. У собаки В-ІІ увеличение дебита свободной соляной кислоты в экспериментах с введением гомогената было еще более выраженным и этот эффект достоверно удерживался от начала введения гомогената до конца эксперимента.

По двум животным относительные, так и абсолютные показатели дебита свободной табл.5 в опытах с введением гомогената были достоверно выше во всех получасовых периодах после его введения, по сравнению с показателями ее без введения гомогената. Абсолютные показатели фоновых периодов имели такую же закономерность.

Дебит общей кислотности в экспериментах с введением очищенного гомогената ткани поджелудочной железы по сравнению с экспериментами без введения гомогената. У обоих животных был увеличен (в большой мере у собаки В-ІІ).

У собаки В-І введение гомогената увеличение дебита по общей кислотности не было существенным и достоверным, но в тенденции к этому продолжалось до конца эксперимента. У собаки В-ІІ дебит по общей кислотности в экспериментах с введением гомогената был увеличен значительно, чем в опытах без введения гомогената и этот

эффект достоверно удерживался от начала введения гомогената до конца эксперимента.

Таблица 5. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы (700 мкг/ кг) на дебит свободной hcl и общей кислотности в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Свободная кислота		Общая кислотность	
	Пентагастрин	Пентагастрин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин+ гомогенат
1	-	-	1,5±0,2	1,8±0,1
			3,2±0,98	3,1±0,42
2	7,6±0,4	11,8±0,7	36,7±2,2	54,3±3,3
	100	100	100	100
3	11,8±1,4	26,5±2,5	51,7±6,4	108,5±9,4
	154,0±16,03	224,8±6,16*	140,8±12,4	198,9±5,75
4	9,8±0,9	18,4±1,6	45,0±4,2	80,0±7,0
	127,1±8,94	153,6±6,57	122,2±8,01	146,6±4,83
5	7,9±0,8	20,2±2,4	36,8±3,1	78,8±6,4
	102,2±8,22	169,4±7,7	100,0±6,68	144,5±5,44
6	7,6±0,6	17,6±1,9	36,3±3,0	67,9±6,2
	98,9±4,11	147,4±11,4	98,7±4,05	124,5±6,37

Примечание: Числитель- абсолютные показатели свободной кислоты и общей кислотности ммоль/30 мин. Знаменатель- показатели в процентах к фону.

У собаки В- I в экспериментах с введением вытяжки гомогената отмечалось некоторое увеличение дебита связанной кислоты, которое не было существенным и достоверным, продолжалось в течение 1 часа после введения гомогената. У собаки В- II дебит связанной кислоты в экспериментах с введением гомогената был более увеличен, конца эксперимента.

По двум животным относительные показатели дебита связанной кислоты (табл. 6) при введении гомогената были

выше во всех получасовых периодах после его введения, но достоверно повышение только в начальном и конечном получасовых периодах. Абсолютные показатели дебита связанной кислоты после введения гомогената были достоверно выше во всех получасовых периодах. Абсолютные и относительные показатели базального дебита связанной кислоты по двум животным (табл. 6) в экспериментах с введением гомогената и без его введения не имели существенных отличий.

По двум животным анализируемые как абсолютные так и относительные показатели (табл.5) были достоверно выше во всех получасовых периодах после его введения гомогената, по сравнению с показателями без его введения. Фоновые периоды в абсолютных показателях достоверно отличались с такой же зависимостью.

Абсолютные и относительные показатели базального дебита общей кислотности по двум животным (табл.5) в экспериментах с введением гомогената и без его введения не имели существенных отличий.

Дебит по связанной кислотности в экспериментах с введением вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы по сравнению с экспериментами без его введения у обоих животных был увеличен (в большей мере выраженный у собаки В- II)

Объем секреции в экспериментах с введением вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы по сравнению с экспериментами без его у обоих животных был увеличен. У собаки В- I в экспериментах с введением очищенного

гомогената отмечалось увеличение объема секреции, которое было достоверным и продолжалось от начала введения гомогената и до конца эксперимента. У собаки В- II показатели объема желудочной секреции в экспериментах с введением гомогената были несколько выше, чем в экспериментах без его введения, но не имели достоверных отличий от объема сока в опытах без введения вытяжки панкреатического гомогената.

Таблица 6. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы(700 мкг/кг) на объем секреции и дебит связанной кислоты при стимуляции секреции пентагастрином 1мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Связанная кислота		Объем сока	
	Пентагастрин	Пентагастрин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин+ гомогенат
1	0,8±0,08	0,9±0,07	1,19±0,14	1,6±0,18
	5,9±0,85	3,9±0,48	4,2±0,64	4,5±0,38
2	14,5±1,1	10,9±8,4	26,8±2,2	34,9±3,1
	100	100	100	100
3	18,9±2,2	43,6±5,2	43,8±5,2	69,1±7,7
	129,6±12,12	184,3±7,9*	156,4±10,89	188,9±5,75
4	17,7±2,1	35,4±3,4	35,7±4,7	53,7±6,8
	121,5±18,6	149,7±7,1	123,2±12,02	151,5±3,08
5	15,7±1,9	30,8±3,6	32,7±3,8	45,5±4,1
	107,7±17,3	130,0±4,73	115,6±10,48	129,1±5,44
6	12,5±1,44	27,1±3,1	24,5±3,1	37,2±3,4
	85,65±7,91	114,5±6,57	82,18±6,24	104,3±3,49

Примечание: Числитель – абсолютные показатели связанной кислоты в моль/30 мин. и объема сока в мл; знаменатель – показатели в процентах к фону.

Средние данные по результатам опытов на двух животных свидетельствует о том, что объем желудочной секреции как по абсолютным, так и по относительным показателям после введения вытяжки гомогената был выше во всех учитываемых получасовых периодах.

Влияние секрецию натошак.

В результате проведенных на 3 собаках хронических экспериментов было установлено, что после перевязки панкреатическоо протока базальная желудочная секреция протеаз у всех трех собак существенно повышалась у собак Г- I и Г- III. У собаки Г- II отмечалась тенденция к увеличению секреции протеаз.

Известно, что моделирование гиперферментемии проводится путем повышения содержания экзогенных и эндогенных ферментов в крови. Влияние экзогенной панкреатической гиперферментемии на желудочную секрецию по результатам наших исследований описано в предыдущих разделах работы. Более интересно исследование влияния эндогенной панкреатической гиперферментемии на желудочную секрецию, так как она является более адекватной моделью гиперферментемии. В наших исследованиях моделирование эндогенной гиперферментемии производилось путем перевязки главного панкреатического протока. Этот способ – наиболее распространенный.

Выделение белка после перевязки панкреатического протока в условиях базальной желудочной секреции достоверно увеличивалось у всех трех животных.

Таблица 7. Влияние эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой главного протока поджелудочной железы, на показатели базальной желудочной секреции (усредненные показатели опытов на трех животных)

Показатели	До перевязки	После перевязки
ОПА (ед/30 мин)	156,0±22,1	303,1±18,4*
Белок (ед/30 мин)	425,1±56,8	1122,1±135,2*
Свободная кислота (моль/ 30 мин)	- 1,8±0,1	- 2,4±0,1
Связанная кислота (моль/ 30 мин)	0,8±0,05	0,9±0,08
Объем сока (мл/ 30 мин.)	1,23±0,01	1,21±0,03

При сравнении суммарных показателей секреции по 3 животным отмечено достоверное увеличение выделения в составе желудочного сока протеаз и белка, дебита свободной и общей кислоты, тенденция к увеличению связанной кислоты, объем желудочного сока существенных изменений не претерпевал.

Влияние гиперферментемии на секрецию, в условиях стимулированную пентагастрином.

При сравнении усредненных абсолютных показателей. Выделения протеаз по трем собакам до и после перевязки панкреатического протока отмечено, что перевязка протока достоверно повышала базальную и стимулированную пентагастрином желудочную секрецию протеаз во всех учитываемых периодах.

Ранее влияние эндогенной гиперферментемии на стимулированную пентагастрином желудочную секрецию, не

изучалось. Результаты, полученные нами по этому вопросу, представлены в данном разделе главы. При сравнительном анализе результатов хронических экспериментов на 3 собаках (III серия) до перевязки панкреатического протока и после перевязки его установлено, что у всех 3 собак показатели стимулированной пентагастрином секреции желудком протеаз после перевязки панкреатического протока повышались. У собаки Г- I выделение протеаз после перевязки панкреатического протока были выше во всех получасовых периодах. У собаки Г- II выделение протеаз после перевязки панкреатического протока были выше, чем до перевязки, но эффект увеличения был менее выраженным, чем у собаки Г- I. У собаки Г- III секреция протеаз после перевязки были выше, чем до перевязки во всех получасовых периодах.

По относительным показателям также после стимуляции пентагастрином отмечалось увеличение выделения протеаз с достоверным отличием в 3,5,6 периодах.

Выделение белка у всех 3 животных имело тенденцию к увеличению, в отдельные получасовые периоды эффект увеличению, выделения белка у собаки Г- III был более выраженным.

Усредненные абсолютные показатели по результатам опытов на 3 собаках свидетельствуют о достоверном увеличении выделения белка во всех учитываемых получасовых периодах после перевязки протока с достоверным отличием в 4 периоде.

Дебит свободной кислоты после перевязки панкреатического протока только у собак Г- II существенных отличий в показателях секреции кислоты и после перевязки панкреатического протока не было.

Таблица 8. Влияние перевязки главного панкреатического протока на выделение протеаз и белка в составе желудочного сока при стимуляции секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	ОПА		Белок	
	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки
1	162,8±17,8	312,5±27,9	528,1±59,3	1293,8±112,7
	10,3±1,5	7,6±0,96	8,7±1,36	6,1±1,3
2	1567,3±131,7	4024,4±364,5	5856,4±510,4	25564,6±1989,4
	100	100	100	100
3	1735,9±192,1	7928,5±892,6	7693,1±978,5	34167,9±4288,7
	109,6±12,44	195,7±20,18	125,4±12,4	134,1±15,94
4	1846,1±235,6	6325,7±610,3	6724,6±581,9	35382,8±3826,5
	115,7±10,45	155,7±13,85	109,5±6,75	138,7±12,85
5	1588,3±181,4	5346,9±608,9	6181,2±792,7	22654,2±2856,2
	100,3±10,8	132,2±12,44	99,8±8,86	88,9±6,63
6	1384,2±122,2	4943,1±573,8	4235,7±510,6	21728,2±2467,9
	87,03±7,35	123,8±14,74	67,1±7,3	85,13±7,74

Примечание. Здесь и далее: 1 период- одночасовой усредненный показатель базальной секреции; 2 период- одночасовой усредненный показатель стимулированной пентагастрином желудочной секреции(фон) ;3-6- получасовые периоды стимуляции пентагастрином; 3 период- введение вытяжки гомогената поджелудочной железы; * достоверные отличия показателей секреции при действии пентагастрина и пентагастрина- гомогенат. Числитель – абсолютные показатели ОПА и белка в ед/30 мин.; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Усредненные по трем собакам абсолютные показатели стимулированной пентагастрином секреции свободной соляной кислоты, были достоверно выше во всех периодах эксперимента после перевязки панкреатического протока. Относительные показатели имели тенденцию к

повышению после перевязки протока с достоверным отличием в 3 получасовом периоде.

Дебит общей кислотности после перевязки панкреатического протока только у собак Г- I и Г- II имел более высокие показатели. У собаки Г- II показатели до перевязки были несколько ниже, чем после нее.

Усредненные абсолютные показатели дебита общей кислотности по 3 животным во всех учитываемых периодах были выше после перевязки панкреатического протока и достоверно отличались в 3-6 периодах. Относительные показатели после перевязки протока и стимуляции секреции пентагастрином имели тенденцию к повышению.

Таблица 9. Влияние перевязки главного панкреатического протока на дебит свободной и общей кислотности в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Свободная кислота		Общая кислотность	
	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки
1	-	-	2,2±0,2	2,7±0,2
			4,3±0,82	3,2±4,8
2	15,2±1,1	38,5±2,8	51,6±4,8	67,1±5,2
	100	100	100	100
3	19,1±2,7	66,1±7,1	75,1±8,7	13,9±11,6
	125,2±14,6	170,93±13,63	145,1±10,6	160,2±12,8
4	17,0±1,8	55,1±6,9	59,5±5,2	118,2±10,5
	111,5±11,3	142,4±14,67	115,03±6,83	136,47±12,81
5	14,9±1,8	43,2±4,9	50,7±5,8	92,1±9,8
	98,03±6,59	111,67±7,89	98,11±5,47	106,3±8,33
6	14,6±1,3	36,2±4,1	45,8±5,1	81,6±9,2
	95,9±6,75	93,87±6,83	88,55±5,17	94,27±8,82

Примечание: Числитель – абсолютные показатели свободной кислоты и общей кислотности в ммоль-30 мин.; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Дебит связанной кислоты после перевязки панкреатического протока только у собаки Г-Ш имел более высокие показатели. У собаки Г- I анализируемые показатели существенных отличий не имели, а у собаки Г- II они до перевязки были несколько ниже, чем после перевязки.

Таблица 10. Влияние перевязки главного панкреатического протока на дебит связанной кислоты и объем желудочного соковыделения при стимуляции его пентагастрином (1 мкг/кг/ ч).

Учитываемые периоды	Связанная кислота		Объем сока	
	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки
1	0,9±0,09	1,1±0,1	1,37±0,16	1,22±0,14
	6,3±1,1	4,3±0,58	5,4±0,42	4,7±0,57
2	14,2±1,2	26,1±2,1	25,4±3,1	26,4±2,8
	100	100	100	100
3	20,9±2,9	40,3±5,6	36,9±4,9	41,6±5,5
	146,8±12,6	153,6±13,03	141,6±8,51	152,13±9,9
4	12,2±1,5	33,1±4,2	30,2±3,8	36,2±5,2
	135,3±13,5	126,2±10,87	111,8±15,54	130,4±13,8
5	15,9±1,9	26,6±3,6	27,8±3,4	28,3±3,9
	111,4±12,97	101,3±5,66	103,5±9,6	101,5±7,22
6	11,3±1,7	23,1±3,3	21,2±2,8	25,8±3,2
	79,45±8,0	87,8±7,0	74,3±4,91	91,67±6,55

Примечание: Числитель – абсолютные показатели связанной кислоты в ммоль/30 мин. И объема сока в мл.; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Усредненные абсолютные показатели дебита связанной кислоты по 3 собакам в экспериментах после перевязки панкреатического протока и стимуляции желудочной секреции пентагастрином достоверно отличались во всех получасовых периодах. Относительные же показатели до и после перевязки панкреатического протока существенных отличий не имели.

Объем сока до и после перевязки панкреатического протока у всех трех животных существенных отличий не имел как у каждого животного, так и по усредненным показателям по трем животным.

Заключение по главе.

В теоретическом плане полученные данные можно рассматривать как расширение представлений о регуляции желудочной секреции. Так, в хронических и острых экспериментах на собаках было пока усиление ферментовыделительной деятельности желудочных желез под влиянием трипсиногена. Атропинизированный желудок в ответ на трипсиноген не увеличивал желудочное ферментовыделение. Желудок крыс, лишенный антральной части, слабее реагировал усилением ферменто- и кислотовыделения при действии на него трипсиногена. Это позволило допустить опосредованное влияние трипсиногена через гастриновые механизмы на желудочные железы. В связи с этим интересен вопрос о влиянии трипсиногена на стимулированную гастрином желудочную секрецию, изучение которого позволит расширить представления о регуляторной роли гастрина в его влиянии на желудочную секрецию в условиях панкреатической гиперферментемии.

Полученный экспериментальный материал, результаты которого приведены в настоящей главе, имеет, как нам представляется, теоретический и прикладной интерес. Так, известно, что при патологии поджелудочной железы часто наблюдаются неоднозначные нарушения секреторной деятельности желудка. Показано, что резекция

поджелудочной железы, атрофические изменения ее, для которых характерна панкреатическая гипоферментемия, кратковременное или длительное снижение желудочной секреции. Лигирование же панкреатического протока, при котором отмечается гиперферментемия особенно в первые дни, вызывает гиперсекреторные расстройства в деятельности желудка, т.е. панкреатическая гиперферментемия вызывает усиление секреторной в том числе ферментовыделительной деятельности желудка. Наш материал показывает, что гиперферментемии, которыми сопровождается патология поджелудочной железы могут быть одной из причин изменения секреторной деятельности желудка.

Наш материал свидетельствует о потенцирующем влиянии экзогенного вводимого внутривенно трипсиногена, на стимулированную пентагастрином желудочную секрецию. Это проявилось в увеличении выделения с соком белка, дебита соляной кислоты, объем желудочного сока.

Более значительные эффекты потенциации желудочной секреции отмечены при экзогенной гиперполиферментемии, вызванной внутривенным введением вытяжки гомогената ткани поджелудочной железы. После его введения отмечалось увеличение объема желудочного сока, выделения в его составе протеаз, белка, дебита соляной кислоты.

После перевязки панкреатического протока в результате вызванной этим эндогенной гиперполиферментемии увеличивалась базальная секреция желудочными железами протеаз, белка, дебита соляной кислоты.

Эндогенная гиперферментемия, также потенцировала стимулированную пентагастрином желудочную секрецию. При этом увеличивалась секреция протеаз, остальные показатели секреции до и после перевязки панкреатического протока существенно не изменялись, хотя в отдельные получасовые периоды отмечалось увеличение выделения белка и дебита свободной соляной кислоты.

Из полученных и представленных в этой главе результатов экспериментов можно заключить, что усиливающие влияния эндогенной гиперполиферментемии в большей мере выражены на базальную желудочную секрецию, чем на стимулированную гастрином. Потенцирующие эффекты экзогенных гиперполиферментемий более выражены, чем вызванные внутривенным введением трипсиногена гипертрипсино генемии.

Из этого можно заключить, что не только трипсиноген, но и другие компоненты панкреатического гомогената обладают потенцирующим влиянием на секреторную активность желудочных желез. В роли их могут выступать также химотрипсиноген, продукты их ограниченного протеолиза, не исключено - и амилаза, так как они имеют свойство тормозить эндосекрецию поджелудочной железы, о чем сообщено в обзоре литературы.

Механизм описанных эффектов требует специальных исследований, но уже на уровне представленных материалов можно допустить, что инкретируемые и циркулирующие в крови протеазы обладают регуляторным эффектом усиления стимулированной гастрином секреции желудочных желез.

Не исключено, что данный стимулирующий эффект реализуется посредством двух механизмов. Может увеличиваться высвобождение эндогенного гастринина. В пользу этого свидетельствуют данные литературы и представленные выше данные о выраженном усилении базальной секреции желудочных желез в условиях гиперферментемии. Вторым механизмом может быть потенциация эффекта гастринина, когда повышается реактивность периферических механизмов и желез желудка к экзогенному (и эндогенному) гастрину (к примененному нами пентагастрину), это можно рассматривать как проявление модификации эффекта гастринина панкреатическими протеиназами. Данный эффект может быть обусловлен суммацией эффектов гастринина с подобным ему по свойствам пептидом в составе вводимых панкреатических препаратов и/или образования их в результате ограниченного протеолиза, осуществляемого введенными панкреатическими протеазами. Не всегда выраженное усиление секреторных эффектов гастринина может найти объяснение в том, что они были близки к максималимальными, следовательно, их дальнейшее усиление практически не возможно. Данные вопросы должны стать предметом дальнейших специальных исследований.

Вскрытое явление усиления гастрининовой секреции желудка является одним из неизвестных ранее механизмов компенсации пищеварения при секреторной недостаточности поджелудочной железы не в результате кишечной мальдигестии и мальабсорбции, а на более ранней

стадии реализации регуляторных свойств панкреатической гиперферментемии. Ее возникновение, как показано нами при анализе литературы, выступает в роли ингибитора секреторной активности поджелудочной железы и имеет, видимо, защитное значение ("гематогландулярный контур саморегуляции панкреатической секреции" - Г.Ф. Коротько). Панкреатическая гиперферментемия, прежде всего - гипертрипсинемия, выступает не только в роли ингибитора панкреатической секреции, но и сигнала усиления секреции желудочных желез. При этом увеличиваются объем секреции и выделение в составе сока соляной кислоты и пепсиногенов.

Ферменты пищеварительных желез как модификаторы лейэнкефалина.

В объяснении этого эффекта можно предположить два механизма. Один за счет суммирования возбуждающих регуляторным влияний регуляторных пептидов и других биологически активных соединений крови в их воздействиях на железы и продуценты стимуляторов секреции. Другой – за счет ослабления тормозных влияний регуляторных пептидов или других соединений крови, в результате чего увеличивался эффект возбуждающего влияния.

В предыдущей главе нами было показано, что экзогенные гипертрипсиногенемия, гиперполиферментемия и эндогенная гиперполиферментемия потенцируют возбуждающие влияния гастрин как стимулятора секреторной деятельности желудочных желез.

Такая возможность эффектов протеиназ как стимуляторов секреции не исследовалась. Между тем показана, что при интрадуоденальном введении панкреатических протеиназ секреция поджелудочной железы снижается путем уменьшения стимулирующих влияний на железу М-холинергических и пептидергических механизмов, а также усиления токсических β -адренергических воздействий на железу и двенадцатиперстную кишку как продуцент регуляторных пептидов.

Эффекты влияния лейэнкефалина на желудочную секрецию в течение ряда лет изучаются с использованием различных методических подходов. Показано, что лейэнкефалин угнетает стимулированную пентагастрином желудочную секрецию. На собаках с фистулой желудка по Басову и животных с денервированными желудочками по Гайденгайну было подтверждено ингибирующее свойство лейэнкефалина по отношению к желудочной секреции при стимуляции ее пентагастрином. Также установлено, что лейэнкефалин снижает уровень гастрин в крови. Однако изучение тормозного влияния лейэнкефалина на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином, в условиях различной протеолитической активности крови ранее не производилось.

Поэтому для нас большой интерес представляло изучить влияние экзогенной гиперполиферментемии и эндогенной гиперполиферментемии в условиях тормозных влияний лейэнкефалина и сопоставить тормозные и возбуждающие влияния. Это составляло основную задачу проводимого нами

исследования. Данный вопрос интересен тем, что отмечено сходство локализации пептидов типа энкефалинов – эндорфинов и типа гастрин – холецистокинина они обнаруживаются в одних и тех же клетках желудочно-кишечного тракта, встречаются в волокнах блуждающего нерва и некоторых его ядрах, присутствуют в задних рогах спинного мозга. Допускается, что некоторые пептиды семьи гастрин- холецистокинина могут взаимодействовать с опиатными рецепторами.

Изучение этого вопроса позволило бы расширить представление с регуляторной роли протеолитических гидролаз крови и возможной роли гастрин и лейэнкефалина в опосредованности этих эффектов. а также расширить представления о регуляторном влиянии гастрин и лейэнкефалина на желудочную секрецию. И, наконец, с большим основанием утверждать предполагаемую роль панкреатических протеаз как модификаторов не только стимулирующих, но и тормозных влияний регуляторных пептидов на секреторную активность желудочных желез.

Изменения действия эффектов лейэнкефалина на фоне гипертрипсиногенемии.

При сравнительном анализе результатов экспериментов с введением лейэнкефалина при стимуляции желудочной секреции пентагастрином и экспериментов, когда лейэнкефалин вводился на фоне пентагастриновой стимуляции желудочной секреции, но и в условиях гипертрипсиногенемии, получены следующие данные. У собаки Б- I введение лейэнкефалина в условиях

гипертрипсиногемии вызывало некоторые увеличение секреции протеаз. Более выраженные эффекты увеличения выделения протеаз при введении лейэнкефалина в условиях гипертрипсиногемии отмечались и у собаки Б- II. Это происходило на протяжении всего времени наблюдения после внутривенного введения трипсиногена. Наибольшая выраженность этих эффектов к концу эксперимента.

Результаты проведенных на 2 собаках хронических экспериментов показали, что у собаки Б- I при введении лейэнкефалина происходит достоверное уменьшение (в 2 раза) выделения протеаз в составе желудочного сока, секреция которого стимулировалась гастрином. В дальнейшем происходил подъем секреции и он был выше, чем в экспериментах с введением только пентагастрина. У собаки Б- II в период введения лейэнкефалина также отмечалось достоверное уменьшение более чем в 2 раза выделения протеаз в составе желудочного сока по сравнению с его секрецией при стимуляции ее пентагастрином и без введения лейэнкефалина.

Сравнивая усредненные данные опытов по абсолютным и относительным показателям на двух животных табл 14, можно констатировать достоверное снижение выделения протеаз в момент введения лейэнкефалина на протяжении одного часа (3,4 периоды) с последующей тенденцией подъема на 6 периоде. При сравнении усредненных абсолютных и относительных показателей экспериментов с введением лейэнкефалина и пентагастрина отмечается

тенденция к повышению выделения протеаз на протяжении всего срока после введения трипсиногена.

Усредненные данные экспериментов по относительным показателям на двух животных с введением лейэнкефалина при стимуляции желудочной секреции пентагастрином и экспериментов только пентагастриновой стимуляции, свидетельствуют о достоверном снижении выделения белка после введения лейэнкефалина на 3.4.5 периодах с последующим небольшим подъемом этих показателей. Абсолютные показатели в опытах с введением лейэнкенфалина были ниже во всех учитываемых периодах.

Выделение белка у собаки Б- I в период введения лейэнкефалина достоверно уменьшалось более чем в 2 раза с последующим подъемом к концу эксперимента под влиянием трипсиногена больше, чем при продолжающейся стимуляции секреции только пентагастрином.

У собаки Б- II получены аналогичные результаты.

Если сравнивать эксперименты с введением лейэнкефалина в условиях гипертрипсиногемии в абсолютных показателях отмечается увеличение во всех учитываемых периодах, в относительных показателях только после введения трипсиногена с достоверным отличием в 3 и 6 периодах.

Дебит свободной соляной кислоты у собаки Б- I в составе желудочного секрета в период введения лейэнкефалина имел тенденцию к уменьшению. У собаки Б- II лейэнкефалин вызывал достоверное уменьшение дебита свободной соляной кислоты с последующим подъемом этих показателей к концу

наблюдения. тенденцию к уменьшению. У собаки Б-П лейэнкефалин вызывал достоверное уменьшение дебита свободной соляной кислоты с последующим подъемом этих показателей к концу наблюдения.

Таблица 11. Влияние внутривенного введения трипсиногена (700/мкг/кг) выделение протеаз в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	ОПА			Белок		
	Пентагастрин	Пентагастрин+ лейэнкефалин	Пентагастрин+ Лейэнкефалин+ трипсиноген	Пентагастрин	Пентагастрин+ лейэнкефалин	Пентагастрин+ Лейэнкефалин+ трипсиноген
1	103,8±13,5	82,0±11,3	83,4±9,7	191,1±22,4	123,8±15,2*	290,8±42,7*
	5,8±0,81	3,7±0,53	3,6±0,41	4,6±0,58	4,2±0,62	5,1±0,37
2	1711±234,5	2242±296,7	2370±328,6	4105±506,8	2921±424,5	5365±617,3*
	100	100	100	100	100	100
3	1794±318,5	875,3±115,0*	1126±182,3	6412±716,3	1695±234,6	5019±549,2
	98,5±18,4	37,88±6,24*	45,12±6,68	155,2±14,7	*	93,2±5,75*
4	2128±286,3	1105±160,3*	1393±256,8	5355±623,5	57,4±7,29*	3672±417,5*
	116,1±7,9	44,38±6,63	57,05±11,92	129,6±15,1	1427±210,7	68,2±6,47
5	2209±266,3	2097±298,8	22,34±723,2	4879±559,1	*	5406±593,2*
	120,4±11,7	89,5±11,9	92,9±24,66	118,1±12,8	48,3±7,8*	100,4±9,55
6	1640±205,2	2088±314,5	2585±567,8	3438±438,5	2334±286,4	7307±815,4*
	97,6±8,76	89,8±12,2	110,6±23,01	83,2±7,4	*	135,7±12,3**
					79,0±7,81*	
					2609±348,5	
					88,3±10,27	

Примечание. Здесь и далее: 1 период – одночасовой усредненный показатель базальной секреции; 2 период- одночасовой усредненный показатель стимулированной пентагастрином желудочной секреции (фон) ; 3-6 получасовые периоды стимуляции пентагастрином; 3 период введение вытяжки гомогената поджелудочной железы; * - достоверные отличия показателей секреции при действии пентагастрина и пентагастрина+ гомогенат. Числитель – абсолютные показатели ОПА и белка в ед/30 мин.; знаменатель-показатели в процентах к фону.

У обеих собак в условиях гипертрипсиногенемии просматривалась тенденция к уменьшению тормозного эффекта лейэнкефалина.

При сравнении усредненных данных экспериментов по двум животным (табл. 12) с введение лейэнкефалина при стимуляции желудочной секреции пентагастрином и экспериментов только с пентагастриновой стимуляцией можно отметить по относительным показателям достоверное уменьшение дебита свободной кислоты в период введения лейэнкефалина с последующим подъемом в конце наблюдения. В аналогичных опытах в условиях гипертрипсиногенемии отмечается достоверное повышение дебита свободной кислоты в момент введения лейэнкефалина.

В абсолютных показателях отмечалось понижение дебита свободной НС1 в опытах с введением лейэнкефалина, как в фоновых периодах, так и после введения лейэнкефалина. В условиях гипертрипсиногенемии отмечается повышение дебита свободной НС1 как в фоновом периоде, так и после введения трипсиногена.

Дебит общей кислотности у собак Б- I и Б- II под влиянием лейэнкефалина уменьшалось.

В условиях гипертрипсиногенемии у собаки Б- I отмечается достоверное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина. Такой же результат, но с менее выраженным эффектом был и у собаки Б- II.

Усредненные данные в относительных показателях по двум животным (табл. 12) подтвердили снижение под

влиянием лейэнкефалина дебита общей кислотности в составе желудочного сока и уменьшение этого тормозного эффекта в условиях вызванной гипертрипсиногемии. В этих же опытах после введения лейэнкефалина по абсолютным показателям отмечалось уменьшение общей кислотности как в фоновом периоде, так и после его введения. В опытах с введением трипсиногена отмечалось увеличение показателей как в фоновом периоде, так и после его введения.

В условиях гипертрипсиногемии при введении лейэнкефалина у собаки Б- I отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит связанной кислотности. У собаки Б- II в условиях гипертрипсиногемии и без нее существенных различий дебита связанной кислотности не отмечалось, хотя к концу эксперимента и имелось некоторое повышение дебита связанной кислотности в условиях гипертрипсиногемии.

Дебит связанной кислоты у собаки Б- I в составе желудочного сока, секреция которого стимулировалась пентагастрином в период введения лейэнкефалина значительно уменьшался. Такая же закономерность отмечалась у собаки Б- II.

Усредненные данные по двум животным (табл.13) показывают, что дебит связанной кислоты как по абсолютным, так и по относительным показателям в составе желудочного сока, стимулированного пентагастрином, после введения лейэнкефалина достоверно уменьшается.

В условиях гипертрипсиногемии при введении лейэнкефалина и стимуляции пентагастрином желудочной

секреции (табл. 13) в относительных показателях отмечается уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина. В абсолютных показателях наблюдается увеличение показателей как в фоновом периоде, так и в периодах гипертрипсиногенемии.

Таблица 12. Влияние внутривенного введения трипсиногена 700 мкг кг на дебит свободной кислоты и общей кислотности в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином 1 мкг кг ч и внутривенного введения лейэнкефалина 30 мкг кг ч.

Учитываемые периоды	Свободная кислота			Общая кислотность		
	Пентагастрин	Пентагастрин+ лейэнкефалин	Пентагастрин+ Лейэнкефалин+ Трипсиноген	Пентагастрин	Пентагастрин+ лейэнкефалин	Пентагастрин+ Лейэнкефалин+ Трипсиноген
1	-	-	-	2,3±0,3	1,7±0,2	1,5±0,2
				2,1±0,29	3,8±0,51	0,92±0,07
2	18,7±1,9	8,5±1,0	67,5±7,1*	103,4±11,	43,0±4,7	157,6±15,
	100	100	100	3	100	2*
3	30,7±32,	6,0±0,7*	61,8±6,9	100	34,1±4,5*	100
	6	65,80±4,9	91,4±5,55*	187,8±22,	78,9±10,5*	141,4±14,
4	164,2±1	3*	*	3	32,7±4,2*	9
	8,6	6,9±0,9*	63,1±7,2*	181,2±19,	75,6±9,16*	89,2±3,8
5	23,0±2,8	75,45±5,1*	93,4±6,57*	23	35,5±4,7*	143,8±14,
	123,0±1	10,1±1,2*	*	143,4±16,	82,1±8,59*	7*
6	4,8	109,0±9,3	67,1±7,4*	0	48,2±6,1*	90,7±5,34
	20,7±2,6	9	99,3±6,26	138,3±13,	111,5±11,	159,6±1,7*
	110,6±1	11,1±1,6	82,6±8,7*	1	87	100,7±5,3
	2,2	119,8±8,4	122,2±9,3	119,0±12,		198,0±11,
	15,8±1,9	7	5	9		5
	84,5±7,1			114,8±9,6		124,9±7,6
	6			102,0±12,		
				3		
				98,4±7,68		

Примечание числитель- абсолютные показатели свободной кислоты и общей кислотности в моль /л/30 мин.; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Объем желудочной секреции, стимулированной пентагастрином, у собаки Б- I в момент введения лейэнкефалина уменьшался и в последующем увеличивался. Такая же закономерность отмечалась у собаки Б- II.

Вызванная гипертрипсиногемии на эффект введения лейэнкефалина у собаки Б- I существенно не повлияла на объем желудочного сока. У собаки Б- II в условиях гипертрипсиногемии введение лейэнкефалина вызывало несколько меньшей эффект уменьшения объема секреции.

Таблица 13. Влияние внутривенного введения трипсиногена (700/мкг/кг/) на дебит связанной кислоты и выделение желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином 1 мкг кг ч и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Связанная кислотность			Объем сока		
	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + Лейэнкефалин+ трипсиноген	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + Лейэнкефалин+ трипсиноген
1	0,9±0,2	0,8±0,1	0,7±0,1	2,25±0,31	1,43±0,2*	1,19±0,14
	2,8±0,38	3,5±0,52	1,2±0,16*	2,8±0,41	4,4±0,62	2,4±0,35
2	32,5±3,9	19,9±2,5	60,1±6,1*	48,2±4,3	26,89±3,1*	70,3±7,6*
	100	100	100	100	100	100
3	53,2±5,9	14,4±1,6*	51,3±5,9*	77,6±10,6	24,4±2,8*	58,8±6,3*
	162,8±14,2	68,95±10,4*	84,94±8,73	155,2±18,4	84,31±4,03*	81,4±3,39
4	49,4±5,3	13,7±1,5*	49,4±5,2*	50,5±7,3	21,0±2,9*	59,5±6,2*
	151,2±18,2	65,94±5,1*	81,88±6,16	101,0±11,9	72,59±4,21*	82,4±2,57
5	41,8±4,7	21,2±2,3*	56,6±5,6*	45,9±6,2	30,1±3,7	75,3±8,3*
	127,8±16,5	101,7±8,41	93,7±6,08	91,8±12,3	104,6±7,06	104,2±2,56
6	25,8±3,1	21,3±2,4	74,2±8,0*	41,6±6,8	31,06±3,9	90,06±9,2*
	78,9±13,3	102,4±11,97	112,9±9,76	83,2±11,7	107,3±6,85	124,7±5,95

При сравнении усредненных данных (табл. 13) опытов с введением пентагастрином и лейэнкефалина в абсолютных показателях во всех учитываемых периодах отмечалось уменьшение объема сока, в относительных - только после введения лейэнкефалина. В условиях гипертрипсиногенемии отмечались более высокие показатели как в фоновом периоде, так и после введения трипсиногена, в относительных показателях существенных отличий не наблюдалось.

С целью выяснения роли трипсиногена в модификации лейэнкефалинового влияния на железы и поджелудочную железу нами проведены хронические эксперименты (VIII серия) на крысах, разделенных на 5 групп, которым в течение 14 дней двукратно внутрибрюшинно вводили: первой группе - физиологический раствор, второй - лейэнкефалин (30 мкг/кг), третьей - лейэнкефалин (120 мкг/кг), четвертой - трипсиноген (300 мкг/кг) и пятой - трипсиноген (300 мкг/кг) совместно с лейэнкефалином (30 мкг/кг).

Полученные результаты экспериментов (табл. 14) характеризуются большой вариабельностью учтенных параметров. У групп животных, которым вводился лейэнкефалин в дозе 30 мкг/кг отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению активности амилазы и липазы в крови, активности протеаз в составе гомогената ткани поджелудочной железы, чем у группы животных, которым вводили лейэнкефалин в дозе 120 мкг/кг.

При сравнении эффектов группы крыс, которым вводили трипсиноген (300 мкг/кг) совместно с лейэнкефалином (30 мкг/кг) и группы животных, которым вводили только лейэнкефалин (30 мкг/кг), можно отметить более высокие показатели при совместном введении трипсиногена и лейэнкефалина, что позволяет констатировать уменьшение ингибирующего влияния лейэнкефалина под воздействием трипсиногена. С другой стороны, энкефалин уменьшал стимулирующее влияние трипсиногена на синтез протеаз в железах желудка и уменьшал амилолитическую активность крови.

Таблица 14. Изменение активности гидролаз в крови гомогенатах слизистой желудка и ткани поджелудочной железы при совместном и отдельном введении лейэнкефалина и трипсиногена (в процентах к показателям при введении физиологического раствора)

Вид воздействия	Кровь		Гомолог. Сл. желудка	Гомогенат ткани поджелудочной железы		
	Амилаза	Липаза		ОПА	Амилаза	Липаза
Физиол.р-р (контроль)	100,0 ±10,4	100,0 ±5,5	100,0 ±15,1	100,0 ±15,0	100,0 ±24,0	100,0 ±10,0
Лейэнкефалин (30 мкг/кг)	71,0 ±1,4	60,0 ±5,6	74,8 ±16,0	69,4 ±16,0	71,5 ±8,3	78,1 ±27,0
Лейэнкефалин	97,0 ±18,3	96,0 ±5,8	71,4 ±14,9	48,6 ±5,9*	74,0 ±12,0	90,0 ±16,0

(120 мкг/кг)						
Трип- синоген (300 мкг/кг)	121,0 ±10,9	114,0 ±9,1	177,0 ±18,0*	107,0 ±39,0	97,6 ±14,0	109,0 ±13,0
Трип- синоген+ лейэн- кефалин	87,2 ±18,2	119,0 5,3±**	143,0 ±14,0**	75,0 ±29,0	123,0 ±19,5**	101,0 ±4,4

*достоверно отличающиеся величины от таковых при введении физиологического раствора

** достоверно отличающиеся величины от таковых при введении лейэнкефалина (30мкг/кг)

ОПА- общие протеолитическая активность.

В группе крыс, которым вводили трипсиноген (300 мкг/кг) отмечалась тенденция к увеличению ферментных показателей крови и достоверно выраженное увеличение активности протеаз в составе гомогената ткани поджелудочной железы достаточно выраженных изменений не отмечалось.

Воздействие лейэнкефалина в условиях панкреатической экзогенной гиперферментемии.

По результатам V серии экспериментов выделение протеаз в составе желудочного сока, стимулированного пентагастрином, у собаки А-II в момент введения лейэнкефалина уменьшалось и в последующем в увеличилось по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. Такая же закономерность отмечалась у собаки А-III.

В условиях экзогенной гиперферментемии (250 мкг/кг гомогената) при введении лейэнкефалина и стимуляции желудочной секреции пентагастрином у собаки А-II

отмечается уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение протеаз в составе желудочного сока по сравнению с экспериментами, без экзогенной гиперферментемии. У собаки А-III отмечалась такая же, но более выраженная закономерность уменьшения тормозного влияния лейэнкефалина.

Изучение тормозного влияния лейэнкефалина в условиях панкреатической гиперферментемии составило задачу V и VI серий экспериментов. В V серии проведено 30 хронических экспериментов на 2 собаках, с целью изучения модификации влияния лейэнкефалина на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином, в условиях гиперферментемии, вызванной введением вытяжки гомогената поджелудочной железы (250 мкг/кг по активности кристаллического трипсина). В VI серии проведено 45 хронических экспериментов на трех собаках, где научалась модифицирующее влияние лейэнкефалина на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином, в условиях гиперполиферментемии, вызванной внутривенным введением 700 мкг / кг вытяжки гомогената.

Усредненные данные, как абсолютные, так относительные, по двум животным (табл. 15) показывают, что выделение протеаз в составе желудочного сока, стимулированного пентагастрином, в момент введения лейэнкефалина достоверно уменьшается по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. В этих же экспериментах по

абсолютным показателям отмечалось достоверное увеличение базальной секреции.

В данных, усредненных по двум животным (табл. 15), в условиях гиперферментемии (250 мкг/кг гомогената) с введением лейэнкефалина и стимуляцией желудочной секреции пентагастрином отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина по сравнению с экспериментами, без гиперферментемии, в большей мере по относительным показателям и в меньшей - по абсолютным. В этих же экспериментах отмечалось достоверное увеличение базального выделения протеаз.

Выделение белка в составе желудочного сока у собаки А-11 в момент введения лейэнкефалина уменьшалось и в последующем увеличивалось по сравнению с экспериментами, в которых проводилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. Такая же закономерность отмечалась у собаки А-Ш.

В условиях экзогенной гиперферментемии (250 мкг/кг гомогената) при введении лейэнкефалина и стимуляции желудочной секреции пентагастрином у собаки А-П отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение белка в составе желудочного сока по сравнению с экспериментами, в которых производилось введение лейэнкефалина.

у собаки А-Ш в условиях экзогенной гиперферментемии (200 МКГ/КГ гомогената) не отмечалось уменьшения тормозного влияния лейэнкефалина.

Усредненные данные, как абсолютные, так и относительные, по двум животным (табл. 15) показывают, что выделение белка в составе желудочного сока в момент введения лейэнкефалина достоверно уменьшалась по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином.

Таблица 15. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы (250/мкг/кг) на выделение протеаз в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч)

Учитываемые периоды	ОПА			Белок		
	Пентагастрин	Пентагастрин+ лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат
1	48,9±5,7	29,3±3,2*	41,42±4,0*	26,9±3,1	25,03±2,8	33,57±3,7
	3,45±0,36	3,12±0,42	4,27±0,65	4,73±0,59	3,78±0,45	3,47±0,46
2	1538,5±167,8	1623,9±182,0	1057,1±736,6	495,2±67,1	683,9±77,4	931,1±112,3
	100	100	100	100	100	100
3	1794,3±198,5	529,2±82,4*	1065,1±146,4*	753,3±93,2	362,1±59,8*	630,9±93,6*
	124,3±10,3	33,7±7,3*	109,86±18,8*	137,4±16,2	52,8±7,57*	63,7±3,49
4	1898,3±276,2	613,9±82,8*	468,6±68,3	681,4±91,5	295,5±46,5*	638,8±78,0*
	131,5±15,6	39,1±6,1*	48,31±6,16	124,3±13,3	43,1±8,0*	64,5±4,2**
5	1186,6±136,0	1275,0±156,6	893,5±113,5	611,3±86,1	501,26±79,3	994,3±126,5*
	82,2±13,2	81,2±11,3	86,55±11,4	111,5±12,5	73,1±7,6*	100,4±14,9
6	994,6±138,2	1292,1±167,9	817,4±97,8	524,7±72,0	549,9±81,7	1021,1±136,9
	68,9±8,1	79,1±10,4	84,27±4,8	95,7±10,1	80,2±10,3	103,1±12,7

Примечание. Здесь и далее: 1 период – одночасовой усредненный показатель базальной секреции, 2 период – одночасовой усредненный показатель стимулированной пентагастрином желудочной секреции (фон) 3-6 – получасовые периоды стимуляции пентагастрином, 3 период- введение вытяжки гомогената поджелудочной железы, * - достоверные отличия показателей секреции при действии пентагастрина и пентагастрин+гомогенат. Числитель – абсолютные показатели ОПА и белка в ед/30 мин., знаменатель-показатели в процентах к фон.

В условиях экзогенной гиперферментемии и введении лейэнкефалина абсолютные показатели во всех учитываемых

периодах были выше, относительные - только после введения вытяжки гомогената.

Дебит свободной соляной кислоты в составе желудочного сока у собаки А-П в период введения лейэнкефалина уменьшался и в последующем увеличивался по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. Такая же закономерность отмечалась и у собаки А-Ш.

В условиях экзогенной гиперферментемии и стимуляции желудочной секреции пентагастрином у собаки А-П не было уменьшения тормозного влияния лейэнкефалина на дебит свободной кислоты в период его введения. После окончания введения лейэнкефалина отмечалось уменьшение его тормозного влияния по сравнению с экспериментами, без экзогенной гиперферментемии. У собаки А-Ш не отмечено уменьшения тормозного влияния лейэнкефалина на дебит свободной кислоты в условиях экзогенной гиперферментемии.

Усредненные данные по результатам экспериментов на двух животных (табл. 16) показали, что дебит свободной кислоты, стимулированной пентагастрином секреции в период введения лейэнкефалина достоверно уменьшался только по относительным показателям. По абсолютным показателям отмечалось, наоборот, увеличение как в фоновом периоде, так и после введения лейкефалина.

При гиперферментемии (табл.16) и введении лейэнкефалина отмечалось снижение дебита свободной кислоты

по сравнению с экспериментами с введением лейэнкефалина, но без гиперферментемии.

Дебит общей кислоты в составе желудочного сока у собаки А- II в период введения лейэкефалина уменьшался и в последующем увеличивался по сравнению с экспериментами, а которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. Такая же закономерность отмечалась и у собаки А-III в условиях экзогенной гиперферментемии при введении лейэн кефалина и стимуляции желудочной секреции пентагастрином у собак А- II и А-III изменений тормозного влияния лейэнкефалина на дебит общей кислоты в период его введения не отмечалось, но у собаки А- II после окончания введения лейэнкефалина происходило уменьшение его тормозного влияния, как более поздний аффект в условиях низкого уровня экзогенной гиперферментемии.

Усредненные абсолютные и относительные данные по результатам экспериментов на двух животных (табл. 16) свидетельствуют о том, что дебит общей кислотности в период введения лейэнкефалина достоверно уменьшается по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином.

По усредненным относительным данным (табл. 16), в условиях гиперферментемии тормозной эффект лейэнкефалина по дебиту общей кислотности существенно не изменился. Абсолютные показатели в условиях гиперферментемии и фона были выше таковых без гиперферментемии.

Таблица 16. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы (250 мкг/кг) на дебит свободной кислоты и общей кислотности в составе желудочного сока при стимуляции его пентагастрином (1 мкг/ кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Свободная кислота			Общая кислотность		
	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин+	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат
1	-	-	-	2,4±0,4	1,9±0,3	2,3±0,3
2	9,0,8±1,0	16,5±2,2*	43,7±6,2*	3,76±0,58	2,9±0,58	1,25±0,14
	100	100	100	62,6±8,3	65,8±7,8	136,3±15,2
3	12,3±1,4	11,9±1,3	39,8±4,5*	108,9±13,	48,2±6,1*	96,8±11,6*
	137,5±13,	72,23±6,53	92,6±13,7	5	73,0±10,8*	70,6±5,14
4	1	*	33,8±4,6*	173,6±21,	47,6±5,7*	102,7±12,6*
	10,6±1,2	11,7±1,4	178,3±7,65**	8	72,1±6,86*	74,9±3,06
5	118,4±14,	70,82±7,2*	68,9±7,7	92,9±11,6	53,6±7,3	141,8±16,4*
	2	18,5±2,1	159,9±14,5	148,2±19,	81,2±5,8*	103,4±10,9
6	9,8±1,1	112,1±12,3	56,6±7,1	4	64,7±8,1	136,9±15,5*
	109,5±11,	18,8±2,6*	131,2±23,6	74,7±9,6	98,1±10,0	99,9±9,8
	9	114,0±10,4		119,1±16,		
	8,2±0,9			2		
	92,2±10,7			64,3±3,2		
				102,6±12,		
				5		

Примечание: числитель – абсолютные показатели свободной кислоты и общей кислотности в моль/л/30 мин.; знаменатель – показатели в процентах к фону

В условиях экзогенной гиперферментации при введении лейэнкефалина и стимуляции желудочной секреции пентагастриком у собаки А-П отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит связанной кислоты по сравнению с экспериментами, без экзогенной

гиперферментемии. У собаки А-Ш в условиях низкого фонового уровня экзогенной гиперферментемии наблюдалась обратный эффект - показатели дебита связанной кислоты были ниже, чем в экспериментах без гиперферментемии.

Дебит связанной кислоты у собаки А-П в период введения лейэнкефалина существенно уменьшался и воsem увеличивался по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. Такая же закономерность отмечалась и у собаки А-Ш.

По усредненным данным на двух животных по абсолютным и от носительным показателям (табл. 17), дебит связанной кислоты после введения лейэнкефалина достоверно уменьшился. Уменьшение по абсолютным показателям отмечалось в базальном и фоновом периодах. При гиперферментемии введение лейэнкефалина существенных изменений в дебите связанной кислоты по относительным показателям не давало. Хотя по абсолютным, во всех учитываемых периодах показатели были выше, чем без гиперферментемии.

Объем желудочной секреции, стимулированной пентагастрином у собаки А-П в период введения лейэнкефалина уменьша ся, в последующем увеличивался по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. Такая же закономерность отмечалась и у собаки А-Ш.

Таблица 17. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы (250/мкг/кг) на дебит связанной кислоты и объем желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Связанная кислота			Объем сока		
	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат
1	1,2±143,4	0,7±0,08	0,9±0,09	1,77±0,23	1,35±0,18	1,79±0,26
	3,46±0,53	3,17±0,51	2,38±0,34	5,12±0,72	4,2±0,56	3,6±0,41
2	36,7±4,5	20,6±3,3	38,1±4,5*	32,45±4,7	36,8±5,4	58,45±6,7*
	100	100	100	100	100	100
3	67,1±7,4	16,3±2,5	24,8±3,9	49,15±6,2	29,06±4,1*	37,7±5,03
	183,1±23,	78,5±9,4*	65,19±4,73	146,7±13,	81,9±7,78*	64,3±3,9**
4	4	11,8±1,3*	24,0±3,3	5	24,6±3,8	39,08±5,2
	62,9±8,5	56,7±7,8	63,15±4,21	39,47±5,6	69,3±5,8*	66,7±3,17
5	171,5±21,	20,4±3,2	34,8±4,8	117,8±10,	35,3±5,2	56,53±8,2
	2	98,3±10,7	91,6±9,82	6	99,6±11,2	96,48±10,68
6	47,4±6,3	22,2±0,3	34,2±4,2	34,21±4,8	36,3±4,9	57,56±7,3*
	129,4±14,	107,1±14,	90,1±10,17	102,1±11,	102,4±12,6	98,24±24,7
	5	8		3		
	33,8±4,9			30,09±4,8		
	92,3±11,2			89,8±7,4		

Примечание: Числитель- абсолютные показатели связанной кислоты в моль/л/30 мин. и объема сока в мл; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Усредненные данные по двум животным показывают, что объем желудочной секреции, стимулированной пентагастрином, в период введения лейэнкефалина, как по абсолютным, так и относительным показателям, достоверно уменьшился по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. При гиперферментии и введении лейэнкефалина по относительным показателям уменьшения

тормозного влияния лейэнкефалина на выделение желудочного сока не отмечалось. В этих же экспериментах абсолютные показатели были выше во всех учитываемых периодах.

В условиях экзогенной гиперферментемии при введении лейэнкефалина и стимуляции желудочной секреции пентагастрином у собаки А-П уменьшения тормозного влияния лейэнкефалина на желудочное соковыделение в период введения лейэнкефалина не отмечалось, но после окончания его введения происходило уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина по сравнению с экспериментами без гиперферментемии. У собаки А-Ш в условиях низкого уровня экзогенной гиперферментемии при введении лейэнкефалина и пентагастриновой стимуляции существенных отличий тормозного влияния лейэнкефалина не было.

По результатам V серии экспериментов выделение протеаз в составе желудочного сока у собак А- I , А- II и А- III в период введения лейэнкефалина достоверно уменьшалось.

В условиях экзогенной гиперферментемии у всех трех собак (А- I, А- II, А- III) отмечался эффект уменьшения тормозного влияния лейэнкефалина на выделение протеаз в составе желудочного сока по сравнению с экспериментами без экзогенной гиперферментемии.

Усредненные данные экспериментов на трех собаках (табл. 18) показывают, что выделение протеаз в составе желудочного сока по абсолютным и относительным показателям в период введения лейэнкефалина достоверно

уменьшалось по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. При экзогенной гиперферментемии, введении лейэнкефалина и стимуляции желудочной секреции пентагастрином отмечалось выраженное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение протеаз по абсолютным и относительным показателям.

Выделение белка в составе желудочного сока у собак А- I , А- II , А-III при введении лейэнкефалина уменьшалось по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. В условиях экзогенной гиперферментемии при введении лейэнкефалина у всех трех собак (А- I , А- II , А-III) отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение белка в составе желудочного сока.

Усредненные данные по результатам экспериментов на трех животных (табл. 18) показывают, что выделение белка в составе желудочного сока во время введения лейэнкефалина по абсолютным и относительным показателям достоверно уменьшалось по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. При гиперферментемии по усредненным данным при введении лейэнкефалина отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение белка в абсолютных и относительных показателях по сравнению с экспериментами, без гиперферментемии.

Таблица 18. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы (700 мкг/кг) на выделение протеаз и белка в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	ОПА			Белок		
	Пентагастрин +	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат
1	70,2±16,3	78,31±14,6	92,51±18,3	45,0±8,2	34,25±6,4	50,59±12,1
	10,2±1,4	8,3±1,2	8,6±1,5	12,1±1,6	7,2±1,3	8,6±1,5
2	605,6±71,2	988,7±114,3*	1185,86±145,1	338,25±410,5	474,9±52,6	523,5±58,2
	100	100	100	100	100	100
3	795,7±93,4	375,15±45,6*	1205,3±157,8*	493,1±57,8	250,2±32,4*	468,2±61,5*
	124,4±14,3	38,9±3,46*	114,2±14,2**	131,5±12,9	50,56±5,02*	78,86±7,56**
4	876,9±125,2	368,4±40,2*	842,8±138,6*	497,25±56,4	216,03±31,2*	446,2±58,7*
	137,1±21,1	38,2±4,3*	79,86±10,5**	132,6±14,3	43,65±4,2*	75,15±5,51**
5	656,9±94,5	820,7±109,6	1273,9±163,8*	502,9±97,1	441,5±62,4	638,3±75,8
	102,7±16,08	85,1±6,6	120,7±14,4**	134,1±19,1	89,2±10,6*	107,5±7,04
6	542,8±55,6	717,5±87,8	1309,8±176,9	339,4±48,4	451,5±67,8	693,5±78,3
	84,86±8,06	74,4±7,5	124,1±16,7**	90,5±9,9	91,23±13,89	116,8±12,9

*Примечание. Здесь и далее: 1 период- одночасовой усредненный показатель базальной секреции; 2 период- одночасовой усредненный показатель стимулированной пентагастрином желудочной секреции (фон) 3- 6 получасовые периоды стимуляция пентагастрином 3 период введение вытяжки гомогената поджелудочной железы * - достоверные отличия показателей секреции при действии пентагастрина или пентагастрина+ гомогенат. Числитель – абсолютные показатели ОПА и белка в ед/30 мин. знаменатель- показатели в процентах к фону.*

Усредненные данные результатов экспериментов на трех животных (табл.18) показывают, что дебит свободной кислоты в составе желудочного сока, стимулированного пентагастрином, во время введения лейэнкефалина по абсолютным и относительным показателям достоверно уменьшался по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. При гиперферментемии отмечалось

уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит свободной кислоты по сравнению с экспериментами без гиперферментемии.

Дебит свободной кислоты в составе желудочного сока у всех трех собак (А- I , А-II, А-III,) во время введения лейэнкафалина достоверно уменьшался по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. В условиях экзогенной гиперферментемии при введении лейэнкефалина только у собаки А-III отмечалось достоверное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит свободной кислоты. У собак А- I и А-II отмечалось слабовыраженное уменьшение тормозного влияния лейэнкафалина.

Дебит общей кислотности всех трех животных (А- I , А- II , А-III,) в период введения лейэнкефалина уменьшался по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином.

В условиях экзогенной гиперферментемии при введении лейэнкефалина у всех трех собак в большей или меньшей степени отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит общей кислотности в составе желудочного сока по сравнению с экспериментами без экзогенной гиперферментемии.

Усредненные данные экспериментов на трех собаках показывают, что дебит общей кислотности во время введения лейэнкефалина по абсолютным и относительным показателям уменьшался по сравнению с экспериментами, в

которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. По абсолютным показателям отмечались более высокие величины фона в экспериментах с введением лейэнкефалина. При гиперферментемии отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит общей кислотности по сравнению с экспериментами без гиперферментемии, как по абсолютным, так и относительным показателям.

Таблица 19. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы (700 мкг/кг) на дебит свободной кислоты и общей кислотности в составе желудочного сока при стимуляции его секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/ кг/ч).

Учитываемые периоды	Свободная кислота			Общая кислотность		
	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин + гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин + гомогенат
1	-	-	-	1,8±0,3	1,9±0,3	2,6±0,3
2	4,2±0,5	4,2±0,4	4,5±0,4	10,3±1,8	6,3±1,0	7,2±0,69
	100	100	100	17,0±1,8	30,3±3,9*	37,6±4,5
3	4,1±0,5	2,5±0,3*	3,8±0,4*	100	100	100
	95,9±6,77	59,0±4,87*	82,2±9,05**	28,6±3,3	17,9±2,1*	29,8±3,3*
4	4,5±0,5	2,0±0,3*	2,8±0,3	172,8±12,6	58,9±6,99*	79,27±6,63**
	105,4±11,3	48,0±4,28*	61,4±3,41**	24,1±3,7	16,2±2,7	26,2±2,3
5	4,4±0,5	4,1±0,5	4,3±0,4	145,2±21,3	53,3±6,43*	69,8±2,86**
	103,5±9,04	95,3±9,46	92,8±7,25	19,2±3,0	25,8±3,4	33,7±3,8
6	4,6±0,5	4,3±0,5	4,2±0,4	115,7±14,2	84,8±7,89	89,82±10,3
	109,2±4,41	101,9±9,1	90,7±8,26	13,0±1,8	31,0±4,0	37,9±4,1
				78,6±10,4	101,6±8,5	100,9±6,67

Примечание: числитель- абсолютные показатели свободной кислоты и общей кислотности в моль/л/30 мин. знаменатель- показатели в процентах к фону.

В условиях экзогенной гиперферментемии при введении лейэнкефалина у собак А- II А-III отмечалось достоверное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит связанной кислоты в составе желудочного сока по сравнению с экспериментами без экзогенной гиперферментемии.

Дебит связанной кислоты в составе желудочного сока у всех трех собак в момент введения лейэнкефалина уменьшался по сравнению с экспериментами, в которых проводилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином.

Усредненные результаты опытов на трех животных) показывают, что дебит связанной кислоты в составе желудочного сока по абсолютным и относительным показателям во время введения лейэнкефалина уменьшался и увеличивался в конце по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином. По абсолютным показателям фоновые величины в эксперименте с введением лейэнкефалина были выше. При гиперферментемии отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэкефалина на дебит связанной кислоты по абсолютным и относительным показателям в сравнении с экспериментами без гиперферментемии.

Объем желудочного сока у всех трех животных в период введения лейэнкефалина достоверно уменьшался.

В условиях экзогенной гиперферментемии при ведении лейэнкефалина у всех трек собак отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на объем желудочной

секреции по сравнению с экспериментами, в которых производилось введение лейэнкефалина при стимулированной пентагастрином желудочной секреции.

Усредненные результаты опытов по абсолютным и относительным показателям на трех животных (табл.18) показывают, что выделение желудочного сока, стимулированного пентагастрином, в момент введения лейэнкефалина уменьшалось по сравнению с экспериментами, в которых производилась только стимуляция желудочной секреции пентагастрином.

Таблица 20. Влияние внутривенного введения вытяжки гомогената поджелудочной железы(700 мкг/кг) на дебит связанной кислоты и объем желудочной секреции при стимуляции ее пентагастрином (1 мкг/ кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/ кг/ч).

Учитываемые периоды	Связанная кислота			Объем сока		
	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат	Пентагастрин	Пентагастрин + лейэнкефалин	Пентагастрин + лейэнкефалин+ гомогенат
1	0,8±0,08	0,8±0,09	0,4±0,05	1,53±0,19	1,4±0,17	1,59±0,20
	11,6±1,9	6,2±0,93*	7,4±1,1	6,9±8,6	7,3±0,92	6,4±0,97
2	6,5±0,7	11,7±1,2	12,2±1,3	21,69±2,8	21,16±2,7	23,94±2,5
	100	100	100	100	100	100
3	11,1±1,3	6,3±0,7*	10,8±1,2*	33,49±4,3	12,84±1,5*	21,34±2,6*
	168,1±11,6	52,2±8,66*	87,13±5,16**	147,1±14,5	63,0±4,3*	85,54±2,43**
4	9,8±1,2	6,2±0,7*	9,7±1,2*	31,32±4,9	11,79±1,6*	18,85±2,3*
	148,4±22,7	51,08±6,77	78,2±4,22**	137,6±13,45	57,9±4,01*	75,54±3,53**
5	7,0±0,8	9,9±1,1	12,7±1,5	23,26±3,5	18,8±2,4	24,81±2,8
	105,9±16,5	82,14±8,47	102,56±9,98	102,2±6,33	92,4±6,94	99,45±6,64
6	4,4±0,5	11,0±1,4*	14,6±1,5	19,24±2,2	18,39±2,7	26,49±3,1
	66,17±6,29	90,53±13,6	117,6±8,2	84,5±7,2	90,3±7,3	106,17±5,45

Примечание: Числитель – абсолютные показатели связанной кислоты в моль/л/30 мин. и объема сока в мл знаменательные показатели в процентах к фонду.

В усредненных данных по опытам на 3 собаках (табл. 18) при экзогенной гиперферментемии отмечалось достоверное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на желудочное соковыделение по сравнению с экспериментами без экзогенной гиперферментемии, как по абсолютных, так и по относительным показателям.

Для решения поставленной задачи в VII серии проведено 60 хронических экспериментов на 3-х собаках. В них изучалось тормозное влияние лейэнкефалина на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином, в условиях эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой панкреатического протока.

Из этой серии опытов показатели базальной и стимулированной пентатастрином желудочной секреции до и после перевязки панкреатического протока анализировались в III главе. Поэтому в данном фрагменте мы коснемся только вопроса влияния лейэнкефалина на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином, в условиях эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой панкреатического протока, и сравним с данными, полученными в опытах без эндогенной гиперферментемии.

Действия лейэнкефалина на фоне эндогенной панкреатической гиперферментемии.

В предыдущих разделах этой главы нами изложены данные, показывающие уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на желудочные железы экзогенными протеазами. Это, на наш взгляд, подтверждает наличие одного из механизмов влияния протеолитических гидролаз крови на

пищеварительные железы желудка. Представляло интерес изучить влияние эндогенной гиперферментемии на тормозное влияние лейэнкефалина, что ранее не изучалось. Это составило предмет исследования, результаты которого излагаются в настоящем разделе главы.

По результатам экспериментов, уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение протеаз в составе желудочного сока отмечалось в условиях эндогенной панкреатической гиперферментемии в большей мере у собаки Г- I , в меньшей - у собаки Г-II и еще меньшее - у собаки Г-III (по сравнению экспериментами без эндогенной гиперферментемии).

Усредненные данные по опытам на трех животных (табл. 21) показали достоверное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина в абсолютным и относительных показателях на выделение протеаз в составе желудочного сока в условиях эндогенной гиперферментемии по сравнению с экспериментами, в которых гиперферментемия не вызывалась. Также в экспериментах с эндогенной гиперферментемией абсолютные показатели были выше в базальном и фоновом периодах.

В условиях эндогенной гиперферментемии отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение в составе сока общего белка у всех трех собак по сравнению с экспериментами, в которых гиперферментемии не вызывалась.

Усредненные данные по опытам на трех собаках (табл. 21) показали отсутствие существенных отличий по

относительным показателям в дебите свободной кислоты в составе желудочного сока в экспериментах с эндогенной гиперферментемией и без нее при стимуляции желудочной секреции пентагастрином и введении лейэнкефалина. Абсолютные показатели дебита свободной кислоты в экспериментах с эндогенной гиперферментемией во всех учитываемых периодах были достоверно выше, чем без гиперферментемии.

Таблица 21. Влияние перевязки главного панкреатического протока на выделение протеаз, белка и дебит свободной кислоты в составе желудочного сока при стимуляции секреции пентагастрином (1 мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина (30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	ОПА			БЕЛОК Свободная кислота		
	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки
1	149,3±16,2	285,3±43,4*	395,9±54,7	904,5±120,6*	-	-
	4,6±0,58	4,8±0,61	4,4±0,59	4,2±0,69		
2	3086,4±386,5	5823,0±450,2*	8212,3±1115,6	22385,7±3275*	25,1±3,2	68,2±0,7*
	100	100	100	100	100	100
3	1340,7±226,7	3948,7±538,6*	5596,4±727,9	22674,2±3844*	23,3±2,9	59,9±0,7*
	42,35±4,56	66,7±8,49*	62,4±5,59	100,9±12,8*	92,6±3,4	86,3±6,55
4	1471,5±185,8	3528,1±472,8*	5228,7±616,9	17325,8±2973*	20,4±3,1	58,4±6,1*
	46,48±4,8	59,6±5,1	58,3±3,5	77,1±11,0	81,02±3,8	84,1±6,9
5	2336,1±324,6	5067,2±647,5*	8744,4±1236,8	24494,4±3254*	27,3±4,5	72,9±9,4*
	73,79±10,5	85,6±9,2	87,5±8,9	109,0±14,1	108,7±6,56	105,1±6,8
6	2789,2±356,8	4990,3±649,4*	7147,9±1052,6	30471,9±3647*	34,9±4,5	78,3±9,6*
	88,1±9,2	84,3±9,1	79,7±9,9	135,6±12,9*	138,9±12,47	112,9±7,9

Примечание. Здесь и далее: 1 период- одночасовой усредненный показатель базальной секреции; 2 период- одночасовой усредненный показатель стимулированной пентагастрином желудочной секреции (фон); 3-6- получасовые периоды стимуляции пентагастрином; 3 период- введение вытяжки гомогената поджелудочной железы; * - достоверные отличия показателей секреции при действии пентагастрина и пентагастрина+ гомогенат. Числитель- абсолютные показатели ОПА, белка в ед/30 мин. и свободной кислоты в ммоль/л/30 мин.; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Данные, усредненные по трем животным (табл. 21), показали достоверное уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина в абсолютных и относительных показателях на выделение белка в составе желудочного сока, стимулированного пентагастрином, в экспериментах с эндогенной гиперферментемией по сравнению с экспериментами, в которых она не вызывалась. В этих же экспериментах отмечались более высокие абсолютные показатели базального и фонового периодов в условиях эндогенной гиперферментемии.

Гиперферментемия существенно уменьшала тормозное влияние дейанкефалина на дебит свободной кислоты только у собаки Г- I. У остальных двух животных уменьшения тормозного влияния не отмечалось.

В условиях эндогенной гиперферментемии отмечалось уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит общей кислотности в составе желудочного сока только у собаки Г- I. У остальных двух животных уменьшения тормозного влияния эндогенной гиперферментемии не отмечалось.

Усредненные данные по трем животным (табл.22) показали отсутствие существенных отличий в дебите общей кислотности по относительным показателям в составе желудочного сока в экспериментах с эндогенной гиперферментемией и без нее при стимуляции желудочной секреции пентагастрином и введении лейэнкефалина. Абсолютные показатели во всех учитываемых периодах в экспериментах с эндогенной гиперферментемией были выше.

Таблица 22. Влияние перевязки главного панкреатического протока на дебит общей, связанной кислотности и объем желудочной секреции при стимуляции ее пентагастрином (1 мкг/кг/ч) и внутривенного введения лейэнкефалина 30 мкг/кг/ч).

Учитываемые периоды	Общая кислотность			Связанная кислотность Объем сока		
	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки	До перевязки	После перевязки
1	2,0±0,3	2,6±0,4	3,3±0,4	0,9±0,1*	0,38±0,15	1,4±0,12
	3,4±0,58	2,3±0,31	3,2±0,47	2,6±0,32	4,2±0,54	3,5±0,41
2	56,3±6,4	115,8±12,3*	99,4±11,6	34,9±5,3*	29,89±,35	40,86±5,1
	100	100	100	100	100	100
3	51,0±6,7	106,6±11,7*	72,4±9,4	29,8±4,6*	29,3±3,8	41,0±4,9
	87,4±4,5	91,6±10,1	72,7±7,35	84,8±6,6	94,27±10,6	97,78±10,6
4	47,8±5,4	96,8±11,2	71,7±9,0	28,5±3,6*	22,7±3,6	33,6±4,2
	81,9±3,35	83,2±8,04	71,96±4,99	81,1±8,9	73,17±3,1	80,2±7,7
5	51,0±6,3	118,1±13,5*	96,1±11,6	34,2±4,2*	32,4±3,9	43,65±5,2
	87,39±6,23	101,5±5,4	96,5±6,1	97,3±4,0	104,4±5,7	104,1±5,36
6	75,23±9,7	116,5±12,5*	122,4±18,4	32,5±4,5*	34,3±4,3	43,9±5,4
	128,8±14,7	100,1±8,1	122,9±14,8	92,5±9,14	110,5±4,97	104,8±6,48

Примечание: Числитель- абсолютные показатели общей кислотности, связанной кислоты в моль/л/30 мин. и объема сока в мл; знаменатель- показатели в процентах к фону.

Усредненные данные по опытам на трех собаках (табл. 22) показали тенденцию к увеличению дебита связанной кислоты по относительных показателям в составе желудочного сока в экспериментах с эндогенной гиперферментемией, чем без нее при стимуляции желудочной секреции пентагастрином и введением лейэнкефалина. Абсолютные же показатели во всех учитываемых периодах в экспериментах с эндогенной гиперферментемией были достоверно ниже.

В условиях эндогенной гиперферментемии происходило уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на дебит

связанной кислоты в составе желудочного сока у собак Г- I и Г-III по сравнению с экспериментами без гиперферментемии. У собаки Г- II уменьшения тормозного влияния в условиях эндогенной гиперферментемии не отмечалось.

В условиях эндогенной гиперферментемии при стимуляции желудочной секреции пентагастрином введение лейэнкефалина у всех трех животных не вызывало существенных изменений выделения желудочного сока по сравнению с экспериментами без гиперферментемии.

Усредненные данные по трем животным (табл.22). Также показали отсутствие существенных отличий в относительных показателях в объеме секреции желудочного сока в экспериментах с эндогенной гиперферментемией и без нее. В абсолютных показателях отмечена тенденция к увеличению объема желудочного сока во всех учитываемых периодах в условиях гиперферментемии.

Заключение по главе.

Полученный и приведенный в главе экспериментальный материал показал, что в условиях гипертрипсиногенемии и стимуляции желудочной секреции пентагастрином происходило уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина на выделение в составе желудочного сока протеаз, белка, свободной соляной кислоты. В условиях гиперферментемии, вызванной внутривенным введением вытяжки гомогената поджелудочной железы в дозе 250 мкг/кг и 700 мкг/кг отмечалось дозозависимое уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина, в большей мере проявляющееся при более выраженной гиперферментемии

(введение 700 мкг/кг). Уменьшение тормозного эффекта лейэнкефалина особенно выражено проявилось в секреции железами желудка протеаз и белка.

Экспериментальный материал, представленный в настоящей главе, как нам представляется интересен в объяснении механизма действия протеолитических гидролаз крови на пищеварительные железы. В предыдущей главе нами было показано, что экзогенная гипертрипсиногемия и панкреатическая эндогенная гиперферментемия усиливают стимулирующее влияние пентагастрина на секреторную деятельность желудочных желез. Полученные эффекты можно объяснить по-разному. Он (эффект) может быть результатом суммации возбуждающих влияний регуляторных пептидов и других биологически активных соединений крови. Не исключено что усиление эффекта пентагастрина является результатом ослабления тормозных влияний регуляторных пептидов или других соединений крови.

Этот вопрос интересен и потому, что отмечено сходство локации пептидов типа энкефалинов-эндорфинов и типа гастрина-холицистокинина. Они обнаруживаются в одних и тех же клетках желудочно-кишечного тракта, встречаются в волокнах блуждающего нерва и некоторых его ядрах. Допускается, что некоторые пептиды семьи гастрина-холицистокинина могут взаимодействовать с опиатными рецепторами.

При эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой панкреатического протока, также в большей мере

были выражены эффекты в секреции протеаз и белка. В условиях эндогенной гиперферментемии уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина менее выражено, чем при экзогенной гиперферментемии с внутривенным введением 700 мкг/кг вытяжки гомогената.

В экспериментах на крысах при внутрибрюшинном введении трипсиногена отмечено увеличение протеолитической активности гомогената слизистой оболочки желудка. При совместном введении трипсиногена с лейэнкефалином произошло уменьшение тормозного влияния лейэнкефалина, по сравнению с экспериментами с введением только лейэнкефалина, на протеолитическую активность гомогената слизистой желудка крыс. Эти опыты подтверждают данные, полученные нами на собаках.

Обсуждение полученных результатов (заключение)

Накопленный в настоящее время материал позволяет заключить, что инкретированные пищеварительными железами ферменты обладают способностью вызывать анаболические и регуляторные эффекты в организме. Исходя из экскреторной концепции происхождения инкретции и экзосекреции желез, известной общности процессов синтеза гормонов и ферментов, их выделения (экзоцитоз) из клеток, сходство в последовательности аминокислот в молекулах некоторых ферментов и гормонов (Например, Dockray B.J.) отмечает такое сходства урогастроны, фактора эпителиального роста и панкреатического ингибитора протеаз), значение ограниченного протеолиза в образовании активных форм гормонов и ферментов (протеазы в этой связи

рассматриваются как своего рода интегративные системы - П.А. Локшина, можно принять концепцию о регуляторной роли не только экзосекретируемых, но и инкретируемых пищеварительными железами ферментов. Эти свойства у гормонов, естественно, выражены в большей мере, чем у инкретируемого ферментного продукта. Когда этот продукт (напри мер, зимогенная протеаза) экзосекретируется и превращается в к активный фермент специфического действия, то его непосредственные регуляторные свойства могут уменьшаться или утрачиваться, а пептиды, отщепленные в процессе ограниченного протеолиза от зимогенного, обладают некоторыми регуляторными свойствами.

Ясно, что экзосекретируемые ферменты принимают участие в регуляции секреторной деятельности пищеварительных желез. Мате риалы лаборатории Г.Ф.Коротько и лаборатории Rothman позволяют утверждать и о регуляторных эффектах инкретируемых ферментов. В связи с этим не безинтересно, что кишечные гормоны древних позвоночных в процессе эволюции приобрели свойства не только регуляции пищеварения, но и метаболизма питательных веществ; в дальнейшем произошла специализация гормонов - одни стали преимущественно регулировать метаболизм, другие - секрецию и моторику пищеварительных желез. Видимо, эти неярко выраженные свойства малоспецифичных регуляторов метаболизма и функции органов пищеварения сохранились у инкретируемых гидролаз и их дериватов. Такие эффекты инкретируемых

ферментов можно рассматривать как закрепленные формирования аллогинезов, но как эволюционно старые формы регуляции без точного органа и клеток-мишеней.

А.М.Уголев пишет: "С позиции экскреторной теории, внутренняя секреция пищеварительных ферментов является неприменным элементом нутритивного обмена внешнесекреторных клеток с внутренней средой". Выделение ферментов пищеварительными железами в кровь А.М.Уголев рассматривает как побочный эффект, который может стать основным для формирования аллогинезов. По-видимому, эволюцией закреплены оба типа транспорта ферментов из клеток: экзосекреторный и инкреторный, но продукты разных путей транспорта могут выполнять в неодинаковых условиях, определяющих свойства этих продуктов, разные функции.

Исключительная плодотворность эволюционного подхода в вопросах эндокринологии желудочно-кишечного тракта, продемонстрированная в исследованиях А.М.Уголева, требует более широкого распространения этого подхода и на процессы инкреции ферментов и исследование их регуляторных свойств. В данном направлении не достаточно фактов. Вместе с тем, показано, что в раннем постнатальном онтогенезе регуляторные эффекты гидролаз крови более выражены в ингибировании панкреатической секреции, чему взрослых собак. У них более выражены, чему щенков, опосредованные дуодено-панкреатические регуляции.

Рядом работ было показано, что зимогенные протеиназы (пепсиноген, трипсиноген, химотрипсиноген) при их

внутривенном введении вызывают анаболические эффекты. Наиболее выражены они в пищеварительных железах, которые усиливают при этом ферментовыделительную деятельность.

Экспериментальными данными было показано стимулирующее влияние пепсиногена на ферментовыделительную деятельность поджелудочной железы как при базальной и стимулированной скармливанием мяса секреции так и панкреатической секрет, стимулированной секретинном совместно о панкреозинном.

Интересны результаты изучения влияния трипсиногена на желудочные железы. Так, показано, что резекция поджелудочной железы, атрофические изменения ее, отведение наружу панкреатического секрета, для которых характерна панкреатическая гипоферментемия, вызывают кратковременное или длительное снижение желудочной секреции. Лигирование же панкреатического протока, при котором отмечается гиперферментемия, особенно в первые дни, вызывало гиперсекреторные расстройства в деятельности желудка.

В последующем проведены эксперименты по изучению влияния трипсиногена, инкретированного поджелудочной железой, на ферментовыделительную деятельность желудочных желез. Так, при его парентеральном ведении в хронических и острых экспериментах на собаках отмечено усиление ферментовыделительной деятельности желудочных желез без изменения протеолитической активности желудочного сока в зависимости от величины рН.

Аналогичный результат отмечен в острых опытах сразу же после лигирования панкреатического протока и вызванного этим повышения уровня трипсиногена в крови. S. Gupta, T. Rao в опытах на собаках отметили выраженное увеличение секреции соляной кислоты гейденгайновским желудочком после лигирования панкреатического протока.

Так как при перевязке панкреатического протока увеличивается инкреция, помимо трипсиногена, еще и химотрипсиногена, амилазы и других ферментов, были проведены хронические эксперименты по изучению влияния трипсиногена, химотрипсиногена и амилазы на желудочную секрецию, в которых было показано, что химотрипсиноген в большей мере, чем трипсиноген стимулирует функцию желудочных желез. Амилаза же не оказывала стимулирующего влияния на желудочные железы. Авторами сделано предположение, что при перевязке панкреатического протока стимулирующее влияние на желудочные железы вызывают в основном инкретированные панкреатические протеазы.

К настоящему времени предполагается несколько возможных механизмов действия протеаз крови на пищеварительные железы. Первый - путем стимуляции выделения пептидных гормонов клетками-продуцентами этих гормонов. Так показано, что желудок крыс, лишенный антральной части, слабее реагирует усилением ферментов и кислотовыделения при действии на него трипсиногена *in vitro*. Это позволило допустить, что трипсиноген влияет на

секреторный аппарат опосредованно- через гастриновый механизм, усиливая высвобождение гастрина G-клетками.

Второй - путем активации или деградации протеолитических гидролаз крови за счет реакций ограниченного протеолиза. Показано, что в процессе активации бычьего трипсиногена в результате гидролиза одной пептидной связи в молекулы зимогена происходит освобождение N-концевого гексапептида. Было установлено, что этот пептид является антагонистом гастрина, действуя типу "обратной связи", он подавляет секрецию желудочного сока и поджелудочной железы. В опытах, проведенных Сухотериным *in vitro* на крысах, трипсиноген был подвергнут протеолизу трипсином, выведена в раствор пептидная фракция, которая стимулировала секрецию пепсина железами желудка. Подобные результаты были получены Л.М.Саидбаевой и сделано заключение, что гидролизаты трипсиногена обладают способностью стимулировать желудочную секрецию.

Третий путем деградации пептидных гормонов за счет реакций ограниченного протеолиза, образованием длинноцепочных линейных пептидов короткоцепочных пептидов, обладающих новыми регуляторными свойствами. Показано, что при инкубации крови здоровых и больных панкреатитом у вторых отмечается ускорение образования низкомолекулярных аналогов холецистокинина - из холецистокинина, содержащего 33 аминокислотных остатка, образуется холецистокинин, содержащий 8 аминокислотных остатков.

В связи с вышеизложенным для нас представляло интерес изучить влияние панкреатических протеаз в условиях возбуждающего и тормозного влияния пептидных гормонов на желудочную секрецию.

Исследование этого вопроса позволит расширить представления и найти новый подход в изучении названных механизмов. Поэтому первый раздел работы посвящен изучению влияния экзогенного трипсиногена, экзогенной и эндогенной панкреатической гиперферментемии на стимулированную пентагастрином желудочную секрецию.

Второй раздел диссертации посвящен исследованию влияния экзогенного трипсиногена, экзогенной и эндогенной панкреатической гиперферментемии на приторможенную лейэнкефалином стимулированную пентагастрином желудочную секрецию.

Результаты хронических экспериментов на собаках показали, что при внутривенном введении трипсиногена (700 мкг/кг) и стимуляции желудочной секреции пентагастрином по сравнению с

Экспериментами с только пентагастриновой стимуляцией секреции увеличения протеолитической активности желудочного сока не отмечалось, однако, достоверно повышалось выделение белка в составе желудочного сока, наблюдалось достоверное увеличение дебита свободной нс1 и общей кислотности, дебит связанной кислоты имел тенденцию к увеличению. Объем желудочного сока в этих экспериментах достоверно увеличивался.

Эти данные совпадают с результатами экспериментов В.Г.Сухотерина. Им было показано, что трипсиноген повышает протеолитическую активность желудочного сока в условиях возбуждающего влияния на него гистамина, карбахолина и скармливания молока. Внутривенное введение собакам трипсиногена стимулировало базальное выделение пепсиногена железами желудка, кислотное выделение при этом не претерпевало заметных изменений.

Исследований по влиянию трипсиногена на желудочную секрецию стимулированную пентагастрином, ранее не проводилось, поэтому результаты, полученные нами в этом фрагменте работы позволяет расширить представления о действии трипсиногена на железы желудка в условиях различных возбуждающих влияний на желудочную секрецию найти новые подходы в раскрытии механизмов действия протеолитических гидролаз крови на пищеварительные железы. А также получить новые данные о механизмах действия протеолитических гидролаз крови на пищеварительные железы.

Используемая модель гипертрипсиногемии, т.е. повышение содержания в крови одного из ферментов гомеостаза полиэнзимного комплекса представляется достаточно оправданной, имея значение в изучении действия отдельных гидролаз на пищеварительные железы. Однако панкреатические гиперферментемии в основном проявляются в сочетанном повышении гидролаз инкретируемых ацинарными клетками (протеаз, амилазы и липазы). В связи с этим были проведены эксперименты с панкреатической

экзогенной гиперферментемией, которая вызывалась внутривенным введением вытяжки из гомогената ткани у поджелудочной железы (700 мкг/кг по активности кристаллического трипсина).

Результаты этих хронических экспериментов показали, что при внутривенном введении панкреатической вытяжки и стимуляции желудочной секреции пентагастрином по сравнению с экспериментами, в которых производилась стимуляция желудочной секреции пентагастрином без введения вытяжки, отмечалось достоверное увеличение секреции протеаз и белка в составе желудочного сока, также увеличивались: дебит свободной HCl, общей и связанной кислотности, объем желудочного сока.

Результаты этой серии опытов показали также, что внутривенное введение вытяжки ткани поджелудочной железы вызывало более выраженное увеличение пентагастриновой секреции кислоты и протеаз по сравнению с тем, что происходило под влиянием внутривенного введения трипсиногена. Возможно, это связано с присутствием в гомогенате других стимулирующих секрецию протеаз, так как показано более выраженное стимулирующее влияние на базальную желудочную секрецию химотрипсиногена, чем трипсиногена.

В связи с этим заметим, что интрадуоденальное введение панкреатического секрета тормозит секрецию поджелудочной железы в большей мере, чем введение соответствующего количества трипсиногена.

Нами проведены также эксперименты с целью изучения влияния эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой главного панкреатического протока, на базальную и стимулированную пентагастрином желудочную секрецию, так как ранее было показано В.Г. Сухотериным, что перевязка панкреатических протоков у собак в острых опытах повышает триптическую активность крови, параллельно к этому повышается секреторная активность желудочных желез. В хронических экспериментах на собаках базальное ферменто- и кислотовыделение после перевязки панкреатических протоков имело тенденцию к увеличению. Стимулированная гистамином секреция желудочных желез в хронических экспериментах при лигировании панкреатических протоков характеризовалась повышением ферменто- и кислотовыделения. Однако, влияния эндогенной гиперферментемии на желудочную секрецию в условиях возбуждающего действия регулятор пептидов не изучалось. Это составило интерес и предмет проведения соответствующих экспериментов.

Результаты хронических экспериментов показали, что при эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой главного протока поджелудочной железы, в условиях базальной желудочной секреции происходило достоверное увеличение выделения в составе желудочного сока протеаз, белка, дебита свободной, общей кислотности и тенденция увеличения связанной кислоты. Изменения объема сока не было. Эти данные совпадают с результатами приведенных ранее экспериментов В.Г. Сухотерина.

При стимуляции желудочной секреции пентагастрином при эндогенной гиперферментемии, вызванной перевязкой главного панкреатического протока отмечалось достоверное увеличение секреции в составе желудочного сока протеаз, белка, дебита свободной нс1, общей и связанной кислотности, достоверно увеличивался объем сока. Эти данные также совпадают с результатами хронических экспериментов В.Г.Сухотерина, в которых желудочная секреция стимулировалась гистамином и карбахолом. Однако, влияние гипертрипсинемии на стимулированную желудочную секрецию пентагастрином не изучалось, и это нами выполнено впервые.

Полученные данные о влиянии гипертрипсиногенемии, экзогенной и эндогенной панкреатической гиперферментемии на возбужденную пентагастрином желудочную секрецию свидетельствуют о некоем взаимодействии гастрин и трипсиногена в их секреторных эффектах. В этой связи особый интерес представляло изучение стимулированной гастрином секреции и торможение ее лейэнкефалином в условиях гиперферментемии. Этому посвящена вторая часть работы.

В ней изучено тормозное влияние лейэнкефалина в условиях гиперферментемии и отдельно проведены эксперименты с изучением влияния лейэнкефалина на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином. Нами подтверждено уменьшение всех показателей секреции под действием лейэнкефалина, отмеченное ранее.

В основных экспериментах этой части работы было установлено уменьшение тормозного влияния на секрецию желудочных протеаз, общего белка, дебита свободной, общей и связанной кислоты, снижение объема сока при этом было не существенным.

Исследования дозависимого влияния панкреатической гиперферментемии, вызванной парентеральным введением вытяжки ткани поджелудочной железы в дозе 250 мкг/кг и 700 мкг/кг на желудочную секрецию, стимулированную пентагастрином и торможения ее лейэнккефалином, показали более выраженные эффекты при введении 700 мкг/кг вытяжки ткани поджелудочной железы по всем учитываемым показателям секреции желудочного сока. При введении 250 мкг/кг отмечено увеличение только протеолитической активности желудочного сока, остальные показатели имели незначительную тенденцию к увеличению.

При сравнении влияния гипертрипсиногемии в условиях возбуждающих и тормозных влияний в большей мере выражены эффекты в условиях возбуждающих воздействий на желудочную секрецию особенно по кислото-выделению, что говорит о стимуляции пептидных посредников, возбуждающих секреторную функцию желудка, нежели об усилении деградации лейэнккефалина и уменьшения тормозных влияний его из крови.

Панкреатическая гиперферментемия, вызывала более выраженное уменьшение тормозного влияния лейэнккефалина, чем гипертрипсинемия. Это, можно связать с влиянием и других протеаз (химотрипсиногена, кар-

боксипептидаз, пептидаз), которые могут увеличивать деградацию лейэнкефалина путем его ограниченного протеолиза, если признать данный механизм растормаживающего влияния панкреатических протеиназ.

Полученные данные позволяют полнее представить и гастриновый механизм регуляции секреции желудочных желез, в котором принимают участие многие нервно-гуморальные факторы. Само высвобождение гастрин G-клетками находится под контролем интрагастральных (рн. продукты гидролиза белков, экстрактивные вещества, раздражение механорецепторов) и экстрагастральных факторов. К числу последних можно отнести влияния на G-клетки холинэргических и адренэргических нейронов автономной нервной системы, гастральный гастрин-релизинг фактор, а также ряд менее специфических физиологически активных в составе крови. К ним, в числе других, следует отнести и панкреатические протеазы, которые в широких пределах модифицируют эффекты гастрин.

Протеазы могут усиливать их, потенцируя влияния самого гастрин и снижая тормозные влияния на гастриновый механизм энкефалина.

Мишенями этого влияния являются G-клетки - продуценты гастрин, но если бы только так, то при гипертрипсинемии в наибольшей мере стимулировалась секреция соляной кислоты, ибо оксинтные клетки гастринном возбуждаются в большей мере, чем главные клетки желудочных желез. Результаты же наших экспериментов свидетельствуют о том, что гипертрипсинемия в большей мере

усиливает секрецию именно главных клеток, так как повышается секреция протеаз желудочных желез и общего белка. Наконец, если бы панкреатические протеазы выступали только в роли гастрин-рилизинг фактора, то они усиливали бы секрецию ферментов поджелудочной железой, а панкреатическая гиперферментемия по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию ферментов поджелудочной железой. Остается заключить, что основной мишенью протеиназы являются сами glanduloциты желудочных желез и в большей мере продуценты ферментных белков - главные их клетки.

Анализ полученных в экспериментах результатов и литературы, в том числе и особенно работ нашей лаборатории, по проблеме регуляции секреции желудочных желез, и роли в этом инкретируемых пищеварительными железами ферментов, позволяет заключить, что основным местом приложения действия панкреатических протеаз являются главные гастроциты. Это объясняет преимущественное влияние их на секрецию пепсиногена и общего белка железами желудка.

Однако протеиназы выступают и в роли гастрин-рилизинг фактора, что объясняет усиление ими секреции соляной кислоты. Неспецифичность трипсина (панкреатических протеаз) как регулятора glanduloцитов проявляется и в том, что он стимулирует в желудке продуценты белковых секретов и инкретов - продуцентов пепсиногенов и гастрин.

Эти влияния, как и влияния других регуляторных факторов алгебраически суммируются на разных уровнях и реализуется в сложных каскадах регуляторных воздействий на секрецию желудочных желез. Функционально эти влияния ферментов Г.Ф. Коротько относит к числу тех воздействий, которые И.П. Ашмарин отнес к числу "надпептидных регуляций", в смысле предшествующих действию пептидов на клетки мишени, когда данным пептидам предстоит только образование их за счет ограниченного протеолиза.

В основе механизма установленного растормаживающего влияния трипсиногена на эффекты лейэнкефалина может лежать несколько механизмов. Во-первых, это могут быть конкурентные отношения между данными веществами. В этой связи можно напомнить, что трипсин и трипсиноген воспроизводят эффекты инсулина, инсулин рассматривается как закрепленный в процессе эволюции фрагмент трипсина. Такие отношения не исключаются, тем более что эффекты трипсиногена могут проявляться не только путем воздействия на мембранные рецепторы glanduloцитов, но и после транспорта в клетку - на ее органеллы и внутриклеточные процессы. Однако, в этом случае трудно представить разнонаправленное влияние трипсиногена на секреторные эффекты гастрин и энкефалина.

Трудно допустить, что панкреатические протеиназы как гидролазы специфичны к лейэнкефалину как субстрату. Тем более, что последний не всегда доступен для гидролитического действия на то как на нейротрансмитер или парагормон.

Во-вторых, не исключено, что эндогенные и экзогенные протеиназы гидролизуют лейэнкефалин, снимая тем самым его эффекты. Но и это допущение может встретить серьезные возражения - наши данные свидетельствуют о неполном снятии тормозных эффектов лейэнкефалина и о том, что растормаживание его влияний происходит не всегда. Кроме того, доказано существование специальной группы пептидов, инактивирующих гидролазы крови.

Тем не менее, если допустить, что снижение тормозного влияния лейэнкефалина вызвано его деградацией под действием панкреатических протеаз, то данный эффект может проявиться не только из-за уменьшения концентрации в крови тормозящего секрета пептида, но и появления в ней его фрагментов, или изменивших структуру пептидов, обладающих противоположным действием. А возможность структурных перестроек лейэнкефалина с изменением его эффектов реальна в условиях организма.

В-третьих, в связи с допускаемыми уменьшениями под действием энкефалина высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний, не исключено, что панкреатические протеазы модифицируют холинергические эффекты. Во всяком случае, установлено, что потеря панкреатического секрета, часто сопровождающаяся гипотрипсинемией, повышает холинергические влияния на поджелудочную секрецию. Отсюда можно допустить, что гипертрипсинемия панкреатическую секрецию увеличивает и это уменьшает тормозный эффект энкефалина.

В-четвертых, легче всего допустить алгебраическое суммирование эффектов трипсиногена с таковыми лейэнкефалина. Такой подход объясняет и потенцирующее влияние трипсиногена на эффекты пентагастрина, и может быть назван модифицирующим. Молекулярный механизм такого влияния может быть разным и реализоваться как молекулой трипсиногена, так и его фрагментами, образовавшимися в результате ограниченного протеолиза.

Допущений можно делать много, но каждое требует специальных исследований. Перспективность их не только теоретическая, но и прикладная. Прежние и наше исследование свидетельствуют о том, что панкреатическая гиперферментемия и в наибольшей мере гипертрипсинемия повышает реактивность секреторного аппарата желудка к гастрину, поэтому пентагастрин вызывает в данных условиях большую секреторную реакцию.

Модулирующее влияние гипертрипсинемии в большой мере распространяются на ферменто-, чем кислото-выделение.

Лейэнкефалин снижает реактивность секреторного аппарата желудка к гастрину, этот эффект энкефалина, тем не менее, не может в условиях гипертрипсинемии снять секреторное влияние гастрина, но существенно уменьшает его. Так можно резюмировать полученные экспериментальные факты.

В условиях постпрандиальной стимуляции пищеварительных желез и возникающей при этом дифференцированной в зависимости от вида принятой пищи (гипер-

ферментемии), когда повышается и содержание трипсиногена в крови, это потенцирует секреторный аппарат желудка. Выраженность данной потенциации будет тем больше, чем выше содержание в крови трипсиногена, а оно наибольшее после приема белковой пищи. Следовательно, секреция гидролаз пищеварительными железами используется как один из каналов регуляторной интеграции пищеварительных желез, имеет выраженный адаптивный характер, в зависимости от вида принятой пищи.

Гиперферментемии сопровождают ряд патологических состояний. Наиболее ярко они проявляются при патологии поджелудочной железы и особенно при "уклонении" ее ферментов в кровь из-за нарушения оттока секрета из железы и повышения проницаемости ее гистогематического барьера. В этих условиях развивается повышенная желудочная базальная и стимулированная гиперсекреция. Она может иметь компенсаторное значение, но является проявлением нарушения адекватной интеграции панкреато-гастральной "оси". Наоборот, панкреатическая гипоферментемия снижает реактивность секреторного аппарата желудка к ее стимуляторам и требуются иные дополнительные механизмы компенсации секреторной недостаточности желудочной секреции.

Нельзя не отметить, и того полученный экспериментальный материал имеет непосредственное отношение к системной энзимотерапии, основным механизмом которой называется повышение протеолитической активности крови.

В целом в нашей работе получены новые данные, расширяющие представление о регуляции пищеварительных желез и роли в этих регуляторных процессах протеолитических гидролаз.

Полученные данные имеют на наш взгляд, не только теоретическое, но и прикладное значение, так как вскрывают новые патогенетические звенья заболеваний желудка и поджелудочной железы в связи с эффектами гиперферментемий, также открывают новые пути коррекции деятельности желудочных желез.

Литературный указатель

1. Алейник В.А. Гидролазы крови и секреторная деятельность поджелудочной железы в условиях гипо- и гипертрипсиногемии// Автор. Дисс... канд.мед.наук.- Ташкент, 1991. - 21с.
2. Алейник В.А. Процессинг в регуляции деятельности пищеварительных желез // Тез. Докл.науч.- практ. Конф. Сб.: Заболевания органов пищеварения с точки зрения терапевта и хирурга.- Донецк, 1992.- с.35.
3. Алейник В.А., Ахмедов Г.Э., Камакин Н.Ф. и соавт. Гемэнзимные и пептидергические механизмы в гуморальной регуляции секреции пищеварительных желез // Мат. I с. Физиол. Средней Азии и Казахстана.- Душанбе, 1991.- ч. I - 33.
4. Алейник В.А., Ахмедов Г.Э., Камакин Н.Ф. и соавт. Модификация пептидов и их возможная роль в процессинговом типе регуляции пищеварительных желез // Симпозиум СНГ: Организм и среда.- Бухара, 1992.- с.13.
5. Алейник В.А., Ахмедов Г.Э., Камакин Н.Ф. и соавт. Процессинг в регуляции деятельности пищеварительных желез // Конф. Гастроэнтерологов.- Харьков,1992.- с. 24.
6. Алейник В.А., Ахмедов Г.Э., Сухотерин В.Г., Пулатов А.С. Некоторые данные о пептидергических и непептидергических механизмах регуляции железочных желез // Сб. матер. Конф.: Проблемы физиологической реабилитации больных. - Андижан, 1993. С. 37.
7. Алейник В.А., Пулатов А.С., Сухотерин В.Г., Хамрокулов Ш.Х. Влияние процессинговой модификации пептидов в

регуляции главных пищеварительных желез// Сб. матер. Конф.: Проблемы физической реабилитации больных. – Андижан, 1993. – с.37.

8. Амиров Н.Ш. Желудочная секреция, ферменты желудка и их ингибиторы // Физиол.чел. и живот.- М., 1994.- т.13.- С.67-118.

9. Антонов В.К. Химия протеолиза. – М.: Наука, 1993. – 387 с.

10. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии // Обзор Патология, физиология и эксперим.терапия.- 2012.- №4/- С/ 13-27.

11. Ашмарин И.П. Пути пролангации действия нейропептидов // Вест. Росс. Акад.мед.наук.- 1992. №8. – С.7-10.

12. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче // Сб. Итоги науки и техники: Физиология человека и животных.- 1998.- т. 34.- 182 с.

13. Бабкин Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез.- Л.: Медгиз, 2012. – 777 с.

14. Байбекова Г.Д. Роль ферментов поджелудочной железы в саморегуляции и ее секреции: Автореф. Дисс.... Канд. Мед.наук. – Казань, 2018.- 20с.

15. Бакурадзе А.Н., Датемидзе Н.Г., Николаева Т.М. О роли симпатической нервной системы в секреторной деятельности желудка// Физиол. И патол. Пищеварения. Тез докл. – Тарту, 2001. – т.2.- С.228

16. Бассалык Л.С. Гастрин и биогенные амины в нейрогуморальной регуляции желудочной секреции в норме и патологии. Автореф. Дисс.... Докт.мед.наук. – 2005.- 39 с.
17. Беркос О.В. О панкреатической фазе желудочной секреции // Физиол. Журн. СССР. – 1995.- т.51, №3.- С. 363-371.
18. Беркос О.В. Желудочная слизь. Регуляция образования и выделения. В кн. “ Физиология пищеварения “. Л., 2014.- С. 212-226.
19. Берсинбаев Р.И Биохимические механизмы регуляции образования и выделения соляной кислоты, пепсина и слизи в желудке крыс// Автореф. Дис. Докт.биол.наук.- Л. 2011.- 32С.
20. Берсинбаев Р.И., Таиров М.М. Взаимодействие вторичных месенжеров в гормональной регуляции функциональной активности главных клеток желудка // Механизмы действия медиаторов и гормонов на эффекторные клетки // Тез. Докл.- Суздаль, 1999.- С.24.
21. Берсинбаев Р.И., Севинг К.- Фр. Внутриклеточные механизмы сигнализация в париентальных клетках слизистой желудка// Физиол. Журн.им. М.И.Сеченова.- 1993.- т. 79, №7.- С.1-11.
22. Благовидов Д.Ф., Саркисов А.С Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы.- М.: Медина.2007.-136 с.
23. Богач П.Г. Механизмы нервной регуляции моторной функции тонкого кишечника.- Киев: Изд-во КГУ,2001,342 С.

24. Виноградов В.А. Роль гормонов гипофиза и нейропептидов в регуляции функций желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн. Нейрогуморальная регуляция пищеварения (Современные проблемы) // М.: Медина, 2016.- С.202-233.
25. Вольф М., Рансбер К. Лечение ферментами- М.: Мир, 1996.- 231 с.
26. Галочкин В.А., Газдаров В.М. Определенные протеолитической активности трипсина // В кн.: Новые методы и модификации биохимических исследований в животноводстве. Под ред. Н.А.Шманенкова.- М., 1990.- с. 158-163.
27. Геллер Л.И. Желудочная секреция и механизмы ее регуляции у здорового человека. – Л.: Наука, 1995.- 129с.
28. Гельфман А.Е., Левандовский И.В. Дифференцированная фармакотерапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в различные фазы и стадии заболевания // В.кн.: Вопросы диагностики и лечения заболевания органов пищеварения.- Новосибирск, 2011.- с. 129-157.
29. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез.- М.: Медина, 2008.- 264с.
30. Гребенева Л.С. Значение соматостатина в нейрогуморальной регуляции функций органов пищеварения. В кн. Нейрогуморальная регуляция пищеварения (Срвременные проблемы) // М.: Медина, 2003,- с. 169-181.

31. Диксон М. Узоб э. Ферменты (пер.с англ.).- М.:Мир. 2002.- 816 с.
32. Едецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных.- М.: Наука. 1998. - 168 с.
33. Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукьянова Л.Л. Каскадные эффекты регуляторных пептидов/сб.Итоги науки и техники: Физиология человека и животных. - 1991. -.45.- 203 с.
34. Зуфаров К.А., Расулов К.И., Жураев Ш.Р. Эндокринный аппарат слизистой оболочки желудка человека// Физиол.журн.СССР. 1998:- 1.64, 119.- С.1229-1233,
35. Ивашкин В. Т., Васильев В.Ю.,Северин Е.С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей.- Л. : Наука,1997.- 282 с.
36. Ильин В.С., Титова Г.В. О молекулярном механизме действия инсулина//В кн.:Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. - М.: Медицина, 1998.- с. 360-380.
37. Ильин В.С., Протасова Т.Н., Титова Г.В., Шаныгина К.И. Биохимические основы механизмов гомеостаза//В кн. Гомеостаз (ред. 1.Д.Горизонтов).- М.:Медицина, 2001. - С. 114-160.
38. Камакин Н.Ф., Сухотерин В.Г., Чалаков А.К. Влияние парентерального введения очищенного пепсиногена на включение метионина сера-35 в белки секретов тканей//Сб. науч.-иссл. работ цнил д. ВУЗов Узбекистана.- Самарканд, 1994.- в.2. - С. 25-26.

39. Камакин Н.Ф., Сухотерин В.Г., Пулатов А.С. Характер включения метионина в органы и ткани при стимуляции ингибировании пищеварительных желез и влияние инъекций препаратов гидролитических ферментов на усвоение метионина в организме. В кн.: Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и ее регуляция. Мат. Всесма. конф. - Ташкент, 1994.- С.116-118.
40. Кассиль хӓ,1993. 224 0. Г.Н. Внутренняя среда организма.- М.:Наука 1998.- 224с.
41. Климов П.К. Проблемы гормональной регуляции функций органов пищеварительного тракта (обзор)//Тер. архив.- 2005.- 7.47. 2.- 0.129-136.
42. Климов П.К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе.- Л. : Наука, 1996.- 268 с.
43. Климов П.К. Гормональная регуляция секреции желудка/Тез. Всесоюз. конф. по органосохр. операциям (ваготомии) при явненной болезни желудка и двенадцатиперст. кишки.- М.,1998. 0.5-6.
44. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система. Гормональная регуляция функций органов пищеварительной системы. - Л.: Наука, 2006.- 272 0.
45. Климов П.К., Анохина В.В., Барашкова Г.М. и соавт.Влияние некоторых пептидов гипоталамуса на желудочную секрецию у собак// Физиол. журн. СССР.- 1999.- М3.- С. 430-435.
46. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка. Механизмы регуляции//Л. : Наука, 2017. - 256 с.

47. Климов П.К., Грачев Н.И., Котельникова В.И. и соавт. Влияние центрального введения лейэнкефалика на нейросекреторные клетки паравентрикулярного ядра гипоталамуса и энтерохромафинные клетки желудка// Физиол. журн. - 2001.- Т.87, NВ.С.1188-1144.
48. Климов П.К. Полосатов М.В. Гастрин и белки крови // Физиол с журн.00 - 2017. - т.83,N2. - С.313318.
49. Кожемякин Л.А., Ивашкин В.Т.Дорофеев Г.И., Королева Т.Р. Влияние простагландинов на кислотопродуцирующую функцию желудка// В Сб.: Современные методы лечения гастроэнерологических больных. - Ужгород, 1995. - 0.75-76.
50. Комиссарова К.В., Френкель И.Д. Выгоднер Е.В. Содержание серотонина в крови, желудочном соке и серотонинопексическая способность сыворотки крови у больных язвенной болвань// Клин.мед. 2015.- N1.- С. 52-57.
51. Коротько Г.Ф. Выделение ферментов железами желудка. Ташкент:Медицина, 1991.- 366 с.
52. Коротько Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез как регуляторы их деятельности//мед. журн. Узбекистана. 2018.- N2. 0.8-16.
53. Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение, его функциональная организация и роль в пищеварительном конвейере.- Ташкент:медицина, 1990.- 218 с.
54. Коротько Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (очерки о ферментном гомеостазе).- Ташкент: Медицина, 2013.212 с.
55. Коротько Г.Ф. Введение в физиологию желудочно-кишечного тракта.- Ташкент: Медицина УЗССР,2007.- 221 с.

56. Коротько Г.Ф.К теории А.М.Уголева об экскреторном происхождении секреторных процессов//журн. эвол.биохимии и физиологии.- 1994.- И 4. - С.601-607.
57. Коротько Г.Ф., Байбекова Г.Д. Влияние гекстапептида трипсиногена на секрецию желудочных и поджелудочных желез//В кт.: Нейролептиды: их роль в физиол.и патол.- Томск, 2015.- С.141-142.
58. Коротько Г.Ф., Кадыров А.Н., Байбекова Г.Д. Соотношение двух контуров саморегуляции секреции поджелудочной железы в онтогенезе //журн. эвол. биохимии и физиол.- 2013.- т.29.- №1. 0.45-52.
59. Коротько Г.Ф., Курзанов А.Н. Сухотерина Л.А. и соавт. Пептидергическая коррекция секреции ферментов желудочными и поджелудочными железами//Сб.: Перспективы клинического применения препаратов пептидной природы. - Москва, 2017. - С. 130-135.
60. Коротько Г.Ф., Нишанова А.А. О роли адренорецепторных механизмов в обратном торможении панкреатической секреции//Физиол журн.им.Сеченова.- 2014.- т.80.- 110.- С.35-103.
61. Коротько Г.Ф., Саидбаева Л.М. Продукты гидролиза пепсиногена как регуляторы секреторной деятельности пищеварительных желез//Физиол. журн. СССР.- 2002. - т.88,14. - С.585-594.
62. Коротько Г.Ф., Сухотерин В.Г. Роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции ферментовыделительной деятельности желудочных желез//Физиол. журнал СССР.- 1990.- Т.56,119.- С.1242-1248.

63. Коротько Г.Ф., Сухотерин В.Т. Влияние трипсиногена на секрецию желудочных желез// Физиол. журн.СССР.- 1997. Т.63,№ 12. - 0.1697-1703.
64. Косенко А.Ф. Нейрогуморальные пути передачи гипоталамических влияний при экспериментальной язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Проблема физиологии гипоталамуса//Межведомств. науч. сб.- 1994. - Вып. 8.- С.80-87.
65. Котельникова В.И., Соловьева И.А. Влияние антител к гастрину на эндокринные клетки антрального отдела желудка крыс// Физиол. журнал СССР. - 2008. - т. 84,№8. - 1354-1356
66. Кочина Е.Н. Простагландины в нейрогуморальной регуляции функций органов пищеварения //В кн. Нейрогуморальная регуляция пищеварения (Современные проблемы) под ред. В.Х.Василенко, Е. Н. Ко М.: Медицина, 2018.- 228 0.
67. Кривова Н.А. Желудочная секреция при дефиците кортикостероидов//Автореф. дис.....канд.биол. наук. Киев, 1990.- 25 с.
68. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.- М.: Медицинв, 2017.- 480 а.
69. Курзанов А.Н. Метод определения липолитической активности биологических жидкостей/Лаб.дело.- 2015. - 112.- С.748-747.
70. Курзанов А.Н., Алейник В.А., Ахмедов Г.А. Действие лезнкефалина и его синтетических аналогов на секреторную

функцию желудочных и поджелудочной желез /Т. докл. Маждунар. симп. Физиология пептидов.- Ленинград, 1998.- с.110-111.

71. Abita I.P.,Moulih A.,Lazdunski M. et al. A physiological inhibitor of gastric secretion, the activation peptide of trypsinogen//PEBS Lett. 2013.vol.2.- P.251-255.

72. Alpers D.H.Digestion and Absorption of Carbohydrates Proteins//In: Physiology of the Gastrointestinal and tract.Sec. Ed. Editor-in-Chief.L.R. Johnson. New York: Raven Press. 2017.- vol.2.P.1469-1488.

73. Anderson S., Chang Folbeers K., Rosell S. Inhibition of gastric acid secretion in dogs by neurotensin//Life Sci. 1976.- v.19.- P.367-370. M

74. Asnaes S., Bjerregaard B.,Maltstrus J. et al. Antral astrin Cells. Correlation Between the Number of Gastrin Cells and the Total Concentration of Gastrin in Serum and in Antral Mosa. A Pilot Invostigation//Scand. J.Gastroent.- 2006.- v.11, 18.- P.471-474.

75. Baisset A., Cotonat J., Montastrug P.Les hormonesgastrointestinales//Rev. de Med. Toulouse.- 1995.- v.11,P.555-567.

76. Barrowman 1.A. The trophic action of gastrointestinal formones//Digestion.- 1975.- v.12,N2.- P.92104.

77. Becker H.D., Reeder D.D., Thompson J.G. Effect of glu dagon on circulating gastrin//Gastroenterology.- 1993.- v.65, \$1.- F.28-35.

78. Berkowitz J., Duetow G., Belleza N. Molecular factors in antral permeability and their proposed role in regulation of gastrin release//Gastroenterology. 2000. v.58.- P.27-39.
79. Braganza M., Gibbs A.C., Howat H.T. The influence of cretion on the secretion of pepsin in response to acid stimu Jants in the snaesthetized cat//3.Physiol. (Gr.Britan.).- 2015. 52, N3.- P.791-801.
80. Braungh B.J., Korman M.G., Hansky J. Gastrin and sold studies in the pouch dog. 1. The response to food and insulin hi poglicamia//Scand. J.Gastroebterol.- 1992.- v.7, 16.- P.519-523.
81. Chance R.E.,Ellis R.M.,Brower W.V. Forcine proinsulin: characterization and amino acid sequence//Solence.- 2008.-vol. 161.- P. 165.
82. Davidson H.W..Hullon J.C. The insulin secretory granule carboxypeptidase. H.Purification and demonstration of involvement in proinsulin processing//Biochem. S.- 1997.- vol 245, 12.- P.575-582.
83. De Haas G.H.,Postema N.M.,Nieuwenhuizen W., DeenewLL.M. Van. Purification and properties of an antonio zymogen ofphospholipase A from poroine panoress//Biochim.biophys.acts.1997.- v.159.- 118,
84. Demling L. Gastrointestinale 1996.- N14.- Sonderheft, P.63-69. Hormone//Gastroent.
85. Desechoolt-Lanckman Monique, Bui Ngoc Dien.Cholecysto kinine octa-anol tetrapeptide degradation by synoptic membranes. 1. Evidence for competition with enkephalins for in vitro common degradation pathways//Peptides.- 2011.- M2.- S.113-118.

86. Dockray G. J. Peptides of the gut and brain the cholecystokinins//Proc. Nutr.Soc.- 2018.- vol.46, N1.P.119-124. 142. Dockray G.J., Debas H.T.,Walsh G., Grossman M. I. Mole gastrin in entral mucose and serum of cularforms of gastrin//Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.- 1995.- Vol.149, 2. 7.550-553.
87. Dotevall C. Die hormonale Hommung der Magen- und Panc rassekretion//Verl.Dtsch. Dtrh.Ges. Inn. 80. Kongr.Wiesbaden,1994.- Munhen, 1994.- P.380-385.
88. Doyle W..Wolfe M.M., McGuidan J.E. Hepatic clearance of gastrin and cholecystokinin peptides//Gastroenterology. 2005. vol.87, N1.- P.60 68.
89. Ebert R.,Greutzfeldt W. Gastric inhibitory polipeptide/ Clin, Gastroenterol.- 1990.- v.9, N3.- P.679-698. 146. Eykselein V.E..Bottcher W., Kauffman 6.1.,Walsh J.H.M lecular heterogeneity of canine cholecystokinin in portal and peripheral F.173-185. plasma//Reque Peptides. 2015 vol.9,
90. Feldman M.,Walsh I.H., Taylor 1.L. Effect of naloxone and morphine on gastric acid accretion and on acrum gastrin and pancreatic polipeptide concentrations in humans//Gastroenterolo Ty.- 2008.- v.79, N2.P.294-298.
91. Fiddian-Green R.G.,Pittenger G..Kothary P. Effect of lusinal somatostatin on acid secretion and gastrin release//Scand. J. Gastroent.- 2016.- v.15, N3.- P.305-309.
92. Fjalland B. Adrenergetic and Serotoninerגיע Mechanisms in Gastric Secretion in Rats//Acta pharmacol.a. Toxicol. 2010. V.33.- P. 109-112.

ISBN: 978-9910-9859-9-7

ББК: 52.5+54.132я7

УДК: 612.062+612.084

Хамрокулов Шарифжон Хошимович

**Воздействия различными раздражителями на
секрецию желудочных желез на фоне
гиперферментемии
(монография)**

