

241981,

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

С. А. ТЕЭСАЛУ

**ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК В ДЛИТЕЛЬНЫХ
ОПЫТАХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ
РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Diss.Trт.

351142

Тарту 1965

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

С. А. ТЕЭСАЛУ

ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК В ДЛИТЕЛЬНЫХ
ОПЫТАХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ
РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тарту 1965

8

Tartu Riikliku Ülikooli
Raamatukogu
352.550

Диссертационная работа выполнена на кафедре физиологии Тартуского государственного университета.

Научный руководитель - завед. кафедрой физиологии ТГУ, профессор, доктор медицинских наук
Э.Г.Кяэр-Кингисепп.

Официальные оппоненты:

1. Профессор, доктор биологических наук
А.В.Риккль.
2. Доцент, кандидат медицинских наук
Л.Я.Тяхеппьлд.

Защита назначена Советом медицинского факультета Тартуского государственного университета на " " _____ 1965 г.

Дата рассылки автореферата " " _____ 1965г.

Ученый секретарь ТГУ:
(И.Мааров)

Функции поджелудочной железы в организме крайне разнообразны. Этот орган играет значительную роль в процессе пищеварения и в углеводном обмене. Установлено участие поджелудочной железы в белковом и жировом обмене, а также связь ее с кроветворением. Исследования последних лет показали, что роль поджелудочной железы в организме еще значительно сложнее: доказано, что она имеет известное значение в процессе свертывания крови, в выработке веществ медиаторного действия и в обмене веществ соединительной ткани. Участие поджелудочной железы в разных проявлениях в жизнедеятельности организма объясняет и крайнюю сложность клинической картины функциональных расстройств этого органа. Для разъяснения как нормальных, так и патологических изменений функций поджелудочной железы необходимо многостороннее изучение физиологических механизмов ее деятельности.

О деятельности поджелудочной железы к настоящему времени накоплены обширные материалы, но сопоставление результатов отдельных исследований затрудняется вследствие большого разнообразия функций железы, сложностью эксперимента, приводящей к применению многообразных методических вариантов, а также отсутствием единых критериев оценки функций этого органа.

Для дальнейшего изучения деятельности поджелудочной железы необходимо развитие комплексных исследований с одновременным применением разных физиологических, биохимических, морфологических и клинических методов.

Изучение внесекреторной деятельности поджелудочной железы начато в середине прошлого столетия Клодом Бернаром (Claude Bernard) и В.Кюне (W. Kühne).

Одновременно был поднят и вопрос о получении чистого панкреатического сока для исследования. Хотя первая попытка получения панкреатического сока методом временной фистулы была сделана еще в XVII столетии Рене де Грааф (Regnier de Graaf), более длительное собирание сока удалось провести только во второй половине XIX столетия Р.Гейденгайну и Н.О.Бернштейну. Усовершенствование методики наложения хронической фистулы протока поджелудочной железы, а также метода ухода за животными при проведении длительных опытов дали И.П.Павлову возможность приступить к исследованию регуляторных механизмов поджелудочной железы и ее значения в процессе пищеварения. За первыми наблюдениями о роли блуждающего нерва в регуляции секреторной функции поджелудочной железы (И.П.Павлов и М.Афанасьев, 1878) следует ряд экспериментальных исследований И.П.Павлова и его сотрудников (П.Д.Кувшинский, 1888; В.Н.Васильев, 1893; И.Л.Долинский, 1894; Л.П.Попельский, 1894; А.А.Вальтер, 1897 и др.), выясняющих вопросы иннервации поджелудочной железы, влияние соляной кислоты и рода пищи на секреторную деятельность (А.А.Вальтер, 1897), а также приспособление железы к пищевому режиму (В.Н.Васильев, 1893) В работах И.Л.Долинского (1894) и Л.П.Попельского (1896) установлена возможность получения секрета поджелудочной железы на введение соляной кислоты в дуоденум. Выясняя механизм действия соляной кислоты на поджелудочную железу, В.М.Бейлис и Е.Х.Старлинг (W.M.Bayliss a. E.H. Starling, 1902) открыли секретин - гуморальный возбудитель поджелудочной железы.

Новые перспективы оценки секреторной функции поджелудочной железы открылись в первой половине настоящего столетия в связи с усовершенствованием методов химического анализа и исследований физико-химических и ферментативных свойств белка. Применение методов фракционирования белковых систем

(электрофореза, ионообмена, хроматографии) дает возможность разделения отдельных компонентов ферментного состава панкреатического сока. Первые данные, полученные при фракционировании белков секрета поджелудочной железы методом электрофореза, были представлены М.П. Манро и И.Е. Томасом (M.P. Munro и J.E. Thomas) в 1945 году; они определяли число и подвижность компонентов, полученных при фронтальном электрофорезе. В дальнейшем были выяснены ферментативные свойства некоторых белковых компонентов на протеинограммах панкреатического сока (G.M. Buggne, J.I. Phinney, M. Schachter и E. Gordon Young, 1951; A. Delcourt и R. Delcourt, 1953; H.A. Rotschild и L. Jungueira, 1956 и др.). П.И. Келлер, К. Коэн и Х. Нейрат (P.J. Keller, E. Cohen, H. Neurath, 1958) установили ферментативные свойства для большинства белковых компонентов, полученных при фракционировании поджелудочного сока быка хроматографией на колонке целлюлозных ионообменников. Уточненными методами ферментативного анализа секрета выяснено, что протеолитическое, амилитическое, липолитическое действие сока осуществляется целыми комплексами узко специализированных ферментов (P. Desmuelle и M. Rovey, 1961; B. Richterich, 1961 и др.). Особенно многообразным является комплекс протеолитических ферментов. Выяснено, что в различных условиях отдельные ферменты этого комплекса изменяются неодинаково. По данным А.М. Уголева (1961), приспособление химотрипсина и трипсина к составу пищи происходит различно.

Параллельно с усовершенствованием методов изучения панкреатического сока развивается и изучение регуляторных механизмов поджелудочной железы. К.М. Быковым и И.Т. Курциным с сотрудниками была выяснена роль коры головного мозга в регуляции деятельности поджелудочной железы, в том числе через вторую сигнальную систему у людей (К.М. Быков и Г.М. Давыдов, 1935).

Детально анализирует секреторную деятельность поджелудочной железы в свете взаимодействия интерорецептивных влияний, а также корковых и подкорковых центров А.В.Риккья. Регулирующее значение симпатической иннервации в деятельности поджелудочной железы было изучено А.В.Соловьевым с сотрудниками.

В литературе нам не удалось найти работ, в которых при одновременном наблюдении были бы изучены взаимные соотношения количества сока и динамики секреции с его ферментативным составом при применении натурального пищевого раздражителя в условиях длительного эксперимента. Разностороннее изучение секреторной деятельности поджелудочной железы в различных функциональных состояниях ее явилось и задачей настоящей работы. В длительных экспериментах на собаках изучали динамику секреции, количество и ферментативные свойства секрета поджелудочной железы на фоне постоянного основного пищевого режима при использовании различных пищевых раздражителей и на гистамин. Для исследования деятельности поджелудочной железы в измененных условиях регуляции функций организма проведены опыты с длительным применением малых доз фенобарбитала. По данным предыдущих работ кафедры физиологии ТГУ, барбитураты при их длительном введении вызывают значительные сдвиги в деятельности внутренних органов (Э.Кяр-Кингисеп, 1955; Р.В.Сийда, 1955; Э.Кяр-Кингисеп и М.Тэосте, 1957; М.Тэосте, 1958).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ОПЫТОВ

Опыты проводились на собаках с хроническими фистулами протока поджелудочной железы, оперированных по Павлову, и на собаках с пересаженной поджелудочной железой, оперированных по Айви и Фаррель (А.С. Ivy и J. Farrall, 1928). Хроническая фистула протока поджелудочной железы была наложена 22 собакам. Из них 14 собак заболели и погибли в первые месяцы после операции, в связи со специфическим заболеванием при хронической потере сока. Данные, полученные на этих собаках, в работе не приводятся. У 7 подопытных животных за период опытов признаков специфического заболевания не отмечалось. У 1 собаки они появились в течение первого месяца после операции. Это заболевание мы лечили подкожными инъекциями секрета поджелудочной железы по схеме, выработанной под руководством А.В.Риккль (И.М.Джаков и Г.Ф.Милишкевич, 1957). Животное выдоровело и находилось в хорошем состоянии в течение года и девяти месяцев. При проведении опытов особое внимание уделялось уходу за животными и их общему состоянию. При наблюдении за животными отмечено, что состояние их значительно улучшается при даче липокаина и добавлении к пище сырого куриного яйца (по данным А.А.Шалимова /1964/, куриный желток обладает липотропным действием).

Пересадку каудальной части поджелудочной железы в молочную железу произвели у 5 собак. При этой операции на первом этапе было проведено отделение каудальной части железы, пересадка ее в молочную железу и введение панкреатического протока в брышную стенку. У 2 собак из 5 выделение

панкреатического сока после этой операции было настолько незначительным, что провести опыты не удалось. У 3 собак секреция колебалась в пределах от 2 до 10 мл. У 1 животного был осуществлен второй этап операции с перерезкой нервно-сосудистого пучка выделительного каудального участка железы. Состояние всех подопытных животных было хорошим, специфического возбуждения не наблюдалось.

Все собаки выздоровели после операции *per primam*. Систематические наблюдения были начаты на первой неделе (7-8 дней) после операции. Опыты проводились в утренние часы натощак, через 16-18 часов после последнего кормления, в отдельной комнате, по-возможности изолированной от шума. Секрецию поджелудочной железы наблюдали на пищевые раздражители и на гистамин. В качестве пищевых раздражителей брали мясо (200 г сырой измельченной говядины или телятины), молоко (600 и 1200 мл), мясо в бульоне (500 мл) и смешанную пищу (1,0 или 1,5 кг). Для достижения требуемого калоража собакам после опыта на пищевой раздражитель давали смешанную пищу с добавлением витаминов. У 3 подопытных животных (№ 6, 7, 9) пищевой режим отличался постоянством водно-солевого баланса. При исследовании секреции на фоне фенобарбитала, указанный препарат вводили курсами в дозе 20 мг на 1 кг веса в течение 14-22 дней ежедневно 1 раз в сутки за час до дачи пищевого раздражителя.

Поджелудочный сок для оценки исходного функционального состояния железы собирали в ряде опытных серий в течение часа перед дачей пищевых раздражителей. После еды секрет собирали за 15, 30 или 60 минут в течение 4-6 часов, в некоторых опытах - в течение 7-8 часов. Секрецию на гистамин наблюдали в продолжении 2-3 часов. Анализы сока проводили в

порциях за 1 или 4 часа. Сок собирали в стерильные пробирки на льду и до анализов сохраняли в холодильнике при температуре 0 - +2°C.

При оценке секреции поджелудочной железы за основу принимали: 1) количество выделенного секрета, 2) динамику секреции, 3) свойства секрета. При анализе ферментативных свойств секрета определяли его амилolyтическую активность по Вольгемуту (J. Wohlgemuth) и Смит-Рюу (B.W. Smith и H.J. Roe, 1949) и протеолитическую активность по методу Метта и пробой на рентгеновской пленке. Содержание бикарбонатов определяли титрованием 0,1% H_2SO_4 при применении индикатора Ташира. Общий азот в соке определяли микрометодом Кьельдаля. Для более детального анализа белкового состава сока проводили фракционирование белков методом электрофореза на бумаге. В качестве буферных растворов использовали веронал-мединаловый (pH 8,6), фосфатный (pH 7,4) и бората натрия (pH 10) буферные растворы. Электрофорез проводили в камере с вертикальными лентами при температуре +2°C. Для выяснения более подходящих условий электрофорез поджелудочного сока проводился под постоянным током с напряжением 180-300 вольт в течение 10-32 часов. Результаты опытов показали, что наиболее пригодными условиями для электрофореза поджелудочного сока являются: напряжение постоянного тока 250-300 вольт и время 12-14 часов. При электрофорезе применяли хроматографическую бумагу ТУ-757-57 "Б" размером 41x4 см. На бумагу микрошпатель наносили 0,015 мл поджелудочного сока. После проведения электрофореза ленты высушивали при температуре 100°C (15 минут), окрашивали амидочерным (20 минут), затем промывали раствором фенолуксусной кислоты.

При анализе электрофореграмм вычисляли подвижность фракций. Относительное содержание белковых фракций определяли при помощи планиметрии⁺). Для характеристики ферментативных свойств белковых фракций, полученных при электрофорезе, на электрограммах проводились количественные определения: амилитические - по В.В. Smith и Н.С. Roe (1949), протеолитические - по J. Charney и R. Tomarelli (1947) и липолитические - по С. Huggins и J. Lapidus (1947). Субстратами являлись соответственно крахмал, сульфаниламидо-азаказеин и р-нитрофенол-стеарат.

Представленный в настоящей работе материал получен на 8 собаках-самцах (собаки № 1-8) с хронической фистулой протока поджелудочной железы и на 3 собаках-самках (собаки № 9, 10, 11) с пересаженной в молочную железу каудальной частью поджелудочной железы. На подопытных животных № 1-5 и № 9, 10, 11 опыты проводились ежедневно, при этом длительность опытных периодов составляла от 21 до 178 дней. Секрету поджелудочной железы, при применении в качестве пищевого раздражителя мяса, изучали у 6 собак (№ 1-6) с хронической фистулой протока поджелудочной железы и у 3 собак (№ 9, 10, 11) с пересаженной поджелудочной железой (всего 758 опытов). Секрету на молоко, смешанную пищу и мясо в бульоне изучали у 3 собак (№ 6, 7, 8) (всего 126 опытов). На фоне фенбарбитала секретция поджелудочной железы на пищевой раздражитель (мясо) изучали у 4 собак с хронической фистулой протока поджелудочной железы (№ 1, 2, 3, 6). Из них в одном случае (собака № 2)

⁺) Применяли денситометр, сконструированный в Тартуском государственном университете (В.М.Кийс, В.А.Ребен, А.Л.Ягосильд, 1964).

Фенобарбитал давали повторно с перерывами в 8 месяцев (число опытов на фоне фенобарбитала - 86). Секретция пересаженной поджелудочной железы на фоне фенобарбитала изучалась у 3 собак (№ 9, 10, 11). В одном случае (собака № 9) фенобарбитал давали после первого и второго этапов операции (число опытов на фоне фенобарбитала у этих собак - 55).

Секретцию поджелудочной железы на гистамин изучали у 2 собак с хронической фистулой (№ 6, 7) и у 1 собаки с пересаженной поджелудочной железой (№ 9).

Фракционный анализ поджелудочного сока проводили у 3 собак с хронической фистулой протока поджелудочной железы (№ 6, 7, 8). Для этого проведено более 500 анализов. Полученный материал обработан статистически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

1. Динамика секреции и количество поджелудочного сока

Анализ данных, полученных в опытах с использованием в качестве пищевого раздражителя мяса, показывал следующее: применение пищевого раздражителя вызывает секрецию поджелудочного сока, уровень которой повышался и понижался на протяжении опыта имеет волнообразный характер. Количество сока, измерявшегося каждые 15 минут, показывает, что волны изменения уровня секреции могут быть и кратковременными (15 мин.) и длительными (45-60-75 минут). Для данных, полученных у собак № 1, 3, 4 в динамике секреции по часам характерным было то, что интенсивность секреции быстро нарастала и оставалась высокой в первые 1-2 часа, затем понижалась и к концу четвертого часа ее уровень был наиболее низким. Иногда максимум секреции приходился на третий

или четвертый час. Между отдельными опытными животными наблюдались некоторые индивидуальные особенности: так, у собак № 2 и № 6 максимум секреции довольно часто приходился на четвертый час (19-20% случаев) (табл. 1).

Таблица 1

Данные о динамике секреции поджелудочного сока при применении пищевым раздражителем мяса

№ и кличка собаки	Число опытов	Максимум секреции в отдельные часы (в %)				Примечание
		1	2	3	4	
		часы				
№ 1 (Паука)	21	38	57	5	-	
	56	71	14	9	-	6% случаев 2 максимума
№ 2 (Бой)	32	46	25	10	19	
№ 3 (Типа)	21	76	10	9	5	
№ 4 (Тукэ)	42	40	40	10	-	10% случаев 2 максимума
№ 5 (Наки)	32	44	37	13	-	6% случаев 2 максимума
№ 6 (Кранте)	35	37	26	11	20	6% случаев 2 максимума

В указанных опытах после дачи пищевого раздражителя уровень секреции повышался медленно и в течение первых часов выделялось мало сока. У собак № 2 и № 6 в некоторые опытные дни секреция была очень низкой. У собаки № 6 такая же картина отмечена при применении в качестве пищевого раздражителя молока. Чтобы выяснить наблюдается ли низкий уровень секреции только в отдельные опыты на опреде-

ленный раздражитель, или такое состояние является длительным, у собаки № 6 в один и тот же опытный день изучали секрецию на различные пищевые раздражители. Для этого проводился следующий опыт: подопытное животное утром в обычное время опыта получало один пищевой раздражитель (мясо или молоко), через 4 часа наблюдений после небольшого перерыва животному давали еду вторично - смешанная пища постоянного состава. Данные, полученные в этих опытах, показывали, что в ряде опытных дней низкий уровень секреции наблюдается в течение длительного периода и на разные виды пищи. Но в некоторых опытах отмечен низкий уровень секреции на первый и высокий - на второй пищевой раздражитель.

У собак, с пересаженной поджелудочной железой, кривая динамики секреции по часам отличалась от таковой же кривой у собак с хронической фистулой протока поджелудочной железы тем, что секреция трансплантата в течение первых двух часов после дачи пищевого раздражителя (мясо) была низкой и повышалась только в течение третьего и четвертого часов.

У собак № 6, 7, 8 изучали секрецию поджелудочной железы еще и на другие пищевые раздражители - на молоко, смешанную пищу и мясо в бульоне. Эти данные показывали, что уровень секреции в течение одного опыта повышался и понижался волнообразно, как и при секреции на мясо. Кривая динамики по часам отличалась тем, что при применении в качестве пищевых раздражителей молока и смешанной пищи уровень секреции нарастал медленнее и максимум достигался значительно позже - к 2-3 часам.

Изучение секреции поджелудочной железы при длительных ежедневных наблюдениях в течение до 5 месяцев подряд обнаруживало характерную особенность, которая выражалась в периодических изменениях уров-

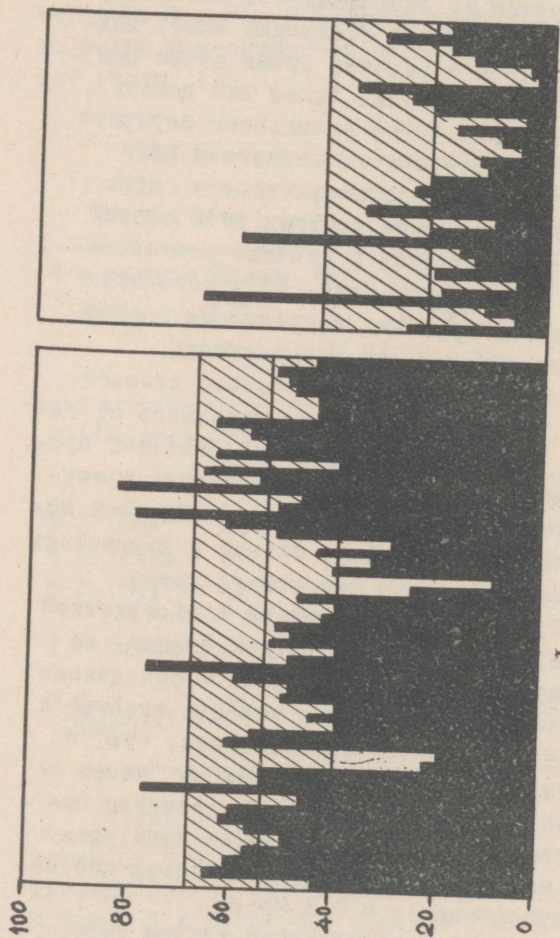


Рис. 1. Количество поджелудочного сока на мясо за отдельные опытные дни. I - у собаки № 1; II - у собаки № 2.

Заштрихованная площадь - квадратичное отклонение; черная линия в середине - арифметическое среднее.

ня секреции. В отдельные опытные дни уровень секреции был низким, затем постепенно повышался до максимума, в последующие же дни вновь достигал исходного уровня (рис. 1). Описанный цикл изменений уровня секреции повторялся как у собак с высоким уровнем, так и у собак с низким уровнем секреции сока.

Следует отметить, что у одного и того же животного при секреции на мясо количество сока было больше и амплитуда колебаний секреции более выражена, чем при секреции на молоко. Длительность периодов в отношении уровня секреции и диапазона его колебаний у отдельных животных могла быть различной. Описанная периодика наблюдалась и у собак с переезженной поджелудочной железой.

II Белковый состав поджелудочного сока

Для анализа соотношения ферментных систем поджелудочного сока проведено фракционирование белков методом электрофореза на бумаге. В буферном растворе борагата натрия (рН 10) и в фосфатном буферном растворе (рН 7,4) удалось выделить от 3 до 5 анодных фракций. Кроме того, в фосфатном буферном растворе на нулевой линии осталась одна, относительно четко выраженная фракция, к катоду перемещалась одна маловыраженная фракция. В буферном растворе борагата натрия фракция на нулевой линии и движущаяся к катоду фракция почти отсутствовали. В медианал-вероналовом буферном растворе (рН 8,6) выделялось до 8 фракций (2-3 катодных и 3-5 анодных), на нулевой линии осталась одна фракция.

Так как в нашем опыте в веронал-медианаловом растворе отделилось наибольшее число фракций, то

можно сделать вывод, что этот буферный раствор является наиболее подходящим для электрофореза панкреатического сока, и в дальнейшем мы в своих опытах использовали его.

Проводились анализы сока, выделенного до дачи пищевого раздражителя и после этого. В качестве пищевых раздражителей применяли мясо, молоко, смешанную пищу и мясо в бульоне (опыты на собаках №6, 7, 8).

Из сока, полученного до еды, отделялось до 8 фракций - 3 катодных, 4 анодных, 1 фракция оставалась на нулевой линии. Относительное содержание белка в разных фракциях было следующее: наибольшее количество белка двигалось к аноду (относительное содержание в большинстве случаев было в пределах 40-47%), на нулевой линии осталось 25-35% белка, - остальное количество (12-25%) направлялось к катоду. Сравнение протеинограмм, сделанных из сока, полученного до и после еды, показывает, что характерным является увеличение содержания анодных фракций в соке после еды, особенно за счет наиболее подвижных анодных фракций (фракции № 6 и 7). Описанные изменения наиболее выражены в соке, выделенном в первые и второй часы опыта (рис. 2).

Для сравнения свойств сока, выделяемого на пищу в отдельные дни, в ряде серий опытов проводили электрофоретические анализы общего количества сока, выделявшегося после дачи пищевых раздражителей. Анализы протеинограмм, полученных при даче различной пищи (мясо, молоко, смешанная пища), показали следующее. Между протеинограммами сока, полученными на молоко и смешанную пищу ясно выраженных различий не имелось. Протеинограмма сока, полученного на мясо, отличалась меньшим общим количеством фракций, по сравнению с предыдущими протеинограммами. (рис. 3).

Если в соке, выделенном на молоко и смешанную пищу, отделялось 2-3 катодных и 3-5 анодных фракций, то в соке, выделенном на мясо, было 1-2 катодных и 2-3 анодных фракции, причем анодные фракции с большей подвижностью отсутствовали. Из этого следует, что секреция панкреатического сока на различные пищевые раздражители отличается количеством, динамики секреции и белкового состава.

Анализ протеинограмм панкреатического сока в отдельных опытах показал, что при одном и том же виде пищи состав панкреатического сока по отдельным опытам несколько различается. Отличия выражаются в особенно низком содержании отдельных фракций или в полном их отсутствии. Характеристика белковых фракций на основании их подвижности показала, что для большей части фракций характерна довольно стабильная подвижность, наряду же с этим в соке имеются фракции, подвижность которых варьирует больше. При этом диапазон колебаний в содержании отдельных фракций по опытам был различным. Особенно изменчивым в ходе пищеварительного процесса по часам было относительное содержание анодных фракций большой подвижности.

Протеинограммы сока, полученного на гистамин, значительно отличаются от полученного при секреции на пищевые раздражители. В протеинограмма сока на гистамин анодных фракций мало (2-3); анодные фракции с большой подвижностью почти отсутствуют (фракции № 7 и 8). Сравнение протеинограмм сока, полученного на гистамин по часам - за час до инъекции гистамина - показывает, что число анодных фракций и их относительное содержание в соке, выделенном на гистамин, уменьшается; относительное же содержание катодных фракций существенно не изменяется.

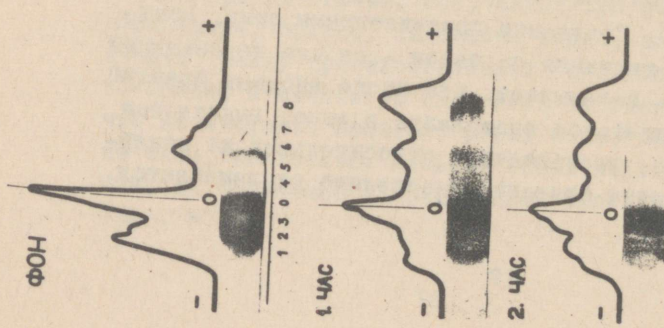


Рис. 2.

Протеинограмма часовых порций поджелудочного сока (пища - мясо в бульоне).

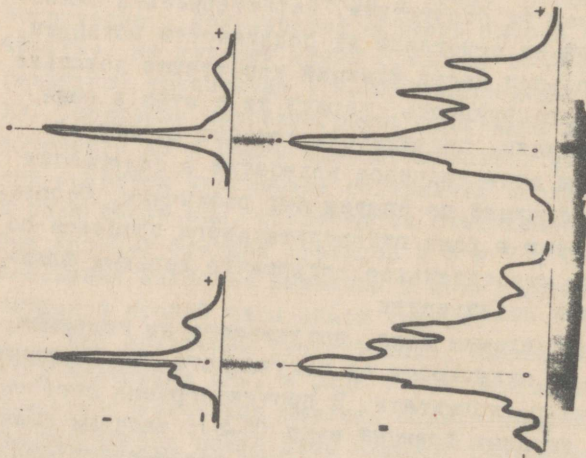


Рис. 3.

Протеинограммы поджелудочного сока при даче мяса (I) и молока (II).

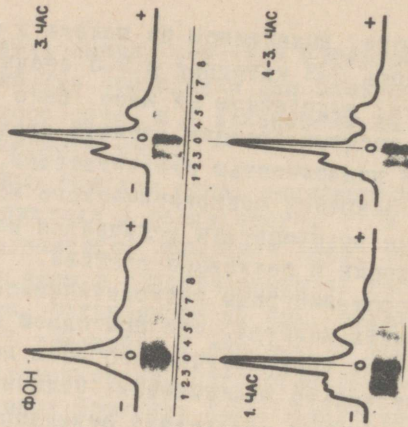


Рис. 4.

Протеинограммы поджелудочного сока по часам при секреции на гистамин.

Протеинограммы сока, выделенного на гистамин, в отдельные часы опыта между собой менее различны, чем протеинограммы сока, выделенного на пищевые раздражители (рис. 4).

Анализируя соотношение белковых систем панкреатического сока на различные раздражители (пищевые раздражители, гистамин), можно прийти к заключению, что соотношение белковых систем панкреатического сока зависит от раздражителя, вызывающего секрецию, но изменяется в процессе пищеварения. Содержание и число отдельных фракций при применении одного и того же раздражителя значительно колеблется, но характерные различия, полученные при применении различных раздражителей, превышают пределы этих колебаний. При этом изменения в ферментативных системах панкреатического сока не происходят однородно. В ряде случаев значительно увеличивается содержание наиболее подвижных анодных фракций (№ 7,8). Содержание последних особенно изменяется после еды. При секреции на гистамин содержание этих фракций в соке может быть весьма небольшим или же они полностью отсутствуют.

При определении ферментативных свойств отдельных фракций выяснилось, что в соке имеются катодные и анодные фракции, обладающие протеолитическим свойством. Число протеолитически активных фракций в отдельных опытах колебалось от 2 до 5. Липолитическую активность наблюдали во фракциях, движущихся к катоду и движущихся к аноду (подвижность $1,82 \times 10^{-5} \text{ см}^2 \text{ сек}^{-1} \text{ вольт}^{-1}$, т.е. больше, чем протеолитически активных фракций). Амилитическая активность выявлена во фракции, которая при электрофорезе оставалась на нулевой линии. Иногда обнаруживали амилитическую активность и во фракции, движущейся к

аноду. Более детальное изучение, проведенное на кафедре органической химии ТГУ, показало, что свойства (рН и температурный оптимум) амилолитических фракций различны: оптимальная активность нулевой фракции наблюдалась при рН 7,2 и при температурах 35-40°C и 76-86°C; фермент инактивировался при температуре 120°C. Активность анодной амилолитической фракции была максимальной при температуре 35°C и при рН 7,2-8,3; фермент инактивировался при температуре 50°-60°C.

На основе определения ферментативных свойств отдельных фракций на протеинограммах, можно сделать вывод, что находящиеся в панкреатическом соке протеолитические, липолитические и амилолитические ферменты имеют различные свойства. Часть из них имеется в соке всегда, другие - иногда отсутствуют. Из протеолитических активных фракций в соке всегда встречались малоподвижные анодные фракции, которые на протеинограммах отмечены номерами 4 и 5. Другие протеолитически активные фракции в соке не постоянны. Из амилолитических фракций в соке всегда имелись нулевая фракция, анодная амилолитическая активная фракция в некоторых случаях отсутствовала.

Определение общей протеолитической и амилолитической ферментативной активности поджелудочного сока показало, что ферментативные свойства сока в некоторой мере связаны с уровнем секреции. Между количеством сока и его протеолитической активностью часто (но не всегда) наблюдалась отрицательная корреляция - при интенсивной секреции протеолитическая активность сока была низкой и наоборот. Амилолитическая активность сока колебалась меньше и зависимости между количеством сока и этой активностью установить не удалось.

В опытах на собаке с пересаженной поджелудочной железой (№ 9) после полной денервации наблюдалось значительное понижение протеолитической активности сока и почти отсутствие изменений в эмильгитической активности его, по сравнению с активностью этих ферментов при сохранении частичной иннервации этой железы.

III СЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ФЕНОБАРБИТАЛА

Методика проведения опытов описана на стр. 10, 11

а) Количество выделяемого сока и динамика секреции на фоне фенобарбитала

В период дачи фенобарбитала у всех подопытных животных уровень секреции на пищевой раздражитель (мясо) был значительно выше, чем в исходный период. При этом интенсивность секреции в отдельных сериях опытов повышалась, в некоторых случаях уже в первые дни дачи фенобарбитала (собака № 2, первый период). При повторной даче фенобарбитала интенсивность секреции повышалась постепенно и достигала максимума в конце первой недели (собака № 2, первый период; собака № 3) или в течение второй недели (собака № 1, собака № 2, второй период; собака № 6).

У всех подопытных животных на фоне фенобарбитала наблюдались опытные дни со значительно низким уровнем секреции. Например, у собаки № 2 во второй период дачи фенобарбитала уровень секреции был низким на 7 и 8 дни (количество секрета 36,8 мл и 41,2 мл); на 9 день количество секрета достигало 239,0 мл (рис. 5).

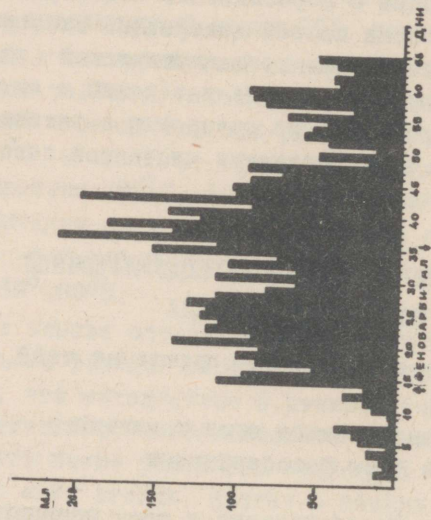
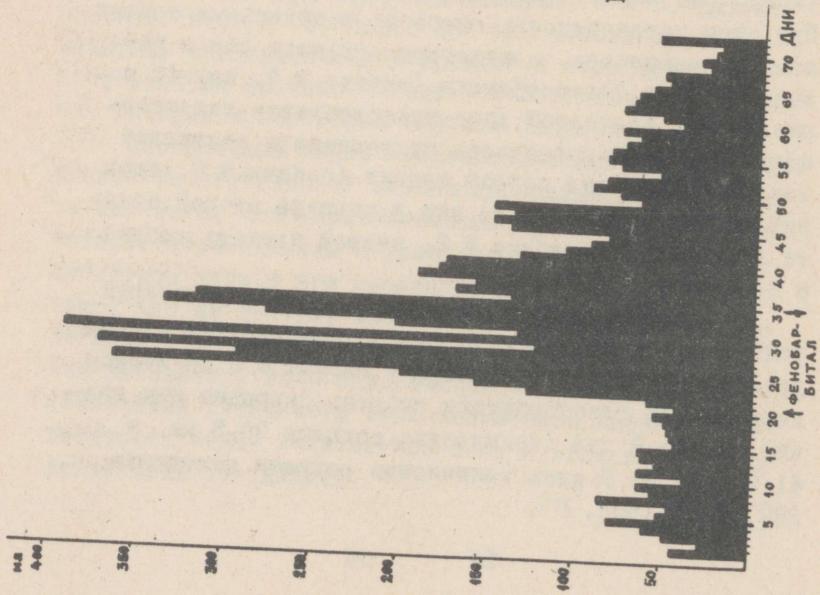


Рис. 5. Общее количество сока поджелудочной железы за 4 часа за отдельные опыты. Выше два в исходный период, в период дачи фенобарбитала и после отмены его: 1 - у собаки № 1; 2 - у собаки № 2.

За весь период дачи фенобарбитала у всех подопытных животных наблюдались опытные дни с более высоким и нязким уровнем секреции, при-этом амплитуда колебаний уровней секреции была больше, чем в исходный период.

Данные, полученные на собаке с пересаживной поджелудочной железой на фоне фенобарбитала до и после полной денервации, показали следующее: в первый период дачи фенобарбитала, начиная с 8 дня, наблюдалось увеличение интенсивности секреторной деятельности поджелудочной железы. Общее количество сока в этот день составляло 12,6 мл, что превышало средние данные, полученные в исходный период почти в 2 раза (средние данные в исходном периоде равнялись $6,6 \pm 1,7$ мл). В последующие дни до прекращения введения фенобарбитала секреция удерживалась на высоком уровне (фенобарбитал вводили в течение 15 дней). Во второй период введения фенобарбитала (после полной денервации железы) наблюдалось увеличение интенсивности секреции позднее, начиная с 13 дня (фенобарбитал вводили 21 день).

Анализ динамики секреции у собак с хронической фистулой протока поджелудочной железы на фоне фенобарбитала показал, что особенно интенсивной была секреция в первой фазе. У собаки № 1 секреция после кормления была настолько интенсивной, что в первые четверть часа выделилось до 60 мл сока, что в 10 раз превышало средний уровень исходного периода. Почасовую динамику секреции на фоне фенобарбитала характеризовал максимум секреции в первый час.

У собаки с пересаживной поджелудочной железой в период дачи фенобарбитала особенно повышено было количество сока, выделяемое в течение второго часа после дачи пищевого раздражителя. Сравнение средних данных, полученных при интенсивной секреции,

со средними данными исходного периода показало, что количество сока по часам увеличилось соответственно на 145%, 325%, 155% и 71%.

В период дачи фенобарбитала исследовалась секреция поджелудочной железы и перед дачей пищевого раздражителя (в течение 1,5 часа). У собак с хронической фистулой поджелудочной железы количество сока за этот период, в первые дни дачи фенобарбитала, было от нескольких миллилитров до 20 мл. В дальнейшем секретарный уровень перед пищевым раздражителем часто был довольно высоким. Например, у собаки № 1 на девятый день дачи фенобарбитала, перед применением пищевого раздражителя, выделилось 60 мл сока; в этот опытный день секреция после еды была также самой интенсивной за период дачи фенобарбитала - 392,0 мл. У собак № 2 и № 6 секреция перед пищевым раздражителем наиболее интенсивной была на пятый (55,0 мл) и девятый дни (26,0 мл). После еды количество сока за четыре часа составляло 103,4 мл и 49,7 мл. Но имелись опытные дни, когда секреция после еды была еще более интенсивной, хотя количество сока перед пищевым раздражителем было значительно меньше (17,0 и 15,0 мл).

б) Свойства поджелудочного сока на фоне фенобарбитала

При интенсивной секреции поджелудочный сок на фоне фенобарбитала обладал следующими свойствами: протеолитическая активность была низкой (по Метту - 1-0,5 мм), имелись случаи, когда сок не переваривал свернувшийся белок. Низкая протеолитическая активность сока наблюдалась в те опытные дни, когда уровень секреции был особенно высоким. Амилолитическая активность сока находилась в пределах

колебаний активности исходного периода. В ряде опытов протектитическая активность сока также мало отличалась от данных исходного периода, и общее количество ферментов в соке (по Шютц-Берисову) превышало данные исходного периода (у собак № 1 и № 2).

Определение общего азота в соке показало, что в период дачи фенобарбитала сок содержал 1,2-4,4% белка (у собаки № 6). Количество белка в соке, выделенном за четыре часа равнялось в отдельные дни 0,08-1,6 г (в исходный период - 0,05-0,8 г). Содержание общего белка в соке особенно высоким было в первый день дачи фенобарбитала (4,4%); общее количество белков в соке в период дачи фенобарбитала ежедневно увеличивалось (рис. 6).

Данные, полученные при фракционном анализе белкового состава сока показывали, что на фоне фенобарбитала отмечаются характерные изменения. В соке было сравнительно много быстро движущихся анодных фракций (№ 6 и № 8 - подвижность фракций 1,3-4,1 и 2,9-3,4 $\times 10^{-5}$ см² сек⁻¹ вольт⁻¹). Изменилось и соотношение содержания отдельных фракций в целом. В исходный период на тот же пищевой раздражитель - мясо - в выделенном соке относительное содержание мало подвижных анодных фракций (№ 4 и № 5) находилось часто в пределах 14-15% (пределы колебаний: 7,3%-30,1% и 10,5-25,6%); содержание более подвижных анодных фракций (№ 6,7,8) было значительно меньше и зачастую на электрофореграмме их даже невозможно было установить (рис. 7).

Для выяснения характера гиперсекреции мы изучали и секрецию на гистамин. В результате этих опытов выяснилось, что введение гистамина вызывает интенсивную секрецию поджелудочной железы, продолжающуюся 2-3 часа. Выделенный сок обладает никакой

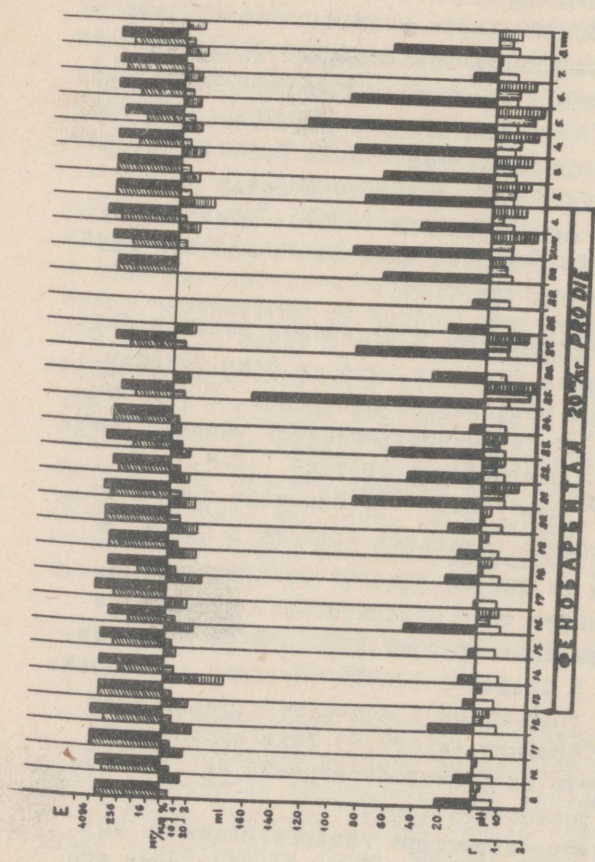


Рис. 6. Данные о секреторной деятельности поджелудочной железы на фоне фенобарбитала (собака № 6)

I ряд — — — — — дозировка фенобарбитала (мг)

II ряд — — — — — активность амилоидов (ЕД)

— — — — — содержание бикарбоната сока (мг/мл)

— — — — — общее количество бикарбоната (г)

— — — — — содержание белка (%)

— — — — — общее количество белка (г)

— — — — — рН сока

— — — — — количество сока за четыре часа

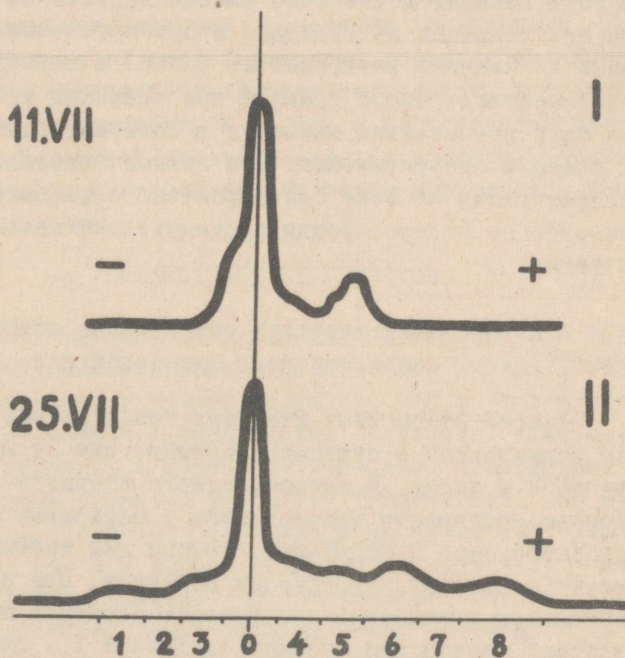


Рис. 7. Протеинограмма поджелудочного сока, выделенного на пищевой раздражитель (миссо) в исходный период (I) и на фоне фенобарбитала (II) (у собаки № 6).

протеолитической активностью и высокой концентрацией бикарбонатов. Указанными свойствами обладал сок поджелудочной железы при гиперсекреции на фоне фенобарбитала. Фракционный анализ белкового состава сока показал достаточно сильно выраженные отличия при секреции на гистамин и при повышенной секреции на пищевой раздражитель (мясо) в период дачи фенобарбитала: число фракций при секреции на гистамин было значительно меньше и в соке быстродвижущаяся фракция отсутствовала. Эти данные показывают, что гиперсекреция на фоне фенобарбитала существенно отличается от гиперсекреции поджелудочной железы на гистамин.

в) Продолжительность сна и общее состояние собак при даче фенобарбитала

У всех подопытных животных продолжительность сна варьировала в отдельные опытные дни от 30 минут до 3-4 часов. В течение одного опытного дня периоды сонливости чередовались с периодами более глубокого сна. В отдельные опытные дни наблюдались легкие нарушения координации движений. При более длительном и глубоком сне уровень секреции поджелудочной железы был высоким (собака № 1 - пятый, седьмой и девятый дни), но строгой зависимости между этими явлениями установить не удалось.

Общее состояние собак на протяжении опытов было хорошим. Вес колебался лишь в небольших пределах и даже проявлялась тенденция к его увеличению. У собак отмечалась жадность к пище и жажда, которая проявлялась через несколько дней после введения фенобарбитала и исчезала при отмене его.

После прекращения дачи фенобарбитала деятельность поджелудочной железы в течение длительного

времени удерживалась на высоком уровне. У собаки № 2 после прекращения введения фенобарбитала секреция стала необычайно интенсивной и превышала даже уровень секреции в период дачи фенобарбитала (рис.5). Далее уровень секреции постепенно снижался с довольно сильными временными колебаниями. На девятой неделе уровень секреции достигал исходного периода. Аналогичная картина наблюдалась и у других подопытных животных. У собаки с пересаженной поджелудочной железой уровень секреции достигал исходного периода на второй неделе после прекращения дачи фенобарбитала.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Продолжительные ежедневные наблюдения за секреторной деятельностью поджелудочной железы у собак с хронической фистулой показвали, что в количестве секрета имеются периодические колебания. Длительность периодов и амплитуда колебаний у отдельных подопытных животных несколько различаются. Уже в работе А.А.Вальтера отмечаются различия как в динамике, так и в уровне секреции на один и тот же пищевой раздражитель. По данным этого автора, количество сока, выделяемое на мясо, колеблется в пределах 103,25 - 144,0 мл; на молоко - 37,25 - 60,50 мл и на хлеб - 138,75 - 215,25 мл. Анализируя причины вариации секреции, Вальтер отмечает, что максимум секреции зависит от времени перехода пищевой массы в кишечник. От этого же зависит и характер динамики секреции. Существенным фактором, влияющим на интенсивность панкреатической секреции, Вальтер считает уровень желудочной секреции и кислотность желудочного сока. Автор не анализирует причины, от которых зависит скорость желудочной

эвакуации. Имеется возможность отметить, что на нее влияет желудочная периодика. Опыты П.О.Широких в лаборатории Павлова показали, что скорость эвакуации зависит от исходного функционального состояния желудка, если в него в "рабочий период" ввести щелочной или нейтральный раствор, это быстро поступает в кишечник; при введении же раствора в период покоя, они длительно задерживаются в желудке. Зависимость эвакуаторной функции желудка от его двигательной периодики отмечена рядом авторов (Н.Н.Лебедев, 1957; Т.И.Киниани, 1960 и др.).

По данным В.Н.Болдырева (1940), в работе желудка и поджелудочной железы имеется параллелизм: периоды моторной активности желудка совпадают с наибольшей активностью клеток поджелудочной железы. К такому же выводу приходят и О.В.Беркос, С.А.Зуева, Е.М.Матрессова и Н.А.Соловьев (1963). По данным И.П.Равенкова и К.М.Быкова и сотр., ответная реакция на раздражитель зависит от исходного функционального состояния железистого аппарата поджелудочной железы.

Для оценки функционального состояния поджелудочной железы в своих опытах мы наблюдали секрецию до дачи пищи или другого раздражителя. Полученные данные показали, что динамика секреции находится в некоторой зависимости от исходного уровня секреции. Поскольку известно, что секреторный ответ поджелудочной железы на пищевой раздражитель зависит от исходного функционального состояния как желудка, так и самой поджелудочной железы во время акта еды, то можно предполагать, что одной из причин вариации в отдельных опытах могут являться именно эти моменты. Периодичность же чередования более высокого и низкого уровней секреции заставляет думать о вероятности существования определенной периодики секреции поджелудочного сока, механизмы которой не выяснены.

Следует отметить, что удалось найти некоторые литературные данные о периодических ежедневных колебаниях количества форменных элементов крови (К. Рудант, 1961; Л. С. Мосягина, 1962). Данных об ежедневном изменении секреторной деятельности поджелудочной железы в этом освещении в литературе мало. Колебания в секреторной деятельности описывает Л. С. Фомина (1961), связывая их с потерей сока у собак с хронической фистулой. Об аналогичном характере колебаний секреции, наблюдавшихся в наших опытах и в опытах Л. С. Фоминой, говорить трудно, так как в работе этого автора данных об ежедневных опытах не приводится. Поскольку известно, что количество панкреатического секрета зависит как от водного баланса организма, так и от пищевого рациона (И. П. Разенкова, 1946), мы в своих опытах обратили особое внимание на эти факторы. Ряд опытов проводился при константном водно-солевом основном пищевом режиме. Особых различий, по сравнению с менее константным пищевым режимом, не отмечено.

Фракционный анализ белкового состава поджелудочного сока показал, что при одном и том же виде пищи состав панкреатического сока в отдельных опытах несколько различается. Отличия выражаются в особенно низком содержании отдельных фракций или полном их отсутствии, поэтому объем колебаний относительного содержания отдельных фракций был неодинаков. Особенно изменчиво относительное содержание более подвижных анодных фракций (6, 7, 8). Анализ протеинограмм сока по часам показал, что содержание этих фракций в ходе пищеварительного процесса повышается. Анализ протеинограмм, полученных на различные пищевые раздражители (мясо, молоко и смешанный корм), показал, что в соке, выделенном на молоко и смешанную пищу было 2-3 катодных и 3-5

анодных фракций; в соке же, выделенном на мясо, число фракций меньше - 1-2 катодных и 2-3 анодных, а более подвижные отсутствуют. В литературе имеются некоторые данные о различных свойствах панкреатического сока при разных видах пищи. По данным А.А.Вальтера (1897), при кормлении молоком панкреатический сок обладает наибольшими липолитическими свойствами. Б.П.Бабкин и В.В.Савич (1908) установили, что поджелудочный сок, выделенный на молоко, содержит наибольшее количество органических веществ (4,302%); а выделенный на мясо - наименьшее (1,624%). По данным А.В.Соловьева (1959), панкреатический сок наиболее богат ферментами при молочном кормлении и наименьшее количество ферментов содержится в соке при мясном кормлении. Таким образом, наши данные и данные литературы показывают, что состав панкреатического сока, выделенного на мясо и молоко, отличается как по составу отдельных ферментов, так и ферментативной системой в целом.

При определении ферментативных свойств отдельных фракций выяснилось, что в соке имеются катодные и анодные фракции, обладающие протеолитическим свойством. Число протеолитически активных фракций в отдельных опытах колеблется. Нулевая фракция всегда обладает амилолитической активностью. Иногда обнаруживали амилолитическую активность в анодной фракции, подвижность которой была больше подвижности протеолитически активной фракции. Более детальное изучение свойств фракций показало, что свойства (pH и температурный оптимум) амилолитических фракций, движущихся к аноду и остающихся у нулевой линии, - различны. Из ферментов, расщепляющих углеводы, в поджелудочном соке обычно рассматривается только α -амилаза. Р.Рихтерих (R. Richterich, 1961) отмечает возможность наличия в данном секрете и других

амилолитических ферментов. В наших опытах анодная амилолитическая фракция встречалась в соке не всегда и ее содержание было значительно меньше, по сравнению с основной амилолитической фракцией. На основе определения ферментативных свойства отдельных фракций на протеинограммах, можно сделать вывод, что имеющиеся в панкреатическом соке протеолитические, липолитические и амилолитические ферменты, обладают различными свойствами. Часть их встречается в соке всегда, другие - иногда отсутствуют. Из протеолитически активных фракций в соке всегда встречаются малоподвижные анодные фракции (на протеинограмме отмечены номерами 4 и 5). Другие протеолитически активные фракции в соке не постоянны. Постоянной была левая амилолитически активная фракция, анодная же амилолитическая активная фракция в соке иногда отсутствовала.

Данных о ферментативных свойствах фракций поджелудочного сока, полученных при электрофорезе, в литературе удалось найти относительно мало. П.В.Вегиля и Т.Т.Кемени (P.V.Véghelyi и T.T.Kemény, 1962) описывают в полученном на интравенозное введение секретин-панкреозимина панкреатическом соке крысы, следующее расположение ферментов на протеинограмме: амилаза, рибонуклеаза, трипсин, астераза + липаза, химотрипсин.

Определение общей протеолитической и амилолитической ферментативной активности поджелудочного сока показало, что ферментативные свойства сока в некоторой мере связаны с уровнем секреции. Между количеством сока и его протеолитической активностью часто (но не всегда) наблюдалась отрицательная корреляция - при интенсивной секреции протеолитическая активность сока была низкой и наоборот. Амилолитическая активность сока колебалась меньше и зависимость

между количеством сока и этой активностью установить не удалось. В опытах на собаках с пересаженной поджелудочной железой после полной ее денервации наблюдалось значительное понижение протеолитической активности сока, но амилолитическая активность почти не изменялась. Эти данные выдвигают роль вегетативного компонента в избирательной выработке отдельных ферментов. Аналогичные данные имеются и в литературе. Л.Н.Никифоровская (1958) описывает понижение протеолитической активности поджелудочного сока после перерезки чревных нервов и подключенных петель, причем амилолитическая активность оставалась неизменной. И.М.Джаксон (1957) отмечает, что выработка отдельных ферментов поджелудочной железы связана с функциональным состоянием коры головного мозга.

Протеинограммы сока, полученного на гистамин, значительно отличаются от протеинограмм сока, полученного при секреции на пищевые раздражители. В первых из них содержится мало анодных фракций (2-3); анодные фракции с большей подвижностью почти отсутствуют (фракции № 7 и 8). Анализ протеинограмм сока по часам показал, что в ходе секреторного процесса протеинограмма изменяется меньше, чем при секреции на пищевые раздражители. Сравнение протеинограмм, полученных на гистамин, с протеинограммами сока до инъекции гистамина, показывает, что число анодных фракций и их относительное содержание в соке, выделенном на гистамин, уменьшается; относительное содержание катодных фракций — существенно не изменяется. В литературе аналогичных данных о панкреатическом секрете найти не удалось. В отношении слизистой желудка Э.Э.Мартинсон и Х.Линд (1960) отмечали, что электрофоретическая подвижность и число глобулиновых фракций белков уменьшаются при секреции на гистамин, объясняя указанное изменениями

структуры макромолекулы белка в ходе секреторного процесса.

Подводя итоги данных, полученных о секреторной деятельности поджелудочной железы на фоне длительного введения фенobarбитала, необходимо отметить, что в этом состоянии секреторная реакция на пищу значительно изменена. Значительные изменения секреции, отмеченные в первой фазе, свидетельствуют об изменениях в сложно-рефлекторной регуляции. Можно полагать, что изменения имеются и в гормональном звене регуляции. Вероятно, процесс изготовления секрета изменен так же как и реакция железистых клеток на гормон. Это подтверждается и нашими данными о том, что на фоне фенobarбитала выделяется большее количество сока с низкой ферментативной активностью, а также данные, полученные на пересаженной поджелудочной железе. То обстоятельство, что в аналогичных условиях получено увеличение секреции желудка, повышение кислотности сока (Э.Кяэр-Кингисепп и М.Тэосте, 1957; М.Тэосте, 1958; Т.М.Николаева, 1960) указывает на возможность увеличения продукции секрета.

Наряду с изменениями в секреторной деятельности поджелудочной железы, у подопытных животных было отмечено усиление аппетита и жажды. Б.К.Аланд и И.Р.Бробекс (B.K. Aland и J.R. Brobeck, 1951) описывают исключительное усиление аппетита и жажды при раздражении гипоталамуса. Это обстоятельство позволяет предполагать, что под воздействием фенobarбитала возникает повышенная возбудимость субкортикальных центров, в первую очередь в области гипоталамуса. Роль гипоталамуса в регуляции секреторной деятельности поджелудочной железы отмечена многими авторами (А.В.Рикль, 1961; П.Г.Богач В.П.Томиленко и

В.А.Губкин, 1957; А.А.Бакурадзе, 1951 и др.). По-видимому, на фоне фенobarбитала вызывается изменение во многих системах организма. Повышенную активность гипофизар-адrenalовой системы у больных под действием пентотала (в дозе 0,5-1,0 рг ос) описывает К.Кырге (1959).

Данные, полученные при фракционном анализе белкового состава поджелудочного сока, показали наличие характерных изменений. В соке наблюдалось сравнительно много быстродвижущихся анодных фракций (№ 6 и № 8). Изменено было и соотношение содержания отдельных фракций в целом. Это обстоятельство показывает, что на фоне длительного введения фенobarбитала резко изменяется не только уровень секреции, но и белковый обмен (биосинтез ферментов в железе). По данным литературы, при длительном медикаментозном сне установлены резкие нарушения связывания аммиака и гликогенной функции печени (Л.Я.Тяжельный, 1958). На основе вышесказанного можно сделать вывод, что при длительном применении барбитуратов в организме, в ряде органов происходят резкие сдвиги обмена веществ.

Подытоживая все данные, полученные при изучении секреции поджелудочной железы на пищевые раздражители, в том числе при измененном функциональном состоянии железы на фоне фенobarбитала и ее секреции на гистамин, необходимо отметить, что при применении различных раздражителей свойства панкреатического сока изменяются, причем изменения активности отдельных ферментов различны. При измененном функциональном состоянии поджелудочной железы на фоне фенobarбитала, а также после денервации железы и при ее секреции на гистамин отмечены более значительные изменения ее протеолитической активности,

по сравнению с амилотитической активностью. Уже И.П. Павлов писал об особой чувствительности протеолитического фермента поджелудочной железы при адаптации последней к пище. А.В.Рикль (1961) отмечал, что трипсин в ряде случаев дает более отчетливые изменения активности, чем амилаза. А.В.Рикль приходит к выводам, что состояние ферментов поджелудочной железы связано с функциональным состоянием коры головного мозга и подкорковых центров. А.М.Уголев (1961) показывал, что отдельные из комплекса протеолитических ферментов, как трипсин и хмютрипсин, изменяются различно в зависимости от состава пищи. Относительно меньшую чувствительность амилазы отмечали и клиницисты. При этом подчеркивается, что изменения активности липолитических и протеолитических ферментов, при патологических состояниях поджелудочной железы, выражены значительно раньше, чем амилотических (H.D. Janowitz и D.A. Dreiling, 1962). О роли нервного компонента в биосинтезе отдельных ферментов говорят и наши данные, полученные при денервации поджелудочной железы, а также вышеприведенные литературные данные. В литературе высказано мнение, что регуляция биосинтеза амилазы присуща преимущественно гуморальным компонентам (M.I. Grossman, H. Greengard, A.C. Ivy, 1944).

В итоге, на основе наших данных, можно сказать, что в ряде случаев нельзя было установить параллельности в изменениях отдельных ферментов поджелудочного сока, хотя некоторые авторы и считают общепризнанным правилом параллелизм в отделении трех основных ферментов поджелудочной железы (B.P. Babkin, 1950, S.G. Vaxter и др.). Необходимо отметить, что большая часть данных, приведенных Б.П.Бабкиным в его монографии, получена при изучении секреции поджелудочной железы на секретин, соляную кислоту, пилокарпин и другие раздражители, которые вызывают интенсивную

секрецию поджелудочной железы и в ряде случаев в острых опытах (S.G. Baxter, 1935). По своей методике названные опыты с данными наших опытов не сравнимы, так как в наших опытах изучалась секреция поджелудочной железы на пищевые раздражители. Как известно, акту еды И.П.Павлов придавал исключительное значение в рефлекторной стимуляции деятельности пищеварительной системы. А.В.Риккль (1961) подчеркивает, что акт еды является биологически чрезвычайно сильной реакцией и рефлекторные влияния при этом не ограничиваются только пищеварительной системой, а распространяются и на другие вегетативные системы. Отсюда понятно, что характер стимуляции при применении пищевых раздражителей отличается от характера стимуляции при применении химических веществ. По данным литературы, под действием пилокарпина из клеток быстро выводятся вещества, скопившиеся в зимогенные гранулы (De Robertis, W.W. Nowinski, F.A. Saez, 1960). В литературе также встречаются указания и на наличие определенного характера секреции на секретин после инициального, так называемого *Washing out* периода (H.T. Howat, 1962 и др.)

Эти данные еще раз доказывают, что секреция поджелудочной железы на секретин, пилокарпин отличается от секреции на адекватные пищевые раздражители. По нашим данным, характер стимуляции и функциональное состояние железы имеют существенное значение в процессе биосинтеза ферментов и их поступления в секрет (опыты на фоне фенобарбитала).

Необходимо учитывать, что соответственно уровню знаний того времени о морфологии клеток поджелудочной железы Бабкин для доказательства теории параллельности ферментов приводит положения о наличии зимогенных гранул только в одном типе клеток,

отчего и возможно образование ферментов только параллельно. В настоящее время данные электронной микроскопии расширили представление о морфологии клеток поджелудочной железы. Морфологическими и биохимическими исследованиями установлено, что в синтезе панкреатических ферментов участвуют и внутриклеточные элементы (Г.Б.Хесин, 1957; М.А.Нокін и Л.Е.Нокін, 1957; Р.Сіекавіц и G. Palade, 1959; G. Hirsch, 1963 и др.). Поскольку синтез ферментов в секреторных клетках поджелудочной железы проходит ряд этапов, то возможно, что различные факторы могут оказывать влияние на эти этапы, вследствие чего проявляется различный характер секреции. Можно полагать, что биосинтез того или иного фермента и поступление его в секрет в зависимости от необходимости обеспечивается в некоторой мере регуляторными механизмами на клеточном уровне. Исходя из вышесказанного, мы полагаем, что параллельность секреции ферментов имеет место только при определенных условиях и при оценке секреторной функции поджелудочной железы уровень амилазы не может служить единственным критерием состояния всех ферментов, а необходим и комплексный анализ ферментативных систем. Отсюда следует искать возможность дифференцированного распознавания состояния ферментативных систем поджелудочной железы в норме и при патологии.

ВЫВОДЫ

I. В длительных ежедневных опытах на собаках с хронической фистулой протока поджелудочной железы (по И.П.Павлову) были установлены значительные колебания в количестве, а также и в ферментативной активности поджелудочного сока, отделяемого на один и тот же пищевой раздражитель. У отдельных подопытных животных наблюдались индивидуальные осо-

бенности, выразившиеся в неодинаковой длительности периодов и диапазона колебаний.

2. На пересаженной поджелудочной железе (по А.С. Джу и J. I. Farrell) колебания секреции были менее выражены и сокотделение в первой фазе было низким (максимум секреции на 3-4 час после еды). После полной денервации активность протеолитических ферментов сока была понижена.

3. При изучении белкового состава поджелудочного сока, полученного на пищевые раздражители, методом электрофореза на бумаге удалось выделить от 5 до 8 фракций (2-3 катодных и 3-5 анодных фракций). Определение ферментативных свойств полученных фракций показало, что число протеолитических и липолитических фракций в отдельных опытах неодинаково. Амилolyтическая активность установлена в двух фракциях: из них одна во всех опытах получена на нулевой линии; в соке часто имеется и другая, движущаяся к аноду амилolyтическая фракция, свойства которой (рН и температурный оптимум) отличаются от свойств нулевой фракции.

4. Электрофореграмма поджелудочного сока на гистамин отличалась от электрофореграммы сока на пищевые раздражители. В соке на гистамин содержится мало анодных фракций и почти отсутствуют анодные фракции с большой подвижностью.

5. Число белковых фракций поджелудочного сока зависит от вида и приготовления пищи. В соке, выделенном на мясо, число фракций меньше, чем в соке, выделенном на вареное мясо в бульоне; особенно большое количество фракций удалось установить в соке, отделяемом на молочную пищу. Изменения свойств сока в большинстве случаев наблюдались начиная с первого часа после еды.

6. На фоне длительного ежедневного (14-22 дней) введения малых доз фенобарбитала у собак с хронической фистулой протока поджелудочной железы количество сока, выделенное на пищевой раздражитель (мясо), повышается по сравнению с его количеством без применения фенобарбитала. Это повышение наступает с первых дней дачи фенобарбитала и повышается до максимума в конце первой или второй недели дачи препарата. На пересаженной поджелудочной железе эти изменения выражены сравнительно меньше.

7. При интенсивной секреции поджелудочной железы на фоне фенобарбитала наблюдались изменения в свойствах выделенного сока: содержание бикарбонатов - высокое; протеолитическая активность - низкая; содержание белков в общем количестве сока и содержание полученных при электрофорезе более подвижных анодных фракций - повышено.

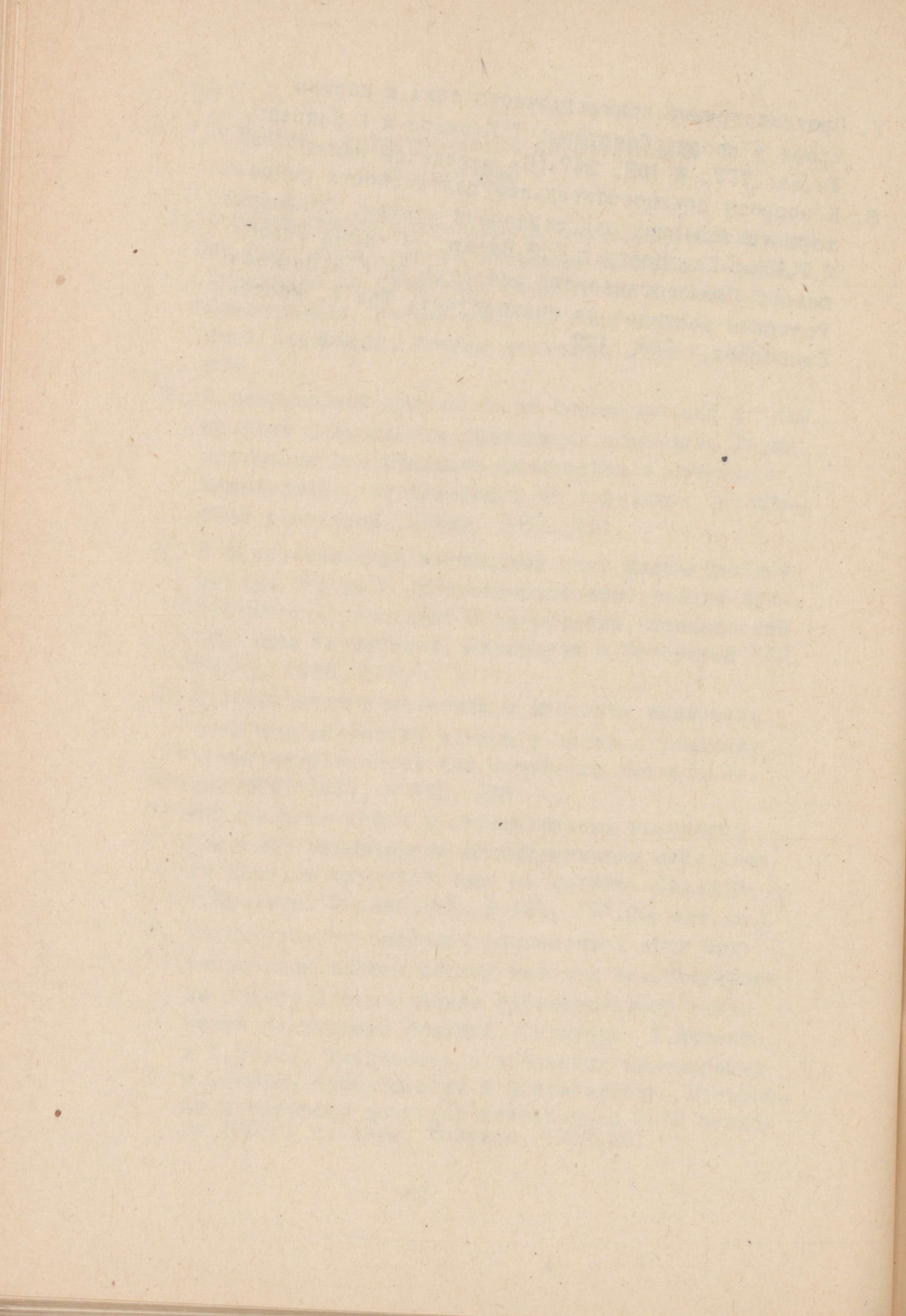
8. После прекращения дачи фенобарбитала уровень секреции у собак с хронической фистулой протока поджелудочной железы в течение нескольких недель (7-9 недели) удерживается на высоком уровне; секреция пересаженной поджелудочной железы достигает исходного уровня количества секрета - быстрее (на второй неделе).

9. При изменении функционального состояния поджелудочной железы - изменения в протеолитической и амилолитической активности сока протекают не одинаково, наиболее стабильной является амилолитическая активность. По данным электрофоретического анализа поджелудочного сока, изменения содержания отдельных белковых фракций - не одинаковы.

Работы, опубликованные по материалам
диссертации

1. О секреторной деятельности поджелудочной железы на фоне хронического введения ломинала. Научное совещание по проблемам физиологии и патологии пищеварения, посвященное 40 годовщине Октябрьской революции. Тезисы докладов, Тарту, 1957, 273.
2. О секреторной деятельности поджелудочной железы на фоне длительного применения ломинала. Труды совещания по проблемам физиологии и патологии пищеварения, посвященного 40 годовщине Октябрьской революции, Тарту, 1957, 111.
3. О ферментативной активности сока поджелудочной железы. Труды I биохимической конференции прибалтийских республик и Белоруссии, посвященной 20-летию Латвийской, Литовской и Эстонской ССР, Тарту, 1960, 358.
4. О колебаниях количества и динамики выделения сока поджелудочной железы у собак в условиях хронического опыта (на эстонском языке). Уч. зап. ТГУ, 1961, № 103, 236.
5. Определение числа и относительных количеств белковых компонентов поджелудочного сока собаки методом электрофореза на бумаге. Соавтор Т. Илометс. Уч. зап. ТГУ, № 134, 197. (На эст. яз.)
6. Распределение белковых компонентов сока поджелудочной железы собаки методом электрофореза на бумаге и определение ферментативной активности полученных фракций. Соавторы: Т. Илометс и Т. Варес. Физиология и патология пищеварения и вопросы курортологии и физиотерапии. Материалы и рефераты докладов конференции 7-13 октября 1963 г. г. Гагры, Тбилиси, 1963, 88.

7. Протеинограмма поджелудочного сока и плазмы крови у собак. Сопавторы: Т.Илометс и Х.Коппель. Уч.зав.ТГУ, № 163, 247. (На эстонском языке).
8. К вопросу приспособительной деятельности секреторного аппарата поджелудочной железы. Сопавторы: Э.Г.Кяэр-Кингисепи и Э.Ф.Васар. X съезд Всесоюзного физиологического общества им.И.П.Павлова. Рефераты докладов на симпозиумах. Том I. Москва-Ленинград, 1964, 152.



Тартуский государственный университет
ЭССР, г.Тарту, ул.Вийкооли, 18

С.А.Теесаку

ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК В ДЛИТЕЛЬНЫХ
ОПЫТАХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

Автореферат

На русском языке

Репринт ТГУ 1965г. Сдано в печать 19/У 1965.
Печ.л.2,7(условных-2,4).МВ-04695.Заказ № 179.

Бесплатно

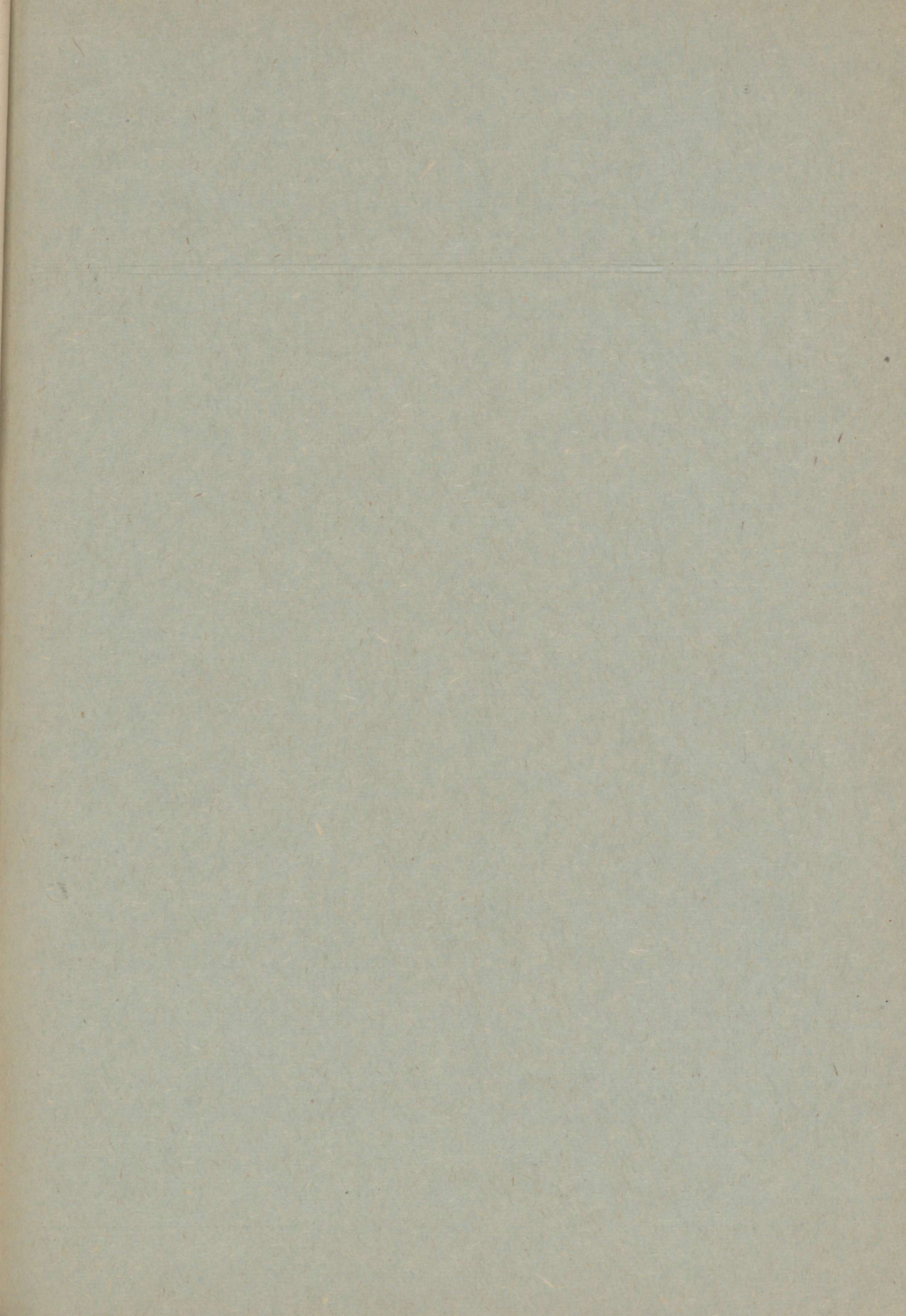
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

1910

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

1910

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY



Бесплатно.

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 00535701 9