



С. ТЕЭСАЛУ

# ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ



ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
Кафедра физиологии

---

С. ТЕЭСАЛУ

## ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Допущено Министерством высшего и среднего специального образования Эстонской ССР в качестве учебного пособия для студентов медицинского факультета

---

ТАРТУ 1987

Утверждено на заседании совета медицинского факультета  
ТГУ 16 декабря 1986 года

Рецензировано Э. Рейнтам, К. Кадарик, Х. Кюбар

Оформление обложки А. Пээгель

1987

	Стр.
8.2.3. Образование и функции пепсиногенов и пепсинов .....	57
8.2.4. Липолитическая активность желудочного сока .....	58
8.2.5. Желудочная слизь .....	59
8.2.6. Регуляция желудочной секреции (в основном регуляция секреции соляной кислоты) .....	59
8.3. Пищеварение в тонком кишечнике .....	60
8.3.1. Секреторная деятельность поджелудочной железы .....	60
8.3.1.1. Количество и состав сока поджелудочной железы .....	60
8.3.1.2. Энзимы сока поджелудочной железы .....	64
8.3.1.3. Альфа-амилаза в крови и в моче как тест для определения функционального состояния поджелудочной железы .....	65
8.3.1.4. Механизмы выработки сока поджелудочной железы .....	67
8.3.1.5. Регуляция панкреатической секреции .....	68
8.3.1.6. Влияние серотонина и простагландинов на деятельность поджелудочной железы .....	71
8.3.1.7. Влияние простагландинов на деятельность поджелудочной железы .....	73
8.3.2. "Гормональная энтеросинулярная ось" и роль серотонина в секреции инсулина .....	75
8.3.3. Задачи желчи в пищеварении .....	76
8.3.4. Тонкий кишечник .....	78
8.3.4.1. Кишечная секреция. Состав и задачи кишечного сока .....	79
8.3.4.2. Регуляция секреции кишечного сока и моторики тонкого кишечника .....	84
8.3.4.3. Моторика тонкого кишечника и ее регуляция .....	84

## Г. ВВЕДЕНИЕ

Система органов пищеварения выполняет в организме многообразные задачи. На данном этапе состояния науки врач нуждается в анализе многих весьма актуальных аспектов физиологии и патологии органов пищеварения. Прогресс теоретической и клинической гастроэнтерологии в настоящее время в значительной степени определяется ее интеграцией с различными другими специальностями - иммунологией, эндокринологией, патофизиологией, микробиологией и др. От успеха этой интеграции зависит общий уровень врачебного мышления, своевременность и правильность диагностики и лечения многих заболеваний. Существует концепция трактовки тонкой кишки как иммунного органа. Новой главой в гастроэнтерологии является изучение состояния кишечника при трансплантации костного мозга. Специального внимания требуют результаты исследований гастроинтестинальных гормонов (регуляторных пептидов), моторики пищеварительного тракта и др.

В данном руководстве приведены в основном те новые факты, которые с успехом могут быть использованы в учебниках: иннервация пищеварительного тракта и значение метасимпатической (местной) нервной системы в деятельности пищеварительного тракта, экскреторно-реабсорбционные циклы, особенности пищеварения новорожденных, всасывание продуктов переваривания питательных веществ, внутрисекреторная функция пищеварительного тракта. В этой последней области в течение 15 лет ведутся научные исследования и кафедрой физиологии Тартуского государственного университета. Нами получены новые факты, имеющие существенное значение для лучшего постижения роли регуляторных механизмов и значения гуморальных веществ (в частности, серотонина) в управлении деятельностью пищеварительного тракта. Следует отметить, что хотя эндокринная функция пищеварительного тракта изучается уже давно / Feyrter, 1953; Pearse et al., 1952; Bloom и Polak, 1981 и др. / и понятие "диффузная

эндокринная система" существует во всех последних руководствах по эндокринологии, в учебниках этой проблеме уделяется мало внимания, а привлекаемый материал недостаточен. Нельзя не сказать, что в Тартуском университете проф. Куль уже в двадцатых годах настоящего века занимался изучением энтерохромаффинных клеток пищеварительного тракта /Kull, 1924/. Эти исследования продолжал проф. Техвер в тридцатые годы /Tehver, 1930/.

В данном учебном пособии приводятся основные материалы по поводу эндокринной функции пищеварительного тракта, нейропептидов и АПУД-системы, механизмы побочных эффектов лекарств и др.

Приведены также некоторые новейшие материалы по проблемам, которые позволяют дополнить имеющиеся представления.

Учебное пособие предназначено для студентов младших и старших курсов медицинского факультета, а также для врачей.

Автор выражает искреннюю благодарность коллективу кафедры физиологии Тартуского госуниверситета и заведующей отделом внедрения службы учебной техники и методики ТГУ Х.В. Тамм за помощь в подготовке и оформлении учебного пособия.

## 2. ИНЕРВАЦИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Секреторным нервом органов пищеварения является в основном блуждающий нерв (n. vagus). В регуляции секреции участвуют и симпатические нервы и гормоны, в том числе и кишечнические гормоны (см. раздел 5).

Двигательная активность пищеварительного тракта связана с деятельностью гладких мышц. Исключение составляют лишь начальные и конечные отделы пищеварительной системы - полость рта, глотка, верхняя часть пищевода и наружный сфинктер заднего прохода. Общий план строения стенок нижнего отдела пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника одинаков, хотя существуют и определенные морфологические особенности каждого из этих органов. Стенка пищеварительного тракта на всем его протяжении состоит из трех гладкомышечных слоев - наружного, продольного, циркулярного и внутреннего продольного, расположенного в подслизистой оболочке (рис. I).

Изнутри органы желудочно-кишечного тракта выстланы слизистой оболочкой. Строение ее в различных отделах пищеварительной системы варьирует. Наружный мышечный слой покрыт соединительно-тканной серозной оболочкой, которая образует брыжейку. В брыжейке заложены нервы, а также кровеносные и лимфатические сосуды, снабжающие органы пищеварительного тракта.

Между наружным продольным и циркулярным мышечными слоями расположено межмышечное (ауэрбахово) нервное сплетение (plexus myentericus (Auerbach)). Между циркулярным (средним) и подслизистым слоями находится подслизистое (мейснерово) сплетение (plexus submucosus (Meissner)). Оба сплетения образованы множеством нейронов; к большинству из них подходят волокна блуждающего нерва. Это постганглионарные волокна. Кишечник иннервируется также постганглионарными симпатическими волокнами из чревного ганглия (g. coeliacus). Эти волокна оканчиваются главным образом на гладких мышцах и сосудах. Межмышечное сплетение (p. myentericus) "отвечает" преимущественно за регуляцию моторики, а подслизистое сплетение (p. submucosus) регулирует как моторную, так и секреторную функции пищеварительного тракта. Нормальная деятельность пищеварительного тракта сохраняется даже после перерезания симпатических и парасимпатических путей. В этих условиях координированная моторика пищеварительного тракта (перистальтика, ритмическая сегментация, маятникообразные движения и т.д.) обеспечивается рефлекторными дугами, замыкающимися в пределах мышечного (p. myentericus) и подслизистого (p. submucosus) сплетений в стенках пищеварительных органов. Долгое время эти сплетения считались третьим отделом вегетативной нервной системы, или энтеральной нервной системой. Возбуждение афферентных нейронов кишечной стенки под действием пищевого комка приводит к возникновению рефлексов, при которых этот комок продвигается в каудальном направлении путем сокращения мускулатуры орального участка кишки и одновременно расслабления анального участка. Дуги этих двух рефлексов, обуславливающих перистальтику, лежат в пределах стенки кишечника (рис. 2, средняя часть). Тормозные нейроны этих дуг не являются ни холинер-

гическими, ни адренергическими. Возможно, что их медиатором служит АТФ (рис. 2). Возбуждающие нейроны выделяют ацетилхолин, хотя не исключено, что их действие может опосредоваться и другими медиаторами типа серотонина.

Действуя на энтеральную нервную систему, парасимпатические и симпатические волокна модулируют активность желудочно-кишечного тракта (рис. 2). Возможно, что преганглионарные парасимпатические нейроны возбуждают не только постганглионарные нервные клетки, оказывающие положительный эффект на моторику кишечника, но и тормозные нейроны (рис. 2). Симпатические постганглионарные нейроны оказывают весьма незначительное прямое действие на гладкие мышцы кишечника, не относящиеся к сфинктерам. Эти нейроны тормозят холинергические парасимпатические постганглионарные нейроны, а также могут подавлять высвобождение медиатора из парасимпатических окончаний преганглионарных парасимпатических нейронов. Таким образом, симпатические нервы модулируют приток импульсов из центральной нервной системы (ЦНС) к энтеральной нервной системе по парасимпатическим путям и тем самым влияют на моторику кишечника (рис. 2). Торможение постганглионарных парасимпатических нейронов постганглионарными симпатическими волокнами имеет место и в ганглиях мочевого пузыря.

## 2.1. Спинальные вегетативные рефлексы и органы пищеварения.

### Сегментарная организация вегетативных рефлексов

В соматосенсорной системе общим конечным путем считаются мотонейроны. По аналогии с названной системой общим конечным путем вегетативной нервной системы можно с некоторыми оговорками считать преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны. В области этих нейронов происходит интеграция спинальных и супраспинальных возбуждающих и тормозных сигналов. Тела преганглионарных нейронов симпатической нервной системы и крестцового отдела парасимпатической системы образуют интермедиолатеральные ядра боковых рогов спинного мозга, выдающихся в белое вещество в латеральном направлении. Тела вегетативных нейронов имеют овальную

форму, они мельче соматических мотонейронов и более многочисленны. Аfferентные и вегетативные эfferентные структуры, синаптически связанные на уровне сегментов спинного мозга, образуют дугу вегетативного рефлекса. В отличие от дуги моносинаптического рефлекса растяжения даже простейшие спинальные вегетативные рефлексы, по-видимому, не содержат прямых переключений аfferентных волокон (висцеральных и соматических) на преганглионарных нейронах. Самый короткий путь между этими структурами включает два синапса. Таким образом, в дуге вегетативного рефлекса между аfferентными и постганглионарными нейронами имеется по меньшей мере три синапса, два из которых лежат в сером веществе спинного мозга, а один - в вегетативной ганглии.

Спинно-мозговой отдел симпатической нервной системы имеет черты сегментарной или метамерной организации. Сигналы к преганглионарным нейронам какого-либо сегмента поступают по спинальным чувствительным волокнам, входящим в спинной мозг преимущественно на уровне этого сегмента. Реакции сегментарных преганглионарных волокон на электрическое раздражение дорсальных корешков носят более выраженный характер в том случае, если оно приходится на корешки одноименных сегментов, и уменьшаются при стимуляции корешков соседних сегментов. Выраженность рефлекторных реакций, в которых участвуют супраспинальные пути, в отличие от сегментарных рефлексов не зависит от того, раздражаются ли прилежащие или более отдаленные дорсальные корешки.

Для чувствительной и вегетативной иннервации некоторых органов (сердце, выделительные органы, а также кишечник) характерна довольно четкая сегментарная организация. Для этих органов аfferентные волокна переключаются в пределах сегментов спинного мозга на преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны, иннервирующие эти же органы (кишечно-кишечные рефлексы, рис. 3). Возможно, что существуют подобные сегментарные спинальные рефлексы и для других внутренних органов.

С проявлением сегментарной организации вегетативной иннервации внутренних органов можно столкнуться и в клинике. При заболеваниях этих органов (например, при холецистите или

аппендиците) возникает напряжение мускулатуры в области, соответствующей локализации патологического процесса. Параллельно наблюдается покраснение участка кожи (дерматома), иннервируемого афферентами и эфферентами одноименного сегмента спинного мозга. Покраснение кожи обусловлено тормозным действием афферентных волокон от пораженного органа на симпатические сосудосуживающие кожные волокна того же сегмента (рис. 3, рефлекторная дуга 3). Защитное же напряжение мышц брюшной стенки связано с возбуждающим действием этих чувствительных волокон на мотонейроны (рис. 3, рефлекторная дуга 2). Вместе с тем раздражение терморецепторов кожи через симпатические нейроны приводит к торможению активности внутренних органов, иннервируемых из одноименных сегментов (рис. 3, рефлекторная дуга 1).

Важным диагностическим подспорьем для врача служит повышение тактильной (гиперестезия) и болевой (гипералгезия) чувствительности в ограниченных участках кожи, наблюдающееся при заболеваниях внутренних органов. Возможно, что болевые (ноцицептивные) и неболевые (неноцицептивные) кожные афферентные волокна и висцеральные афференты, принадлежащие определенному сегменту спинного мозга, конвергируют на одних и тех же нейронах спиноталамического пути. При этом в какой-то степени теряется информация о том, от каких внутренних органов поступило возбуждение, и кора головного мозга "приписывает" это возбуждение раздражению соответствующих областей кожи. Подобные кожные боли, наблюдающиеся при заболеваниях внутренних органов, называются отраженными болями, а те области, где эти боли возникают, — зонами Гедда. На рис. 4 изображены типичные зоны Гедда, соответствующие сердцу, печени, желчному пузырю, желудку и толстому кишечнику (в скобках указаны сегменты спинного мозга, в которые поступают соответствующие висцеральные волокна). Многие больные, страдающие заболеваниями этих органов, жалуются на боли в этих зонах, что помогает в диагностике.

## 2.2. Метасимпатическая нервная система и деятельность пищеварительного тракта

Несколько лет назад в связи с появлением новых фактов было выдвинуто понятие, согласно которому автономная (вегетативная) нервная система подразделяется на симпатическую, парасимпатическую и метасимпатическую. Под метасимпатической системой понимается комплекс микроганглионарных образований, лежащих в стенках внутренних органов, наделенных собственным ритмом (пищеварительный тракт, сердце, бронхи, мочеточники и т.д.) /Ноздрачев, 1983/.

Метасимпатическая нервная система называется также интрамуральной, локальной, местной или внутренней нервной системой (intrinsic) /Smith, Madson, 1981/.

Метасимпатическая система характеризуется рядом признаков, отличающих ее от других частей автономной нервной системы:

1-й признак - метасимпатическая система образуется в результате миграции пронеуробластов по периферическим парасимпатическим и симпатическим путям и ее развитие происходит тогда, когда нервные клетки находятся в стадии пронеуробласт - нейробласт;

2-й признак - иннервирует только внутренние органы, наделенные собственной моторной активностью (в отличие от симпатической и парасимпатической систем, иннервирующих все или почти все органы и системы);

3-й признак - получает синаптические входы от симпатической и парасимпатической систем и не имеет синаптических контактов с эфферентной частью соматической рефлекторной дуги;

4-й признак - имеет собственное сенсорное звено;

5-й признак - не находится в антагонистических отношениях с другими частями автономной нервной системы;

6-й признак - представляет истинно базовую иннервацию, обладает гораздо большей независимостью от центральной нервной системы, чем симпатическая и парасимпатическая системы;

7-й признак - орган (кишка, желудок и др.) утрачивает присущую ему способность координировать и регулировать рит-

мичную моторную функцию после разрушения или выключения с помощью ганглиоблокаторов клетки метасимпатической системы;

8-й признак – метасимпатическая система имеет собственный медиатор – АТФ.

В метасимпатической системе существуют микроганглии, функции которых рассматриваются по меньшей мере в двух аспектах: 1) как самостоятельные интегративные образования, включающие местные рефлекторные дуги и способные благодаря этому функционировать при полной денервации органов; 2) как передатчики центральных влияний к тканям висцеральных органов.

В микроганглиях метасимпатической системы морфологически идентифицировано до девяти видов различных нейронов. В ганглиях пищеварительного тракта, то есть в энтеральной части метасимпатической системы, имеется более десяти установленных или предполагаемых трансммиттеров, включая АТФ, ацетилхолин, норадреналин, серотонин, допамин, энкефалин, брадикинин, субстанция Р, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид (ВИП). Точнее по поводу названных веществ см. раздел 5.

Функциональной единицей метасимпатической системы считается модуль. В энтеральной части (в пищеварительном тракте) модуль включает: 1) клетки-осцилляторы, обеспечивающие автономию системы; 2) интернейроны; 3) мотонейроны; 4) чувствительные клетки.

Координированная работа разных отделов органа объясняется различными способами связи (перекрытия) отдельных модулей.

По существующей концепции метасимпатическая система рассматривается как относительно независимая. Она программирует и координирует двигательную активность и другие функции висцеральных органов, такие как секреция и локальный кровоток в пищеварительном тракте.

### 3. МОТОРИКА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Двигательная активность пищеварительного тракта связана с деятельностью гладких мышц. Исключения составляют лишь на-

чальные и конечные отделы пищеварительной системы (полость рта, глотка, верхняя часть пищевода и наружный сфинктер заднего прохода). Общий план строения стенок нижнего отдела пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника одинаков, хотя существуют и определенные морфологические особенности каждого из этих органов. Стенка пищеварительного тракта на всем его протяжении состоит из трех гладкомышечных слоев - наружного продольного, примыкающего к нему циркулярного и внутреннего продольного, расположенного в подслизистой оболочке (рис. 1). Перемешивание и передвижение пищи возможно только при участии двух нервных сплетений, а также симпатической и парасимпатической иннервации (см. раздел 2 - "Иннервация органов пищеварения").

На рис. 5 приведены основные типы двигательной активности пищеварительного тракта и их назначения. Перенос пищевого комка в орально-анальном направлении осуществляется за счет пропульсивных перистальтических движений - сокращения циркулярных мышечных слоев, распространяющегося вдоль пищеварительного тракта наподобие волны. Обычно такой волне сокращения предшествует волна расслабления. Перемешивание пищевых масс с пищеварительными соками обеспечивается непропульсивной перистальтикой, распространяющейся на короткое расстояние, а также сегментацией и маятникообразными движениями. Сегментация представляет собой одновременное сокращение циркулярных мышечных слоев соседних участков, причем это сокращение поочередно наступает то на том, то на другом участке. Именно из-за сегментации кишечник на рентгенограммах выглядит в виде четок. Маятникообразные движения обусловлены сокращениями продольных мышц, захватывающими отрезок кишечника определенной длины. В результате таких движений слизистая кишечника смещается относительно его содержимого. Длительное тоническое сокращение определенных участков желудочно-кишечного тракта - сфинктеров - обеспечивает функциональное разграничение различных отделов пищеварительной системы, а также препятствует обратному движению пищевых масс (рефлюксу).

### 3.1. Жевание

Для жевания необходима строго координированная деятельность верхних и нижних зубов, жевательных мышц, языка, щек, неба и дна полости рта. В норме жевание представляет собой произвольный рефлекторный акт, при котором пища с помощью языка и щек несколько раз перемещается в пространство между зубами, где она разрезается на куски и перетирается благодаря особому устройству нижнечелюстного сочленения. В процессе измельчения пища тщательно перемешивается со слюной. Сформировавшийся пищевой комок проталкивается в глотку (при этом язык прижимается к твердому небу). Рефлекторная дуга акта жевания: находящаяся во рту пища раздражает рецепторы, от них сигналы по афферентным волокнам тройничного нерва передаются в центр жевания в продолговатом мозгу. Сигналы к жевательным мышцам передаются по эфферентным волокнам тройничного нерва. В координации акта жевания важное значение имеют и сигналы от проприорецепторов жевательных мышц.

Жевательный период имеет фазы различной длительности в зависимости от свойств пережевываемой пищи - покой, введение пищи в рот, ориентировочная фаза, основная фаза, формирование пищевого комка. Для регистрации функции жевательной мускулатуры применяется метод миоэлектромастикациографии (название прибора - мастикациограф, полученная кривая - мастикациограмма).

### 3.2. Глотание

Для того, чтобы пищевой комок был проглочен, он должен быть сформирован и перемещен в соответствующее положение. Рефлекс глотания, запрограммированный в ЦНС, возникает тогда, когда пищевой комок касается неба, основания языка или задней стенки глотки. Центр глотательного рефлекса находится в продолговатом мозгу. Туда возбуждение поступает по языкоглоточным нервам, а эфферентные импульсы от этого центра направляются к мышцам полости рта, глотки, гортани и пищевода по волокнам подъязычных, тройничных, языкоглоточных и блуждающих нервов. Под действием координированных сокращений этих мышц пищевой комок проталкивается в нижние отделы глот-

ки, а затем в пищевод (ротоглотальная фаза глотания). Пищевой комок при своем движении пересекает дыхательные пути (рис. 6), однако он не попадает в них, так как в эту фазу глотания мягкое небо поднимается и прикрывает носоглотку, а надгортанник перегораживает вход в гортань в результате ее движения вперед и вверх. Язык при этом поднимается, что препятствует обратному передвижению пищевого комка в полость рта. В это же время открывается верхний сфинктер пищевода, образованный его верхним отделом и перстнеглоточной мышцей, и пищевой комок поступает в краниальную часть пищевода. С этого момента начинается пищеводная фаза глотания.

В пищеводную фазу по пищеводу в направлении желудка распространяется волна сокращения циркулярных мышечных слоев, которой предшествует волна их расслабления (первичная перистальтика). Сокращение мышц пищевода связано с возбуждением холинергических нейронов, тогда как их расслабление не обусловлено ни холинергическим, ни адренергическим (то есть норадреналином или адреналином) механизмом. Пока еще не установлено, какой медиатор вызывает расслабление пищеводных мышц. Возможно, что этим медиатором является дофамин, либо какой-нибудь пептид, либо аденозинтрифосфат. Предположение о возможной роли АТФ привело к созданию концепции пуринергической системы (см. разделы 2 и 5.4).

На рис. 6 приведены кривые изменения движения в различных отделах глотки и пищевода во время глотания. Повышению давления в глотке предшествует расслабление верхнего сфинктера пищевода. В результате давление в верхнем отделе пищевода падает до 0 (в покое - около 8 кПа). После прохождения пищевого комка оно кратковременно повышается и затем возвращается к исходному уровню. Длина перистальтической волны в пищеводе равна 2-4 см, а скорость распространения - 2-4 см в секунду. При прохождении этой волны в пищеводе создается давление порядка 8-16 кПа. За некоторое время до того, как волна сокращения достигает нижнего сфинктера пищевода, давление в области этого сфинктера падает от 2,5 кПа (уровень покоя) до 0 (рис. 6). После прохождения пищевого комка в желудок это давление быстро возвращается к исходному уровню.

Движение пищевода во время акта глотания регулируется

блуждающим нервом. После пересечения блуждающих нервов в области шеи первичная перистальтика исчезает. Если блуждающие нервы интакты, перистальтические волны сокращения сохраняются даже при перерезанном пищеводе.

Если пищевой комок застревает в пищеводе либо происходит обратный заброс (рефургия) содержимого желудка, то вблизи области нарушения также возникает волна сокращения, или так называемая вторичная перистальтика. Как по внешним проявлениям, так и по механизмам, вторичная перистальтика идентична первичной.

Расстройства акта глотания в области глотки или пищевода (дисфагия) могут быть связаны либо с физиологическими причинами, либо с нарушениями иннервации, спазмами или некоторыми заболеваниями. Снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода может приводить к рефлюксу желудочного содержимого, сопровождающемуся воспалением пищевода и чувством жжения. Напротив, если тонус этого сфинктера повышен и он не может полностью расслабляться (ахалазия), пища скапливается в пищеводе. При ахалазии наблюдается врожденное отсутствие интрамуральных нервных сплетений в кардиальной части пищевода. Поскольку эти нервные сплетения помимо всего прочего отвечают и за расслабление пищеводной мускулатуры, гладкие мышцы пораженного участка оказываются в состоянии спазма. Интрамуральные нервные сплетения, возможно, включают пуринергические структуры (см. раздел 5.4).

### 3.3. Моторика желудка.

Переход пищи из желудка в кишечник  
(эвакуация пищи из желудка)

Движения желудка тесно связаны с его наполнением, а также с перемешиванием и передвижением пищи. Характерной особенностью желудка является то, что при поступлении даже большого количества пищи изменение давления в его просвете незначительно. Графически это выглядит почти как горизонтальная линия пассивного растяжения. Такая особенность частично связана с пластичностью гладких мышц желудка, а также с изменением строения его стенки при наполнении. Кроме того, полагают, что при приеме пищи происходит дополнительное расслабление желуд-

ка под действием блуждающих нервов (расслабление наполнения).

Перемешивание пищевых масс с желудочным соком осуществляется благодаря перистальтическим сокращениям. "Пейсмейкером" для этих сокращений является участок, расположенный в верхней части тела желудка в области большой кривизны. От этого участка начинаются перистальтические сокращения. Отсюда круговые перистальтические сокращения со скоростью 10-40 см/сек распространяются к пилорическому отделу, интервал между сокращениями составляет около 20 сек. В процессе таких сокращений часть пищи, расположенная около стенки желудка, движется в анальном направлении. Обычно перемешивание желудочного содержимого происходит настолько медленно, что pH внутри пищевого комка опускается ниже пяти лишь спустя 1-2 часа после поступления пищи в желудок. В течение всего этого времени амилаза слюны продолжает расщеплять углеводы. Большая часть перистальтических волн угасает в антральной области желудка. Однако некоторая часть таких волн распространяется по антральному отделу с нарастающей амплитудой, что приводит к очень сильным перистальтическим сокращениям этого отдела. Если в результате подобных сокращений сфинктер привратника закрывается, то часть химуса (химус - пищевые массы, смешанные с желудочным соком) перемещается обратно в желудок (в этом можно убедиться, применив рентгеноскопию). Такой механизм способствует тщательному перемешиванию пищевых масс. Многие исследователи называют подобные движения "фрикционным" или "перетирающим" эффектом.

Поступление отдельных порций химуса в луковицу двенадцатиперстной кишки происходит во время сильных сокращений антральной области. В ходе таких сокращений эта область почти полностью отделяется от тела желудка, а затем пилорический канал укорачивается в продольном направлении ("систола антрального отдела"). После приема смешанной пищи опорожнение желудка происходит почти экспоненциально - сначала быстрее, а затем все медленнее.

В переходе пищи в кишечник важное значение имеют следующие факторы: 1) консистенция желудочного содержимого; 2) его осмотическое давление; 3) химический состав; 4) степень наполнения двенадцатиперстной кишки; 5) периодическая деятельность пищеварительного тракта. Содержимое желудка уходит в

кишку, когда его консистенция становится жидкой или полужидкой. Гипертонические растворы покидают желудок только после разбавления их желудочным соком до изотонического раствора. Скорость опорожнения желудка зависит также от количества и состава пищи и размеров ее частиц. Плохо пережеванная пища дольше задерживается в желудке, чем жидкая или кашцеобразная. Жирная пища эвакуируется из желудка спустя 4 часа и больше после ее приема. Белки удаляются из желудка несколько быстрее, но особенно быстро удаляются углеводы.

Движения желудка наблюдаются не только после приема пищи. В пустом желудке иногда также возникают сокращения с периодом, характерным для желудочной перистальтики (20 сек). Такие сокращения называются "голодными" (это название обусловлено тем, что подобные сокращения возникают обычно на фоне голода, однако связь их с чувством голода не установлена). Возможно, что в генерации "голодных сокращений" участвует гормон мотилин (см. таблицу I).

### Регуляция моторики желудка

В регуляции моторики желудка участвуют интрамуральные нервные сплетения, блуждающие нервы и гормоны пищеварительного тракта. Раздражителем, вызывающим усиление двигательной активности желудка, служит растяжение его стенок. По-видимому, это растяжение воспринимается и передается биполярными нервными клетками, расположенными в подслизистом сплетении (мейснерово сплетение) (рис. 7). Механизмы регуляции моторики подчинены блуждающему нерву. Раздражение периферического отрезка блуждающего нерва, перерезанного около желудка, сопровождается мощными сокращениями антрального отдела. Напротив, перерезка блуждающих нервов приводит к снижению тонуса желудка, к значительному угнетению его перистальтики и нарушению опорожнения. Тонус желудка начинает восстанавливаться лишь спустя 2-4 недели после перерезки. Тонус и перистальтика желудка угнетаются также после введения холинолитиков типа атропина. На моторику желудка влияют и некоторые гормоны пищеварительного тракта. Так, гастрин при внутривенном введении усиливает двигательную активность антрального

отдела, а секретин препятствует данному эффекту гастрина.

В регуляции опорожнения желудка помимо упомянутых выше факторов играют роль и влияния со стороны двенадцатиперстной кишки. Существенное значение имеют величина давления в двенадцатиперстной кишке и ее моторная активность. В опытах на животных был обнаружен энтерogaстральный рефлекс, замыкающийся через блуждающие нервы. Суть этого рефлекса заключается в том, что при наполнении луковицы двенадцатиперстной кишки опорожнение желудка тормозится, а при опорожении луковицы - стимулируется. Известно также, что поступление в двенадцатиперстную кишку жиров и соляной кислоты препятствует эвакуации желудка. Раньше полагали, что данный эффект связан с действием гипотетического вещества энтерogaстрона, образующегося в двенадцатиперстной кишке (таблица I), а также с рефлекторными влияниями. Однако в последнее время было показано, что при поступлении в двенадцатиперстную кишку жиров и соляной кислоты из нее высвобождаются секретин, желудочно-ингибирующий пептид (ЖИП) и холецистокинин (ХЦК) (см. таблицу I). Все эти вещества тормозят моторику желудка. Возможно, что именно они и играют роль гипотетического энтерogaстрона. Было показано также, что гастрин усиливает двигательную активность антрального отдела, но тормозит опорожнение желудка.

Ведущее значение в регуляции скорости эвакуации содержимого желудка имеют рефлекторные влияния из желудка и двенадцатиперстной кишки. Воздействия на механорецепторы желудка ускоряют эвакуацию, а воздействия на рецепторы двенадцатиперстной кишки - замедляют. Торможение эвакуации содержимого желудка вызывают также химические агенты, находящиеся в двенадцатиперстной кишке: кислые (рН ниже 5,5) и гипертонические растворы, 10-процентный раствор этанола, глюкоза и продукты гидролиза жира. Скорость эвакуации зависит также и от эффективности гидролиза питательных веществ (белка) в желудке и тонкой кишке. Эти влияния передаются на моторный аппарат желудка и двенадцатиперстной кишки центральной нервной системой, где замыкаются "длинные" рефлекторные дуги, а также экстра- и интрамуральными нервными ганглиями, в которых замыкаются "короткие" дуги.

Выше уже говорилось о том, что гастроинтестинальные гормоны – секретин, Хцк и ЖИП – тормозят моторику желудка. Однако секретин и Хцк, стимулируя выделение поджелудочного сока и желчи, повышают рН дуоденального содержимого путем нейтрализации части соляной кислоты. По мере протекания данных процессов и удаления из двенадцатиперстной кишки ее химуса в тощую кишку из желудка поступает следующая порция его содержимого. Время пребывания смешанной пищи в желудке взрослого человека составляет от 6 до 10 часов. У детей в первые месяцы жизни эвакуация содержимого желудка замедлена. При естественном вскармливании ребенка содержимое желудка эвакуируется быстрее, чем при искусственном.

#### 3.4. Рвота

Рвота – сложнорефлекторный двигательный акт, начинающийся с сокращения тонкой кишки. В результате этих сокращений часть содержимого кишки выталкивается в желудок. Через 10–20 секунд происходит сокращение желудка, раскрывается вход в желудок, сильно сокращаются мышцы брюшной стенки и диафрагмы, вследствие чего содержимое желудка в момент выдоха выбрасывается через пищевод в полость рта. Пищевод и его сфинктеры в это время расслаблены. Акту рвоты предшествует тошнота, обильное выделение слюны, медленное и глубокое дыхание, потоотделение и сужение кожных рецепторов. Центр рвотного рефлекса расположен в ретикулярной формации продолговатого мозга. Важная роль принадлежит дофаминергическим нейронам "пейсмекерной" зоны рефлекса (*area postrema*).

Рвота имеет защитное значение и возникает рефлекторно в результате раздражения рецепторов корня языка, глотки, слизистой оболочки желудка, кишечника, брюшины, вестибулярного аппарата (под влиянием качки при морской болезни). Рвота может быть обусловлена обонятельными и вкусовыми раздражителями, вызывающими чувство отвращения (условно-рефлекторная рвота). Вызывают рвоту и некоторые вещества (например, алкалоид апаморфин), которые действуют через кровь на центр рвотного рефлекса.

Сигналы к центру рвоты от рецепторов указанных областей

поступают по афферентным волокнам блуждающего, языкоглоточного и некоторых других нервов. Эфферентные влияния, вызывающие рвоту, идут по волокнам блуждающего и чревного нервов (n. splanchnicus) к пищеводу, желудку, кишечнику, а также по двигательным волокнам - к мышцам брюшной стенки и диафрагмы.

### 3.5. Опорожнение кишечника - дефекация

Дефекация и удержание каловых масс - важнейшие функции прямой кишки и ануса. Эти функции регулируются внутрикишечной нервной системой, парасимпатическими нервами из крестцовых сегментов и соматосенсорными влияниями. О роли симпатических нервов в функции низших отделов кишечника известно мало.

Удержание кала. В области дистального конца прямой кишки имеются два сфинктера. Внутренний анальный сфинктер (внутренний сфинктер заднего прохода), образованный гладкими мышцами, управляется произвольно. Наружный анальный сфинктер (наружный сфинктер заднего прохода) состоит из поперечнополосатых мышечных волокон, иннервируемых мотонейронами крестцового отдела -  $S_2 - S_4$ , отростки которых идут в составе тазовых нервов. В покое оба эти сфинктера замкнуты. Тоническое сокращение наружного сфинктера поддерживается в результате специальных рефлексов, афферентное звено которых включает импульсы от мышечных волокон сфинктера и окружающих тканей и в особенности кожи области анального отверстия.

Когда в результате перистальтических сокращений нисходящей толстой кишки каловые массы поступают в прямую кишку, стенки ее растягиваются, что приводит к расслаблению внутреннего анального сфинктера и усиленного сокращения наружного сфинктера. Расслабление внутреннего сфинктера связано в основном с рефлексами, замыкающимися в пределах энтеральной нервной системы. Сокращение наружного сфинктера также возникает рефлекторно под влиянием сигналов, поступающих в крестцовые отделы спинного мозга по афферентным волокнам тазовых нервов (рис. 8). Эти процессы сопровождаются появлением позывов к дефекации. Позыв к дефекации возникает при повышении

давления в прямой кишке до 40–50 см вод. ст. Позыв к дефекации – осознанное ощущение, связанное с возбуждением рецепторов стенок толстой и прямой кишки. Через несколько секунд внутренний сфинктер вновь постепенно сокращается и наступает адаптация стенок прямой кишки к ее увеличенному объему. Эта адаптация обусловлена пластичностью ректальной мускулатуры. Напряжение в стенке прямой кишки снижается, и позыв к дефекации стихает. Благодаря всем этим процессам, находящимся под контролем нервных влияний, здоровый человек может сдерживать позывы к дефекации до тех пор, пока объем содержимого прямой кишки не превысит 2 л. Важнейшую роль в удержании каловых масс играют супраспинальные центры и особенно кора головного мозга; эти отделы оказывают возбуждающее влияние на мотонейроны наружного сфинктера и, возможно, на тормозные влияния на парасимпатические спинальные рефлексы.

Дефекация. Опорожнение прямой кишки в норме у новорожденных совершается произвольно. Произвольное управление актом дефекации вырабатывается в течение первого года жизни. Непроизвольный акт дефекации обеспечивает рефлекторная дуга, которая замыкается в пояснично–крестцовом отделе спинного мозга. Произвольный акт дефекации осуществляется при участии центров продолговатого мозга, гипоталамуса и коры большого мозга. Произвольный акт дефекации происходит следующим образом: под действием супраспинальных облегчающих влияний на спинальные парасимпатические рефлексы, нисходящая, сигмовидная и прямая кишка (особенно их продольная мускулатура) сокращаются. Одновременно наступает расслабление обоих сфинктеров. Важным условием дефекации является повышение внутрибрюшного давления, во-первых, под действием усиленных сокращений мышц брюшной стенки, во-вторых, под действием опущения диафрагмы, наступающего в результате сокращения мышц грудной клетки, находящейся в положении вдоха, при замкнутой голосовой щели. Все эти механизмы приводят к тому, что тазовое дно опускается и каловые массы, содержащиеся в нисходящей, сигмовидной и прямой кишке, выбрасываются.

Рефлексы дефекации полностью исчезают при разрушении крестцовых сегментов спинного мозга. После перерезки спинного мозга выше этих сегментов спинальные рефлексы дефекации

сохраняются, однако произвольные движения, способствующие изгнанию каловых масс, не могут осуществляться. Правда, они могут быть компенсированы (например, расширением наружного анального сфинктера руками), и благодаря этому больные с паралегией способны регулярно опорожнять кишечник.

#### 4. ВНУТРИСЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

##### 4.1. Энтероэндокринные клетки, их функция

Впервые более ста лет назад клетки энтероэндокринной системы (ЭЭС), входящие в так называемую гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему (ГЭПЭС), были обнаружены Heidenhain (1870) и несколько позже - Кульчицким (1882). Затем существование этих клеток подтвердил ряд исследователей, в частности и ученые Тартуского университета Н. Kull (1925) и Ю. Техвер (1930). Однако назначение этих клеток длительное время оставалось неизвестным. В 1902 году английские физиологи Bayliss и Starling установили, что вытяжки из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у собак при введении в кровь вызывают интенсивную секрецию поджелудочной железы. Они назвали вещество, стимулирующее секрецию поджелудочной железы, секретин, а затем начали пользоваться общим термином гормон (греч. *hormon* - раздражитель). Таким образом, секретин - первое вещество, получившее название гормон. Сразу же возникла и необходимость определения клеток, вырабатывающих различные гастроинтестинальные гормоны. Первым гормоном, выявленным в клетках ЭЭС, был биогенный моноамин - серотонин /Ergstramer a. Asero, 1952; Varter a. Pearse, 1953/. В настоящее время существует единое мнение о том, что только Ес - клетки ЭЭС, ответственные за синтез серотонина в кишечнике (см. таблицу 7). В последующем Feurter (1953) сформулировал концепцию существования в организме человека и животных так называемой диффузной периферической эндокринной (паракринной) системы. Согласно данной концепции кишечник рассматривается как диффузный эндокринный эпителиальный орган, гормоны которого обладают местным (паракринным) и дистантным (эндокринным) действием.

Возможно, что первоначально образовавшиеся гормоны выделялись только в межклеточную жидкость, действуя на функции соседних мышечных клеток (паракринная функция). Их рецепторный аппарат был направлен в просвет кишечника. В дальнейшем они стали выделять свой гормон в кровь и способствовать усвоению пищевых веществ более отдаленными клетками. Их рецепторный аппарат стал воспринимать сигналы из внутренней среды. Таким путем клетки "открытого" типа превратились в клетки "закрытого" типа (рис. 9, I0 и II). Клетки "закрытого" типа, по-видимому, отвечают на изменения местного тканевого гомеостаза. Клетки "открытого" типа своим апикальным концом, снабженным микроворсинками, сообщаются с полостью кишечника (см. рис. I0) и, выполняя роль своеобразных хеморецепторов, способны реагировать на изменения рН и химического состава его содержимого.

В течение последних десятилетий гипотеза о диффузной эндокринной системе была в общих чертах подтверждена благодаря внедрению иммуногистохимии и радиоиммунологических методов исследования (радиоавтография и радиоиммуноанализ). Из желудочно-кишечного тракта и нервной системы был выделен и химически охарактеризован ряд пептидных гормонов, играющих значительную роль в жизнедеятельности организма. Клетки, содержащие эти гормоны, обнаружены на светоптическом и электронно-микроскопическом уровнях в пищеварительной, дыхательной и мочевыделительной системах и объединены под названием "диффузная эндокринная (нейроэндокринная) система (ДЭС)". Наиболее исследованным звеном ДЭС является гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система, где располагается основная масса гормонпродуцирующих клеток.

ЭЭС коренным образом отличается от типичных эндокринных желез своей анатомической структурой и секреторными свойствами. Общая масса этих клеток намного превышает массу любой эндокринной железы организма. Число иммуногистохимически идентифицированных эндокринных клеток кишечника человека (исключая эндокринные клетки слепой кишки и аппендикса) равняется примерно  $3 \cdot 10^9$ .

Клетки ЭЭС выделяют свое содержимое (биогенные амины, пептидные гормоны) или непосредственно в кровеносную систему

(эндокринная секреция), или в интерстициальное пространство (паракринный путь секреции), через которое осуществляется воздействие на соседние клетки – мишени и чувствительные нервные окончания. Предполагается также возможность прямого выделения секрета этих клеток в кишечную полость, так как большинство гастроинтестинальных гормонов определено радиоиммунологически в содержимом желудочно-кишечного тракта, а также исследовано их физиологическое значение (см. таблицу 2). Некоторые пептидные гормоны работают как нейротрансмиттеры – например, субстанция P, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и др. Такой гормон, высвобожденный нервным окончанием пептидсодержащего нейрона, действует на расположенные в непосредственной близости клетки-мишени. При помощи иммуногистохимических методик некоторые регуляторные пептиды, а также серотонин выявлены в так называемых пептидергических нервах кишечника (см. раздел 4.2). Эти нервы в большинстве случаев связаны с клетками интрамуральных ганглиев, расположенных в межмышечном или подслизистом сплетениях.

Клеточный состав ЭЭС. Первые международные классификации эндокринных клеток ЭЭС были приняты в 1969 году в Висбадене и в 1973 году в Болонье. Затем следовала Лозаннская номенклатура, в которой выделены следующие типы гормонпродуцирующих клеток пищеварительной системы: A, B, D, D<sub>1</sub>, Eс, Eс<sub>1</sub>, Eс<sub>2</sub>, ECL, G, I, K, L, N, P, PP, S и X. Эти клетки отличаются друг от друга своей ультраструктурой (главным образом, секреторных гранул) и характером выделенного секрета. На основании Лозаннской номенклатуры в 1980 году в Санта-Моника была принята новая классификация, отражающая успехи иммуногистохимии в изучении ЭЭС. Изменения касались D<sub>1</sub>, Eс- и P-клеток; был введен еще один тип эндокринных клеток – TC; описание остальных клеток оставалось прежним (таблица 7).

В желудке G-клетки являются местом выработки гастрина, Eс-клетки выделяют серотонин, а EсL-клетки, по-видимому, – гистамин /Успенский, 1986/. D<sub>1</sub>-клетки составляют гетерогенную группу, состоящую из функционально особых типов полипептидных эндокринных клеток. Этим клеткам приписывали выработку ряда пептидов: гастринингибирующего полипептида (ГИП), панкреатического полипептида (ПП), вазоактивного интестиналь-

ного полипептида (ВИП). Более точные сведения можно получить из обзора Шахламова и Макаря (1985).

#### 4.2. Пептидергическая система.

##### АПУД-концепция

Нейроны позвоночных, содержащие пептиды, распределены по клеткам центральной нервной системы /Gersch, Richter, 1981/. В пищеварительном тракте эти нервы по большей части связаны с клетками интрамуральных ганглиев, расположенных в межмышечном или подслизистом сплетениях. Некоторая часть этих нервов может, однако, начинаться за пределами стенки кишки. Такими являются содержащие субстанцию Р периваскулярные и подслизистые сплетения, которые могут играть сенсорную роль. В настоящее время предполагается, что пептидергические нервные волокна существуют независимо от холинергических и адренергических нервов кишечника. Не исключена возможность, что для всех гормонов будет доказана двойная локализация (в эндокринных клетках и нейронах) и что они, подобно аминам, могут действовать и как циркулирующие гормоны, и как передатчики нервных импульсов. Такая двойная локализация, если она будет доказана, послужит одним из подтверждений АПУД-концепции. Название системы АПУД происходит как сокращение от английских слов "Amine precursor uptake and decarboxylation". Автор этой концепции - английский гистохимик Лирс /Pearse A.G. E., 1958/. Согласно его концепции, все клетки, синтезирующие полипептидные гормоны, где бы они ни располагались в мозгу, - в передней (дистальной) доле гипофиза или в пищеварительном тракте, - имеют общее происхождение. Это доказывается их одинаковыми метаболическими особенностями. Все они способны поглощать предшественников аминов и декарбоксилировать их. Вся система АПУД-клеток была разделена на три группы. Самую большую группу составила гастроэнтеропанкреатическая система, в клетках которой демонстрируются флюорогенные амины. Fujita и Kobayashi (1979) считают, что последние способны играть определенную роль в физиологии полипептидных эндокринных клеток. Авторы предлагают называть эти клетки "паранейрональными". Согласно их представлениям, все эндокринные клетки, синтезирующие полипептидные гормоны

и способные кроме того синтезировать биогенные амины, являются аналогами нейронов. Как и нейроны, они обладают специфическими рецепторами и синтезируют продукты своей деятельности в виде гранул, которые выделяют в ответ на раздражение. Эндокринные клетки обладают и рядом общих черт - структурных, метаболических и функциональных. Паранейроны, согласно этой концепции, синтезируют гранулы, сходные с нейросекреторными или синаптическими пузырьками; синтезируемые ими вещества идентичны или близки к нейрогормонам или нейротрансмиттерам. Паранейроны возбуждаются под влиянием специфических раздражителей и выделяют в ответ на них секретлируемые вещества (рис. II). Они являются, таким образом, рецепторно-секреторными клетками. Согласно излагаемой концепции, резкой грани между гормонами, нейрогормонами и нейротрансмиттерами не существует.

Сопоставляя морфологические и функциональные признаки нервных сенсорных, нейроэндокринных, энтероэндокринных клеток, Fujita, Kobayashi (1973) высказывает заключение о чрезвычайной близости, "схожести" сенсорных нейронов и нейроэндокринных и энтероэндокринных клеток.

A.G.E. Pearse и его сторонники утверждают, что подобно нервным клеткам все клетки АПУД-системы имеют нейроэктодермальное происхождение. Однако ряд авторов приводит доказательства, из которых вытекает, что часть клеток АПУД-системы (в том числе и клетки ЭЭС-системы) происходят не из нейроэктодермы, а из энтодермальных клеток (см. рис. I3).

По мнению Лейбсон (1983), для понимания эволюции путей и механизмов нейрогуморальной регуляции, и в первую очередь, функции висцеральных органов, в том числе эндокринных желез и воспроизводительной системы, следует рассматривать вопросы, касающиеся эволюции гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, поскольку среди нейроэндокринных образований она обладает наиболее важным функциональным значением, наиболее сложно организована и лучше всего изучена. При анализе становления этой системы в онто- и филогенезе раскрываются как частные закономерности эволюции структуры и функции нейросекреторной клетки (НСК), нейросекреторных центров и нейрогемальных отделов, так и общие принципы морфофункциональной эволю-

ции нейроэндокринного аппарата организма в целом.

За последние 15 лет существенно расширились наши представления о нейросекреторной функции гипоталамуса. Сделаны попытки осветить общие принципы и пути эволюции НСК и нейрогормональной регуляции как отдельно в ряду беспозвоночных и позвоночных, так и в животном мире в целом /Смиттен, 1972; Weinstein, 1972; Уголев, 1985/. На рис. 12 показаны различные взаимоотношения терминальных аксонов и дендритов пептидергических и моноаминергических НСК с капиллярами, железистыми клетками и III желудочком /точнее см.: Лейбсон, 1983, с. 61/.

#### 4.3. Некоторые примеры функционального значения пептидов пищеварительного тракта в мозгу

Холецистокинин и гастрин были впервые выделены из тканей пищеварительного тракта, и на протяжении многих лет их активность изучалась в основном гастроэнтерологами. Оба гормона существуют в нескольких молекулярных формах, являющихся, вероятно, различными фрагментами молекул-предшественников. В крови наличие гетерогенности этих гормонов может быть во многом результатом взаимодействия с сывороточными белками /Полосатов, 1976/. В структуре холецистокинина-33 и гастрин-17 последовательности пяти С-терминальных аминокислот совпадают. Поэтому их объединяют и называют "семья гастрин-холецистокинина". Пептиды семьи гастрин-холецистокинина широко представлены в центральной нервной системе, периферических нервах и в эндокринном аппарате пищеварительного тракта. В мозгу в основном содержится короткий фрагмент холецистокинина, состоящий из восьми аминокислот, то есть С-терминальный октапептид холецистокинина (Хцк-8). Данные различных авторов существенно различаются в оценке относительного содержания Хцк-33 и Хцк-8 в мозгу: одни считают, что в мозгу содержится значительное количество Хцк-33, другие указывают на то, что в мозгу в основном представлены короткие пептиды типа Хцк-8, составляющие около 95 % общей иммунореактивности /Смагин, Виноградов, Булгаков, 1983, с. 128/. Расхождения в определении различных молекулярных форм Хцк могут находиться

## СО Д Е Р Ж А Н И Е

	Стр.
1. ВВЕДЕНИЕ .....	7
2. ИННЕРВАЦИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ .....	8
2.1. Спинальные вегетативные рефлексы и органы пищеварения. Сегментарная организация вегетативных рефлексов .....	10
2.2. Метасимпатическая нервная система и деятельность пищеварительного тракта .....	13
3. МОТОРИКА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА .....	14
3.1. Жевание .....	16
3.2. Глотание .....	16
3.3. Моторика желудка. Переход пищи из желудка в кишечник (эвакуация пищи из желудка) .....	18
3.4. Рвота .....	22
3.5. Опорожнение кишечника - дефекация .....	23
4. ВНУТРИСЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ .....	25
4.1. Энтероэндокринные клетки, их функция .....	25
4.2. Пептидергическая система. АПУД-концепция .....	28
4.3. Некоторые примеры функционального значения пептидов пищеварительного тракта в мозгу .....	30
4.4. Пуринергическая система .....	33

5.	КОНЦЕПЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЛОКОВ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА .....	35
5.1.	О механизмах побочных (нежелательных) эффектов лекарственных веществ и нежелательные эффекты циметидина .....	38
5.2.	Побочные эффекты ранитидина .....	40
6.	ЭКСКРЕТОРНО-РЕАБСОРЦИОННЫЕ ЦИКЛЫ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ .....	42
6.1.	Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот .....	42
6.2.	Рециркуляция глюкозы и других углеводов в пищеварительном тракте .....	42
6.2.1.	Рециркуляция глюкозы в тонкой кишке .....	42
6.2.2.	Рециркуляция глюкозы и других углеводов в слюнных железах .....	43
6.2.3.	Некоторые примеры экскреторно-реабсорбиционных циклов вне пищеварительного тракта .....	44
7.	ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ .....	45
8.	СЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ .....	48
8.1.	Слюнные железы .....	48
8.1.1.	Количество и состав слюны .....	48
8.1.2.	Образование и задачи слюны .....	51
8.1.3.	Регуляция слюноотделения .....	51
8.2.	Секреторная деятельность желудка .....	55
8.2.1.	Количество, состав и задачи желудочного сока .....	55
8.2.2.	Выработка соляной кислоты .....	56

в сильной зависимости от процедуры экстракции.

Общее количество Хцк в мозгу очень высоко и составляет 1-2 мг, то есть значительно превышает содержание в центральной нервной системе всех остальных пептидов. Это связано с тем, что лишь Хцк и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) определяются в нейронах коры головного мозга, причем Хцк - в высоких концентрациях. Хцк содержится как в телах нейронов, так и во фракции синапсом в коре. Большая группа клеток, содержащих Хцк, имеется в околосинаптическом сером веществе, где с помощью Хцк может осуществляться функция интеграции болевой чувствительности. Хцк содержится в сенсорных волокнах нейронов, тела которых локализируются в задних корешках спинного мозга (так же, как и субстанция Р). Множество клеток с Хцк определяется в гипоталамусе, в то время как в миндалине имеется много волокон, но нет нейронов, содержащих этот пептид.

Как субстанция Р синтезируется в тех же нейронах и клетках, где синтезируется и серотонин, так и Хцк локализуется в нейронах, содержащих помимо него еще и дофамин. Эта связь Хцк с дофаминергическими нейронами предполагает возможную роль пептида в патогенезе некоторых психических и неврологических заболеваний. Опыты с применением меченых аминокислот показали, что Хцк способен синтезироваться в центральной нервной системе. Интересно, что значительное количество Хцк-8 содержится также в передней доле гипофиза, где осуществляет влияние на секрецию гормона роста, увеличивая его базальную секрецию и предотвращая ингибирующее действие соматостатина. Считается, что Хцк-8 может играть физиологическую роль в модулировании секреции соматотропина /Смагин, Виноградов, Булгаков, 1983/.

Истинный гастрин был обнаружен в центральной нервной системе в крупных клетках гипоталамуса, в аксонах этих нейросекреторных нейронов и в задней доле гипофиза. Его локализация совпадает с местонахождением вазопрессина, окситоцина и динарфина. Некоторое количество клеток, содержащих гастрин, имеется также в одиночном ядре продолговатого мозга и в задних рогах спинного мозга. Определяется гастрин также в волокнах блуждающего нерва, преимущественно в его абдоминаль-

ной части; под влиянием электрической стимуляции происходит выброс гастрина из нервных волокон, который не устраняется атропином.

В центральной нервной системе и в пищеварительном тракте обнаружены очень короткие фрагменты гастрина - С-терминальные тетрапептиды (которые одновременно являются и С-терминальным фрагментом  $\text{Хцк}$ ). Распределение тетрапептида в мозгу значительно отличается от распределения других молекулярных форм пептидов семьи гастрин-холецистокинина, что дает возможность предполагать наличие какой-то особой физиологической роли этого фрагмента /Смагин, Виноградов, Булгаков, 1983/. Холецистокинин длительное время рассматривался как специфический стимулятор секреции энзимов. Однако позднее было обнаружено, что этот механизм не специфичен, а включен в систему распространенных вторичных мессенжеров  $\text{цАМФ}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Показано, что  $\text{Хцк}$  контролирует многие типы  $\text{цАМФ}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых процессов, в том числе и процессы внутренней секреции, стимулируя выделение ряда гормонов, и действует аналогично медиатору.

Многие гормоны могут выполнять и функцию нейротрансмиттеров. Предполагается, что помимо хорошо известных нейротрансмиттеров - норадреналина и ацетилхолина - в нервных структурах тонкой кишки роль нейротрансмиттеров могут играть и такие гормоны, как гастрин и холецистокинин; серотонин и серотонинподобные вещества, вызывающие возбуждение в межнейронных синапсах; АТФ - скорее всего в тормозящих нейронах; субстанция Р, вызывающая функции возбуждающего, а энкералин и соматостатин - тормозящего нейротрансмиттеров. Предполагается также нейротрансмиттерная функция ВИПа (таблица I).

Целый ряд пептидов может принимать участие в реализации чувства жажды (ангиотензин) и сытости (холецистокинин, тирoliberин), а также различных других поведенческих реакций. Так, например, гипофизарные гормоны - кортикотропин (АКТГ),  $\alpha$  - мелантропин ( $\alpha$  - МСГ), окситоцин, вазопрессин - участвуют в процессах обучения и консолидации памяти; опиатные пептиды -  $\beta$  -эндофрин, лейцин- и метионин-энкефалины - повышают порог к болевым стимулам; ряд пептидов участвует в регулировании сна (вещество Р) и т.д. Наиболее важным открыти-

ем является установление регулирующей роли нейропептидов, действие которых направлено на оптимизацию и нормализацию измененного состояния нейрохимического баланса в мозгу, приводящего к коррекции поведенческих ответов. Таким образом, действуя в качестве физиологических адаптогенов, нейропептиды участвуют в обеспечении гомеостатических процессов организма. Пептиды продуцируются и высвобождаются в организме непрерывно, однако их запуск в действие регулируется изменяющимися условиями окружающей среды и ситуации /Е.Клуша, 1984/. Пептиды с общей локализацией в мозгу и кишечнике принадлежат к системе "АПУД". Сюда входят: вещество Р, нейротензин, метионин- и лейцин-энкефалины (мет-, лей-энкефалины), октапептид холецистокинина (ССК-8), вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП).

#### 4.4. Пуринергическая система

Предположение о возможной медиаторной роли АТФ как медиатора привело к созданию концепции о пуринергической системе. По химической природе медиатора различают нейроны вегетативной нервной системы: адренергические, холинергические, пуринергические. Последнее определение принадлежит Бюрнстоку /Burnstock, 1972/. Ноздрачев (1983) соглашается с тем, что в настоящее время насчитывается значительное число медиаторов или кандидатов в медиаторы клеток автономной нервной системы: ацетилхолин, норадреналин, АТФ (пуринергический нейрон), серотонин, гистамин, в сенсорных волокнах — субстанция Р. Последняя действует как возбуждающий медиатор на мотонейроны спинного мозга. Упоминается также дофамин в симпатических узлах млекопитающих. Между тем ранее другие авторы в стенке пищеварительного канала выделили нервные волокна, в терминальных окончаниях которых не были обнаружены ни норадреналин, ни ацетилхолин. Такого рода нервы содержали преимущественно большие электронно-плотные гранулярные везикулы, иногда их называли "большими прозрачными пузырьками". Но подобная картина уже наблюдалась в нейрогипофизе, в нервных волокнах от нейросекреторных клеток гипоталамуса. Поскольку в гипофизе такие волокна, как уже было известно, содержат пептиды, неадренергические и нехолинер-

гические волокна органов пищеварительного тракта назвали волокнами Р-типа /Baumgarten et al., 1970/. Пока мало накопленные фактов, которых еще было недостаточно для создания целостного представления, Burnstock переименовал Р-тип нервных волокон в "пуринергические", полагая, что нейроны и их волокна используют обнаруженные в них пуриновые нуклеотиды и АТФ как нейротрансмиттеры. Действительно, АТФ в ряде случаев вызывала эффекты, подобные тем, что были получены при раздражении нервов /Nakanson et al., 1981/. Не подлежит сомнению, что нервные клетки и терминалы их аксонов содержат АТФ или родственные ей соединения, систему энзимов, которые принимают участие в синтезе АТФ.

По мнению Burnstock, тормозная иннервация кишечного сплетения осуществляется симпатическими адренергическими волокнами. Расслабление гладких мышц обеспечивается неадренергическими и холинергическими нервами, которые в кишечнике контролируются преганглионарными парасимпатическими волокнами, холинергическими - в желудке, дистальном отделе прямой кишки. Пуринергические нервы являются частью рефлекторной дуги, которая обеспечивает расслабление нижнего пищеводного и анального сфинктеров, "рецептивное расслабление" фундального отдела желудка и торможение перистальтики. Таким образом, пуринергические нервы выполняют роль ингибитора влияния холинергической системы на моторику и эвакуаторную функцию желудка и кишки. Адренергические нервы на ганглионарном уровне модулируют передачу влияний от холинергических на пуринергические нервы (рис. 2, 7).

В желудочно-кишечном тракте Burnstock (1981) насчитывает около девяти типов нейронов. Кроме того, ряд нейронов содержит и может выделять более чем один нейротрансмиттер, а именно: ацетилхолин и АТФ,  $Na^+$  и АТФ, ВИП и ацетилхолин, ацетилхолин и серотонин,  $Na^+$  и соматостатин и др. Нейроны, содержащие пептид и классические нейротрансмиттеры - норадреналин и ацетилхолин в ганглиях желудочно-кишечного тракта, установлены и другими авторами. Так были обнаружены соматостатин и гистамин в подслизистом сплетении, субстанция Р и серотонин и др.

Однако в последнее время большое внимание уделяется из-

учению значения пептидов в периферических нервных волокнах. Совершенно ясно, что пептиды – как традиционно относимые к желудочно-кишечному тракту, так и пептиды мозга, – составляют неотъемлемую часть нейрональных элементов периферических нервных волокон. Накоплены факты, свидетельствующие о том, что в интрамуральной нервной (метасимпатической, по Ноздрачеву (1983), системе, см. раздел 2,2) нейротрансмиттерами или участниками синаптической передачи информации могут служить ацетилхолин,  $Na^+$ , АТФ, серотонин, ГАМК, дофамин, энкефалины, ВИИ, бомбезин, соматостатин, нейротензин, холецистокинин, гастрин, панкреатический полипептид, брадикинин, мотилин /Burnstock, 1981/. Ни одно из перечисленных веществ не является соперником АТФ в роли трансммиттера, они не высвобождаются из неадренергических кишечных нервов, иннервирующих прямо кишечную мускулатуру, и не имитируют опосредованный нервами ответ. Пептиды находятся в интернейронах, в чувствительных нейронах, нервах, снабжающих кровеносные сосуды и эпителиальные клетки слизистой оболочки /Burnstock, 1981/. Волокна блуждающего нерва содержат множество пептидсодержащих нервных волокон. Вопрос о том, как назвать Р-тип, пептидергический тип нервов автономной нервной системы, еще окончательно не решен.

### 5. КОНЦЕПЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЛОКОВ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Недавно академиком Уголевым было опубликовано несколько обобщающих работ, в которых излагается концепция возможности построения и эволюции специализированных систем на основе функциональных блоков, выполняющих элементарные функции /Уголев, 1977, 1981, 1985/. Суть концепции функциональных блоков сводится к следующему: 1) различные функции, в том числе и специализированные, выполняемые клетками различных тканей высших организмов, складываются из элементарных функций, которые реализуются определенными комбинациями ограниченного числа функциональных блоков – молекул или надмолекулярных комплексов. Эти блоки, сочетаясь между собой и распределяясь в разных количественных соотношениях в разных компартментах и пунктах данных клеток и органов, обеспечивают их специализа-

цию; 2) эволюция одноименных структур связана с перераспределением функциональных блоков, которые близки или идентичны у организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы; 3) изменения функциональных эффектов клеток и органов так же связаны с перераспределением стандартных функциональных блоков.

Действительно, основные физиологические функции (рост, дыхание, пищеварение, размножение, движение и т.д.) в конечном итоге могут быть разложены на некоторые простые элементы. Такие элементы функций можно охарактеризовать как элементарные функции, а осуществляющие их структуры – как функциональные блоки. Для реализации некоторых элементарных функций (например, для проявления рецепторных, ферментативных, антигенных свойств) достаточно небольших участков молекул – доменов. В то же время для проявления ряда других функций (например, для эндо- или экзоцитозов) требуется значительное количество различных молекул, организованных определенным образом. Следовательно, функциональный блок – это структура, связанная с функцией.

Благодаря успехам молекулярной биологии и исследованиям физиологии отдельных систем на клеточном и молекулярном уровнях появились сведения о том, что различные высококвалифицированные функции, например, секреция и всасывание, реализуются с помощью сходных или даже идентичных функциональных блоков – молекул и надмолекулярных комплексов. Функциональная и структурная близость таких блоков была обнаружена у организмов, стоящих на различных ступенях эволюционной лестницы. Успехи современной биологии позволяют, наконец, дать во многих случаях если не исчерпывающую, то достаточно глубокую характеристику молекулярной структуры и функции на этом уровне и ответить на один из наиболее важных вопросов физиологии относительно принципов построения совершенных и специализированных функций. Принято считать, что такие функции являются результатом деятельности молекулярных машин, приспособленных для реализации именно этих функций. Однако возникает ряд вопросов: различаются ли блоки, обеспечивающие, например, трансмембранный перенос ионов и нутриентов в кишке, почке, мозгу и т.д. между собой, имея в виду различ-

ные функции этих органов? В какой мере происходит перестройка свойств функциональных блоков при макро- и микрорволюции, или, иными словами, в какой степени адаптация происходит на молекулярном уровне?

В пользу точки зрения о специализации функции, обусловленной специализацией функциональных блоков, говорит существование органной и клеточной специфичности белков, огромное, все возрастающее число открытых изоферментов, изогормонов и т.д. Кроме того, во многих случаях продемонстрировано, что изоферменты действительно отражают адаптацию к особенностям определенного органа. Существует целый ряд важных аргументов в пользу альтернативных представлений о том, что специализация структур и функций в большинстве случаев является результатом специализированных комбинаций большого, хотя и ограниченного числа универсальных функциональных блоков.

Существенным стимулом для дальнейшего развития этой концепции послужило обнаружение сходных функциональных блоков в мембранах клеток не только кишки, но и почки, печени, секреторных желез и даже в структурах мышечной и нервной ткани. В основе ряда процессов лежат некоторые надмолекулярные комплексы, блоки или эргомы, то есть биологические машины, состоящие из минимального числа молекул, способных осуществлять элементарные физиологические процессы. Несколько лет назад Уголевым (1977) была представлена гипотеза "эргома", где рассматривались функциональные блоки, реализующие элементарные процессы, связанные с усвоением нутриентов в желудочно-кишечном тракте. При этом подчеркивается, что мембранное пищеварение является универсальным механизмом промежуточных и заключительных стадий гидролиза сложной полимеризованной пищи и интеграции заключительных этапов гидролитических и начальных этапов транспортных процессов.

Кишечная гормональная система может также служить важным аргументом в пользу концепции универсальных блоков.

## 5.1. 0 механизмах побочных (нежелательных) эффектов лекарственных веществ и нежелательные эффекты циметидина

В последние годы с успехом переиздается детальная сводка, посвященная побочным эффектам лекарственных веществ, которая служит энциклопедией неблагоприятных реакций и взаимодействий /Побочные действия ..., 1983/. На основании этой сводки можно прийти к выводу, что лекарственные эффекты включают в себя две категории: 1) желательные, то есть те, ради которых эти лекарственные препараты применяются, и 2) нежелательные, которых следует по возможности избегать, но которые являются частыми, а во многих случаях и неизбежными спутниками желательного, то есть лечебного действия.

По мнению Уголева (1985), термин "нежелательные эффекты" более справедлив, чем термин "побочные эффекты". Однако независимо от терминологии можно обнаружить тесную связь этих нежелательных эффектов с принципом блоковой организации живых систем.

Среди нежелательных эффектов есть ожидаемые, так как они являются второй, третьей или еще более поздней фазой (или звеном) главного, или основного, эффекта. Например, применение ингибиторов секреции соляной кислоты ради заживления язвы желудка будет сопровождаться ослаблением секреции поджелудочного сока, так как именно соляная кислота служит главным возбудителем выделения секретина в момент ее действия на слизистую двенадцатиперстной кишки.

Вместе с тем существует множество неожиданных побочных эффектов. По-видимому, появление таких эффектов может получить объяснение в рамках концепции функциональных блоков. Например, неожиданным было то обстоятельство, что препараты, предназначенные для высокоспецифической терапии язвенной болезни желудка путем блокирования  $H_2$ -рецепторов, оказались причиной таких побочных эффектов, как психозы, неврозы, эндокринные нарушения (в том числе изменения секреции тропных гормонов), гинекомастия, нарушения полового влечения, потенции и т.д. Блокатором гистаминовых рецепторов типа 2, или  $H_2$ -рецепторов является циметидин. Более десяти лет назад бы-

ло обнаружено, что гистамин служит физиологическим стимулятором кислой желудочной секреции, причем эффект этого гормона реализуется при его связывании с двумя типами рецепторов -  $H_1$  и  $H_2$  (таблица 2), получившими название  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторов.

Таблица

Классификация рецепторов гистамина  
(по: Brittain, 1982)

$H_1$ -рецепторы	$H_2$ -рецепторы
Сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей	Ослабление сокращений гладкой мускулатуры матки, сердечная хронотропия, стимуляция кислой желудочной секреции
Ослабление сокращений гладкой мускулатуры кровеносных сосудов	Ослабление сокращений гладкой мускулатуры кровеносных сосудов

Поскольку блокада  $H_2$ -рецепторов циметидином в париетальных клетках желудка не сопровождалась выраженными побочными эффектами, то этот метод снижения уровня кислой желудочной секреции представлялся весьма перспективным для лечения болезней, связанных с увеличением кислотности желудка. Терапевтический эффект, полученный во многих клинических исследованиях на больных с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, являлся результатом использования этого лекарственного препарата, несомненно более эффективного при лечении язвенных болезней, чем другие препараты (сообщения в литературе с 1976 по 1981 гг.).

В связи с тем, что циметидин обладал высокой избирательностью, а  $H_2$ -рецепторы локализованы, как было принято считать, лишь в обкладочных клетках желудка, то теоретически ожидаемый эффект должен быть лучше эффектов известных до настоящего времени лекарственных агентов. Действительно, ингибирование кислой желудочной секреции циметидином было более выраженным, предотвращалась острая геморрагия и эффект заживления язв желудка был очевиден. При этом препарат не оказывал существенного влияния на функции почек. Через неко-

торое время, однако, было обнаружено, что циметидин вызывает совершенно неожиданные побочные эффекты: нервные и психические расстройства, нарушения гормональных функций, в том числе функций половых желез, в некоторых случаях опухоли, гиперпролактинемия, гинекомастию, геморрагию, нефриты, нарушения иммунных систем и т.д. /Уголев, 1985, с. 392/.

Внимательный анализ этих результатов показал, что причина не только в побочных эффектах препарата, который, как предполагалось, связывается не только со своими, но и с другими рецепторами. Дело в том, что при высоком соответствии циметидина как лиганда и блокатора  $H_2$ -рецепторов он вызывает побочные эффекты в связи с тем, что  $H_2$ -рецепторы оказались широко распространенными в организме, в том числе и в клетках печени, сердца, нервной ткани и даже в лимфоцитах /Уголев, 1985, с. 392/. Иными словами, в рамках концепции функциональных блоков возникает новая идея - идея побочных эффектов фармакологических веществ, связанных с широкой распространенностью тех специфических блоков, с которыми взаимодействует то или иное вещество. Эта ситуация никак не предусматривалась классической концепцией П. Эрлиха "великая химиотерапия" и будет вечной проблемой для химиков, фармакологов и врачей будущего /Уголев, 1985, с. 392/.

## 5.2. Побочные эффекты ранитидина

Надеясь создать лекарство без побочных эффектов, мысль об обладании "волшебной пулей", которая поражала бы болезнетворное начало и болезненно измененные структуры, не влияя на остальной организм, столь привлекательна, что поиски таких веществ не прекращаются. В литературе постоянно появляются и, вероятно, будут появляться сообщения о том, что такая цель достигнута. Одним из таких достижений последних лет является препарат, известный под названием ранитидин. Ранитидин, подобно циметидину, представляет собой блокатор  $H_2$ -рецепторов, но лишенный, как предполагается, побочных эффектов. В настоящее время этому лекарственному препарату уделяется весьма большое внимание, о чем можно судить по специальному симпозиуму, организованному в 1982 году /Ranitidine, 1982/.

Ранитидин является специфическим конкурентным антагани-

стом гистамина при связывании с  $H_2$ -рецепторами и высокоэффективным ингибитором кислой желудочной секреции. Эта эффективность по сравнению с циметидином в 5-10 раз выше, а срок действия во столько же раз продолжительнее. Считается, что основное преимущество ранитидина как лекарственного препарата заключается в его исключительной селективности в отношении  $H_2$ -рецепторов.

Предполагается, что ранитидин в отличие от циметидина не связывается с рецепторами цитохрома P-450 и, следовательно, взаимодействия с такими общепринятыми лекарственными препаратами, как пропранолол, теофиллин и диазепан, не происходит. Имеются сведения, что в отличие от циметидина ранитидин не связывается с рецепторами в центральной нервной системе и с рецепторами андрогенов, то есть он не препятствует эффектам мужских половых гормонов, а также не оказывает влияния на нервную систему. Кроме того препарат не действует на лимфоциты периферической крови.

При исследовании токсических эффектов ранитидина, включая тесты на мутагенные и онкогенные влияния, неблагоприятных воздействий этого препарата в указанном плане не выявлено /Brittain, 1982/. Ранитидин не является также выраженным ингибитором цитохром-P-450-оксидазы клеток печени и не оказывает влияния на метаболизм лекарственных веществ в этом органе. Препарат не нарушает уровень в крови таких гормонов, как тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин, и не влияет на психическое состояние человека, хотя в небольших количествах он обнаружен в цереброспинальной жидкости. Показано также, что ранитидин не оказывает достоверного эффекта на лейкоциты крови /Уголев, 1985, с. 393/.

Для объяснения отсутствия побочных эффектов ранитидина выдвигается предположение, что в отличие от циметидина, он связывается только с  $H_2$ -рецепторами, тогда как циметидин может связываться и с другими рецепторами (например, с рецепторными сайтами цитохрома P-450 или с рецепторами центральной нервной системы). Предполагается также, что побочные эффекты циметидина связаны с наличием в его структуре фенольного кольца, взаимодействующего с другими рецепторами /Уголев, 1985, с. 393/.

Очень хотелось бы, чтобы информация об отсутствии побочных эффектов ранитидина подтвердилась. Однако уже сейчас появляются тревожные сведения. Так, Р. Хант /Hunt, 1982/ указывает, что ингибирование кислой секреции желудка ранитидином, как и циметидином, является потенциально канцерогенным фактором. Этот гипотетический фактор риска должен быть подвергнут тщательному изучению /Уголев, 1985, с. 394/.

## 6. ЭКСКРЕТОРНО-РЕАБСОРБЦИОННЫЕ ЦИКЛЫ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

### 6.1. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот

В гепатоцитах из холестерина образуются первичные желчные кислоты - холевая и хенодесоксихолевая. Продукция холевой кислоты вдвое превышает образование хенодесоксихолевой. В печени обе эти кислоты соединяются с глицерином или таурином и выделяются в виде натриевой соли гликохолевой кислоты и калиевой соли таурохолевой кислоты; соотношение этих солей в щелочной желчи составляет 3:1. В дистальном отделе тонкого кишечника около 20 % первичных желчных кислот превращается под действием бактериальной флоры во вторичные желчные кислоты - десоксихолевою и литохолевою. Здесь же примерно 90-95 % желчных кислот активно реабсорбируются и возвращаются по портальным сосудам к печени, в результате чего образуется так называемая энтерогапатическая (печеночно-кишечная) циркуляция желчных кислот (рис. 14). В этой циркуляции участвуют 2-4 г желчных кислот; за 24 часа весь цикл повторяется 6-10 раз. За это время около 0,6 г желчных кислот выделяется с калом и замещается путем ресинтеза в печени.

### 6.2. Рециркуляция глюкозы и других углеводов в пищеварительном тракте

#### 6.2.1. Рециркуляция глюкозы в тонкой кишке

В лаборатории академика Уголева в 1982 году был обнаружен неизвестный ранее феномен - рециркуляция глюкозы в тонкой кишке. Показано /Уголев, Рощина, 1982/, что глюкоза ин-

тенсивно поступает из внутренней среды в мукозный раствор, омывающий препарат тонкой кишки, при блокаде каким-либо способом процессов, обеспечивающих ее всасывание. Путь глюкозы в кишечную среду осуществляется по межклеточным пространствам и не связан с переносом через мембрану. Изучение температурных зависимостей позволило заключить, что при понижении температуры и блокаде трансмембранного переноса глюкозы и других нутриентов прекращается всасывание глюкозы из полости тонкой кишки во внутреннюю среду организма. В то же время перенос глюкозы из внутренней среды в полость тонкой кишки не меняется.

По мнению Уголева (1985), при поверхностном анализе рециркуляция глюкозы в тонкой кишке не имеет физиологического смысла. Однако, по-видимому, большинство эпителиев не способно удерживать внутренние жидкости, в результате чего реабсорбция превращается в один из важных механизмов сохранения постоянства внутренних сред. Сочетание потерь жидкости и ее реабсорбции создает гистогематические циркуляции. Такие циркуляции, возможно, имеют место в большинстве эпителиальных систем, в частности, в эпителиях почки, желудочно-кишечного тракта, возможно, в легких. Действительно, нарушение циркуляции, которое приводит к диарее в случае желудочно-кишечного тракта и к мочеизнурению в случае нарушений деятельности почек, в случае легких вызывает их частичный или полный отек /Уголев, 1985, с. 296/.

#### 6.2.2. Рециркуляция глюкозы и других углеводов в слюнных железах

Выделение углеводов со слюной является одним из примеров рециркуляции глюкозы и других углеводов обратно в пищеварительный тракт.

В литературе единичные сведения о выделении глюкозы со слюной относятся к началу настоящего века. На кафедре физиологии Тартуского госуниверситета тщательно изучен феномен выделения глюкозы и других углеводов со слюной у человека и животных (собак).

Нами установлено, что утром натощак у людей содержание углеводов в слюне низкое и составляет в среднем от 0,54 до

3,42 мг% (0,03 до 0,19 ммоль/л). Нами установлено также, что в условиях умственного и эмоционального напряжения содержание углеводов в слюне существенно (в 3-7 раз) повышается по сравнению с фоном. По всей вероятности, увеличение выделения углеводов со слюной связано именно с теми нейрогуморальными изменениями в организме, которые возникают в процессе адаптации к умственному и эмоциональному напряжению. Таким образом, нами установлен неизвестный ранее феномен - существенное повышение содержания углеводов в слюне в условиях умственного и эмоционального напряжения. Физиологическое значение этого феномена становится понятным, если учитывать особое значение обмена углеводов в условиях умственного и эмоционального напряжения.

Наша группа исследовала также содержание глюкозы и других углеводов в желудочном соке человека и в соке поджелудочной железы кролика: во всех названных секретах углеводы существуют. Все вышеизложенные данные дают основание заключить, что рециркуляция глюкозы и других углеводов в пищеварительном тракте существует в следующих областях: спинные железы, желудочные железы, поджелудочная железа, тонкая кишка.

### 6.2.3. Некоторые примеры эксреторно-реабсорбционных циклов вне пищеварительного тракта

При изучении почек было установлено, что выделение конечных продуктов обмена, а также регуляция водно-солевого гомеостаза достигаются в результате двухэтапного процесса. Первый этап включает в себя фильтрацию всех низкомолекулярных компонентов плазмы крови (а частично и белков), второй - реабсорбцию большинства компонентов, за исключением тех, которые подлежат удалению. В результате этого основная часть жидкости, ионов, углеводов, аминокислот и других полезных веществ возвращается в кровь и вступает в новый цикл рециркуляции. Учитывая объем окончательно выделяемой мочи и объем первичной мочи, следует заключить, что вода и основные ингредиенты крови рециркулируют в течение суток более 50 раз.

Длительное время такой механизм признавался уникальным

проявлением высокоспециализированной и далеко зашедшей эволюции. Однако оказалось, что циркуляция, в частности, циркуляция  $\text{Na}^+$  и воды, характерна для различных систем. Так, для кишечных клеток постулировано наличие циркуляции натрия. При этом данный катион выделяется в межклеточные пространства на латеральной поверхности кишечных клеток и затем поступает через межклеточные контакты в полость тонкой кишки. Циркуляция данного катиона завершается его реабсорбцией, то есть повторным всасыванием на апикальной поверхности клеток. Такая циркуляция обеспечивает за счет эндогенного натрия все огромное количество  $\text{Na}^+$ -зависимых транспортеров, реализующих перенос нутриентов из полости тонкой кишки во внутреннюю среду организма. В данном случае натриевый цикл функционально чрезвычайно важен /Уголев, 1985, с. 296/.

В большинстве случаев выделение жидкости на первых этапах межклеточной циркуляции представляет собой результат ультрафильтрации. Обратное всасывание совершается преимущественно при участии  $\text{Na}^+$ -зависимого транспорта. При этом в апикальной мембране доминируют системы вторичной энергизации за счет ионных градиентов, а сами ионные градиенты создаются в результате функционирования биологических насосов.

По мнению Уголева (1985), есть все основания полагать, что рециркуляции служат для самых различных потребностей организма, в частности для удаления шлаков, различных токсических веществ, регуляции осмотических и других характеристик гомеостаза и, наконец, для реализации  $\text{Na}^+$ -зависимого транспорта нутриентов /Уголев, 1985, с. 297/.

## 7. ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Деятельность пищеварительной системы регулируется нервными и гуморальными механизмами.

Нервная регуляция пищеварительной функции осуществляется пищевым центром с помощью условных и безусловных рефлексов. Пищевой центр – скопления нервных клеток на различных уровнях центральной нервной системы – в продолговатом мозгу, в гипоталамусе, в лимбической системе, в коре головного мозга (рис. 15). Эфферентные пути к пищеварительным органам об-

разованы симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами. Рефлекторные дуги могут быть "длинными" - их замыкание осуществляется в центрах головного и спинного мозга. Подобного типа рефлекторные влияния особенно выражены в верхней части пищеварительного тракта. Вид и запах пищи, время и обстановка ее приема возбуждают пищеварительные железы условно-рефлекторным путем. Чем с большим аппетитом поедается пища, тем секреция в этот период выше. Прием пищи, раздражая рецепторы полости рта, вызывает безусловные рефлексы, усиливающие сокоотделение больших пищеварительных желез (рис. 16). По мере удаления от верхней части пищеварительного тракта участие "длинных" рефлексов в регуляции пищеварительной функции уменьшается. Так, в тонкой и толстой кишках основное значение имеют "короткие" рефлекторные дуги, замыкающиеся в периферических внеорганных (экстрамуральных) или внутриорганных (интрамуральных) ганглиях вегетативной нервной системы (глава 2). С уменьшением значения рефлекторных механизмов регуляции повышается значение гуморальных механизмов, особенно гормонов, образующихся в специальных эндокринных клетках слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и тощей кишок, в поджелудочной железе. Эти гормоны названы гастроинтестинальными. В тонком и толстом отделах кишечника особенно велика роль локальных механизмов регуляции - местное механическое и химическое раздражение повышает активность кишки в месте действия раздражителей (рис. 16).

Таким образом, существует градиент распределения нервных и гуморальных регуляторных механизмов в пищеварительном тракте, но регулировать деятельность одного и того же органа могут несколько механизмов. Например, секреция желудочного сока изменяется истинными рефлексам, гастроинтестинальными гормонами и локальными нейрогуморальными механизмами.

Местные механические и химические раздражения влияют как путем периферических рефлексов, так и через гормоны пищеварительного тракта. Последние могут высвобождаться из эндокринных клеток и под действием химических веществ, которые влияют на эти клетки, диффундируя из полости желудка и кишечника. Химическими стимуляторами нервных окончаний в желудочно-кишечном тракте являются кислоты и щелочи ( $H^+$  и  $OH^-$ ).

ионы), продукты гидролиза питательных веществ. Поступая в кровь, эти продукты приносятся ее током к пищеварительным железам и возбуждают их непосредственно или через других активных посредников например, биогенных аминов. Некоторые из них - такие, как гистамин и серотонин, - играют важную роль гуморальных регуляторов органов пищеварения.

Особенно велика роль в гуморальной регуляции деятельности органов пищеварения гастроинтестинальных гормонов.

Все гормоны желудочно-кишечного тракта с расшифрованной структурой (гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин) представляют собой пептиды. Каждый из них оказывает разного рода влияние на моторику и секрецию различных отделов пищеварительного тракта (таблица 2). Из слизистой оболочки желудка и кишечника был выделен также ряд других пептидов (см. раздел "Пептидергическая система"). Все они оказывают выраженное влияние на желудочно-кишечный тракт, хотя их физиологическая роль еще до конца не ясна. Данные физиологических работ позволяют предположить, что существует еще несколько неидентифицированных гормонов пищеварительного тракта. В настоящее время выделено девять разновидностей клеток, вырабатывающих эти гормоны. Такие клетки диффузно располагаются в слизистой оболочке желудка, тонкого кишечника и в поджелудочной железе. Эти клетки являются производными нервного гребня (см. раздел "Пептидергическая система"). Недавно было показано, что их общая масса превышает массу гипофиза. Выброс гормонов пищеварительного тракта происходит главным образом под действием продуктов переваривания, образующихся в желудке и тонком кишечнике, а также в какой-то степени под влиянием импульсов блуждающего нерва. (Более подробные сведения об их влиянии можно получить из следующих источников: желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы, 1981; Gut Hormones, 1981; И.К. Климов, 1983, 1985; Г.Ф. Коротько, 1985 и др.).

## 8. СЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

### 8.1. Слюнные железы

#### 8.1.1. Количество и состав слюны

Слюна вырабатывается главным образом тремя крупными парными железами – околоушными (серозными), подчелюстными (серозно-слизистыми) и подъязычными (слизистыми). Кроме того, в слизистой оболочке рта расположено множество мелких слюнных желез. Эти мелкие железы, а также подъязычные железы постоянно вырабатывают водянистую жидкость. Напротив, околоушные и подчелюстные железы секретируют слюну только при их возбуждении. В сутки вырабатывается около 0,5–2,0 л слюны. Слюна всегда гипотонична. Ее главным органическим компонентом является энзим альфа-амилаза, расщепляющий углеводы. Кроме того, из органических веществ слюна содержит в низких концентрациях глюкозы и другие углеводы. Содержание углеводов в слюне составляет от 0,50 до 3,40 мг% (от 0,03 до 0,19 ммоль/л).

Феномен выделения углеводов со слюной мало изучен. Первые сведения о содержании глюкозы в слюне появились во второй половине прошлого и в начале настоящего века. Некоторые исследователи, хотя и делали попытки, но не смогли установить глюкозу в слюне человека. Первое, более содержательное определение глюкозы в слюне кошки относится к 1908 году. Тогда было установлено присутствие глюкозы в слюне, выделяемой подчелюстной, подъязычной и околоушной железами кошки. Данные этих опытов показали, что содержание глюкозы в слюне, выделяемой подчелюстной железой, выше, чем в слюне, выделяемой околоушной железой. Было даже установлено, что при раздражении симпатических нервных волокон выделяется больше глюкозы, чем при раздражении парасимпатических волокон /Carlson, Ryan, 1908/. Далее время от времени в научной литературе появлялись единичные сведения о содержании в слюне глюкозы и других углеводов. Интересы исследователей были сосредоточены на вопросе о том, существует ли корреляция между содержанием глюкозы в крови и в слюне. Подытожи-

вая все полученные до сих пор данные, можно сделать вывод об отсутствии корреляции между содержанием глюкозы в крови и в слюне. Даже у больных сахарным диабетом не установлено заметного повышения содержания глюкозы в слюне. На кафедре физиологии ТГУ исследуется проблема выделения глюкозы со слюной как проблема экскреторно-реабсорбционных циклов в пищеварительном тракте (глава 4). Нами установлено, что выделение углеводов со слюной существенно (на 300 - 700 %) повышается в условиях умственного и эмоционального напряжения. Полученные нами данные позволяют заключить, что исследование содержания углеводов может быть применено в мониторинге умственного и эмоционального напряжения /Теэсалу, Роосалу, 1981; Теэсалу, Роосалу, 1986; Теэсалу, 1986/.

Помимо названных органических веществ в слюне содержатся мукополисахариды и глюкотеины (слизь, группоспецифические белки крови и т.д.), белки (иммуноглобулины А, незначительное количество белков плазмы и др.).

Общее содержание органических веществ в слюне в 2-3 раза превышает содержание минеральных солей. Органические вещества являются продуктом секреторной деятельности слюнных желез, обмена веществ в них и частично транспортируются из крови. Таким образом, в составе слюны выделяются различные белки, свободные аминокислоты, некоторые углеводы, мочевина, аммиак, креатинин и другие вещества. Муцин в слюне придает ей вязкость, благодаря наличию муцина пропитанный слюной пищевой комок легко проглатывается. Кроме энзимы альфа-амилазы, в слюне содержится ряд других энзимов, содержание которых незначительно. В слюне имеются: протеиназы (катепсины, саливаин, glandулаин), липазы, щелочная и кислая фосфатаза, РНК-азы. Не исключено, что и они принимают участие в процессе пищеварения, но активность их невелика. Слюна обладает бактерицидным свойством за счет содержащегося в ней энзима лизоцима (мурамидаза). В слюне содержится калликреин, который принимает участие в образовании кининов, расширяющих кровеносные сосуды, что может иметь значение в увеличении кровоснабжения слюнных (и других) желез при приеме пищи.

Слюна человека обладает способностью активно гидроли-

зовать углеводы. Это осуществляется альфа-амилазой, расщепляющей полисахариды (крахмал, гликоген) с образованием декстринов, а затем дисахаридов (мальтозы) и частично глюкозы. Дисахаридная активность слюны низкая.

Альфа-амилаза в слюне человека находится в виде трех изоэнзимов (для большинства пищеварительных энзимов обнаружено от двух до восьми изоэнзимов).

Название этого фермента произошло от греческого слова *amylon* – крахмал. Более ста лет назад было обнаружено, что вытяжка из солода способна расщеплять крахмал благодаря наличию энзима, названного тогда диастазой. Альфа-амилаза вырабатывается главным образом поджелудочной железой, а также слюнными железами (соответственно КФ 3.2.1.2 и КФ 3.2.1.1).

Активность альфа-амилазы в слюне колеблется у отдельных людей в больших пределах (биохимическая индивидуальность). В отношении влияния диеты на активность альфа-амилазы в слюне мнения отдельных авторов расходятся: существуют данные, убеждающие, что секреция альфа-амилазы в слюне людей зависит от химического состава диеты, однако имеются данные и об отсутствии подобной зависимости.

Молекулярная масса альфа-амилазы слюны – около 69 000. У человека основная часть фермента образуется в околоушной железе, приблизительно пятая часть – в подчелюстной и весьма незначительная часть – в подъязычной слюнной железе.

Имеются сведения об изменениях аминолитической активности смешанной слюны спортсменов в условиях двигательной активности (в период тренировки) и в условиях эмоционального напряжения (в условиях соревнований). В период соревнований возрастание этого показателя носит более выраженный характер, чем в процессе тренировок. По мнению авторов, в условиях соревнований имеет место эмоциональное напряжение. Однако следует отметить, что активность альфа-амилазы в слюне колеблется в очень больших пределах. У одного и того же человека в различных функциональных состояниях и для оценки состояния эмоционального напряжения этот показатель состава слюны не может быть применен.

### 8.1.2. Образование и задачи слюны

Разница между составом слюны и плазмы крови обусловлена активной функцией желез. В опытах на животных было показано, что первичный секрет, вырабатывающийся в дольках, претерпевает при прохождении через вставочные и внутридольковые протоки определенные изменения. Эти изменения связаны с активной секрецией и реабсорбцией.

Важнейшие функции слюны определяются ее составом. Вода, содержащаяся в слюне в значительном количестве, смачивает пищу и растворяет некоторые из ее компонентов. Так, ощущение вкуса может возникнуть лишь в том случае, если вещества диффундируют во вкусовые почки в растворенном виде. Уже в полости рта начинается расщепление углеводов альфа-амилазой, но оно незначительно вследствие кратковременного пребывания здесь пищи. Гидролиз углеводов энзимами слюны продолжается в желудке, пока в глубокие слои его пищевого содержимого не проникает кислый желудочный сок, прекращающий действие альфа-амилазы слюны (инактивирует этот энзим). Благодаря содержащейся в слюне слизи пищевой комок делается скользким и с легкостью проглатывается. Кроме того, слюна смачивает полость рта, прополаскивает ее и оказывает дезинфицирующее действие, обусловленное ионами роданата и энзимом лизоцима.

### 8.1.3. Регуляция слюноотделения

При потреблении пищи выработка слюны возрастает в результате условных и безусловных рефлексов. Слюноотделение усиливается при виде, запахе и даже при мысли о пище ("слюнки текут"). Безусловные рефлексы при приеме пищи возникают с обонятельных, вкусовых и тактильных рецепторов. Объем секреции слюны зависит от состава пищи. Так, при потреблении хлеба выделяется больше слюны, чем при поступлении в рот мясной пищи; на сухую пищу выделяется больше слюны, чем на жидкую. Различия в секреторной деятельности слюнных желез в ответ на прием различных видов пищи можно объяснить модуляцией частоты импульсов по парасимпатическим и симпатическим нервным волокнам и изменением соотношений между их влияниями. В ла-

Боратории И.П. Павлова было доказано, что объекты внешнего мира действуют на работу слюнных желез с некоторого расстояния, то есть тогда, когда они еще не попали в ротовую полость, и стало быть через посредство других чувствительных поверхностей – носа, глаза, уха. Это – так называемое психическое раздражение слюнных желез. И.П. Павлов писал: "Уже каждодневное наблюдение издавна установило факт слюноотделения при виде пищи как у человека, так и животных" /И.П. Павлов, Полное собрание сочинений, 1951, т. II, кн. II, с.428/. В названной книге Павлов и указывает на работу Н. Якубовича (1848), выполненную в Дерптском университете у Биддера и Шмидта, в которой было уже установлено выделение слюны при виде пищи.

Таким образом, слюноотделение начинается по типу условных рефлексов – в ответ на вид и запах пищи. Прием пищи возбуждает слюноотделение рефлекторно. От рецепторов полости рта сигналы передаются в ЦНС по афферентным волокнам тройничного, лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов. Основной слюноотделительный центр расположен в продолговатом мозге в ретикулярной формации симметрично справа и слева вблизи ядер лицевого нерва и состоит из верхних и нижних слюноотделительных ядер (*nucleus salivatorius sup. et inf.*). В регуляции слюноотделения существенную роль играет гипоталамическая область. Стимуляция переднего и заднего гипоталамуса вызывает у животных в эксперименте заметное изменение слюноотделения. Роль коры больших полушарий мозга в секреции слюны была изучена И.П. Павловым и его сотрудниками. Они показали, что при стимуляции коры около сильвиевой борозды наблюдается слюноотделение из околоушных и подчелюстных желез. В опытах других ученых слюноотделение вызывалось раздражением верхней фронтальной извилины, орбитальной извилины и лобной доли у собак, кошек и обезьян.

Эфферентные влияния к слюнным железам направляются по эфферентным парасимпатическим и симпатическим нервным волокнам. Причем при пищевой секреции парасимпатические влияния на слюноотделение сильнее, чем симпатические. Раздражение парасимпатических нервов в эксперименте на животных вызывает обильную секрецию слюны и расширение малых кровенос-

ных сосудов. Раздражение симпатических нервов обуславливает незначительное выделение секрета и сужение капилляров. Парасимпатические нервы в основном формируют ритм периодической деятельности слюнных желез /В.Д. Суходоло, 1969/. Парасимпатическая иннервация подъязычной и подчелюстной желез: преганглионарные парасимпатические волокна идут от верхнего слюноотделительного ядра продолговатого мозга в составе п. chorda tympani (ветвь УП пары), доходят до подъязычного и подчелюстного ганглиев, расположенных в теле соответствующих желез. Постганглионарные волокна, отходящие от нейронов, расположенных в этих ганглиях, иннервируют секреторные клетки и кровеносные сосуды подъязычной и подчелюстной желез (рис. 17).

Парасимпатическая иннервация околоушной железы: околоушная железа получает преганглионарные парасимпатические волокна от нижнего слюноотделительного ядра продолговатого мозга. Вместе с п. glossopharyngeus и его ветвью – поверхностным малым каменистым нервом (п. petrosus superficialis minor) – преганглионарные нервные волокна достигают ушного узла (gangl. oticum). От этого узла отходят к околоушной слюнной железе постганглионарные нервные волокна (п. auriculo-temporalis).

В окончаниях постганглионарных парасимпатических волокон высвобождается медиатор – ацетилхолин, возбуждающий секреторные клетки слюнных желез. При этом выделяется большое количество жидкой слюны.

Симпатическая иннервация слюнных желез: преганглионарные симпатические волокна, иннервирующие слюнные железы, отходят от боковых рогов II–VI грудных сегментов спинного мозга и заканчиваются в верхнем шейном ганглии. Отсюда идут постганглионарные волокна, которые через plexus caroticus internus достигают околоушной железы и через plexus caroticus externus – подчелюстной и подъязычной слюнных желез.

В окончаниях симпатических нервных волокон высвобождается норадреналин. Под его влиянием выделяется небольшое количество слюны, богатой органическими веществами и содержащей относительно мало солей.

Различия в секреторной деятельности слюнных желез в

ответ на прием различных видов пищи можно объяснить модуляцией частоты импульсов по парасимпатическим и симпатическим нервным волокнам и изменением соотношений между их влияниями. Усиление слюноотделения сопровождается расширением кровеносных сосудов железы, что повышает уровень ее кровоснабжения. Сосудорасширяющие эффекты в железе вызываются парасимпатическими нервными волокнами, а также кининами (брадикинин и др.). Кроме кининов на слюноотделение оказывают воздействие и другие гуморальные факторы. На секрецию слюнных желез влияют гормоны гипофиза, поджелудочной и щитовидной желез, а также половые гормоны. Такие химические вещества как пилокарпин, прозерин, усиливают секрецию слюны, атропин и ему подобные соединения тормозят или прекращают ее.

Интенсивность кровотока в слюнных железах зависит от уровня их секреторной активности. В опытах на животных было показано, что кровоток в этих железах, составляющий в покое 20-40 мл/100 г. в I мин., может увеличиваться в пять раз. Потребление слюнными железами кислорода возрастает в линейной зависимости от секреции слюны.

Основным рецепторным полем для возникновения слюноотделительного рефлекса является ротовая полость. Слюноотделение может быть также получено при раздражении других рефлексогенных зон (например, рецепторов желудка, центральных и периферических терморецепторов у некоторых видов животных и т.д.).

Торможение слюноотделения. Рефлекторные влияния могут тормозить слюноотделение, вплоть до его прекращения. Торможение может быть вызвано болевым раздражителем, отрицательными эмоциями, умственным напряжением, дегидратацией организма. Все эти воздействия снижают активность пищевого центра и его части - центра слюноотделения.

Непищевые возбудители слюноотделения. Возбудителями слюноотделительного центра могут быть некоторые гуморальные вещества. Так, обильное отделение слюны наблюдается при асфикции вследствие раздражения центра слюноотделения угольной кислотой. Раздражают его и некоторые токсины. При этом также наблюдается обильное слюноотделение.

## 8.2. Секреторная деятельность желудка

### 8.2.1. Количество, состав и задачи желудочного сока

Желудочный сок вырабатывается клетками желез желудка в количестве 2-3 л в сутки. Строение этих желез в разных участках желудка различно. Активные компоненты желудочного сока секретируются железами дна (фундальной части) и тела желудка (рис. 18 и 20). Важнейшими среди этих компонентов являются пепсиногены, вырабатываемые главными клетками (главными glandулоцитами), и соляная кислота, секретируемая париетальными (обкладочными) клетками (париетальными glandулоцитами). Мукоидные (добавочные) клетки (мукоциты) выделяют мукоидный секрет (слизь). В пилорической части желудка париетальных клеток нет. Вследствие различия в строении фундальных и пилорических желез они продуцируют сок разного состава. Ведущее значение в желудочном пищеварении имеет фундальный желудочный сок.

Желудочный сок, получаемый при зондировании, обычно содержит также слюну, а иногда содержимое двенадцатиперстной кишки.

Желудочная секреция натошак невелика (5-15 мл/ч). Выделение желудочного сока натошак называется базальной секрецией. В этих условиях образуется сок, обладающий нейтральной или щелочной реакцией и состоящий главным образом из воды, слизи и электролитов. Потребление пищи сопровождается выработкой примерно 600-1200 мл прозрачного, слегка опалесцирующего сока, почти изотоничного крови. Он обладает сильноокислой реакцией (рН 0,8-1,5) благодаря высокому содержанию HCl (0,3 - 0,5 %). рН пищевого содержимого желудка значительно выше, так как сок фундальных желез частично нейтрализуется принятой пищей. В желудочном соке содержатся пепсины (смесь энзимов, расщепляющих белки), мукоиды (желудочная слизь), к числу мукоидов относятся гастромукопротеид (внутренний фактор Касла), необходимый для всасывания витамина B<sub>12</sub>, а также лилаза, физиологическая роль которой у взрослого человека невелика. Кроме того, в желудочном соке имеются многие неорганические вещества: хлориды, сульфаты, фосфаты, бикарбонаты натрия, ка-

лия, кальция и магния, аммиак. Осмотическое давление желудочного сока выше, чем плазмы крови.

Роль соляной кислоты в пищеварении. Содержащаяся в желудочном соке соляная кислота "запускает" образование пепсина из неактивного предшественника – пепсиногена. В дальнейшем этот процесс протекает аутокаталитически. Помимо того, благодаря наличию HCl в желудочном соке устанавливается значение pH, оптимальное для протеолитического действия пепсинов. Соляная кислота вызывает денатурацию и набухание белков и тем самым способствует их последующему расщеплению пепсинами; участвует в антибактериальном действии желудочного сока и регуляции деятельности пищеварительного тракта (в зависимости от величины pH пищевого содержимого нервные механизмы и гастроинтестинальные гормоны усиливают или тормозят деятельность желудка).

Кислотность желудочного сока ребенка в первые месяцы жизни низкая, она возрастает к концу года и к 7-12 годам достигает показателей, характерных для взрослых.

Для характеристики кислотности желудочного сока определяют концентрацию ионов водорода, концентрацию неионизированного водорода и титруемую кислотность, которая является суммой концентрации водородных ионов и недиссоциированной кислоты. С учетом объема секреции кислотовыделение оценивается дебитом свободной и связанной соляной кислоты.

### 8.2.2. Выработка соляной кислоты

HCl вырабатывается париетальными (обкладочными) клетками. Эти клетки особенно богаты митохондриями. Кроме того, в них имеются секреторные каналцы, образующиеся в результате инвагинации плазматической мембраны. Эти каналцы сообщаются с просветом кишечника (рис. 19). Когда париетальная клетка пребывает в состоянии покоя (базальное состояние), секреторные каналцы выражены плохо; вместо них имеются особые пузырьчатые образования – тубуловезикулы. В состоянии же секреторной активности тубуловезикулы исчезают, а секреторные каналцы увеличиваются в размерах. Полагают, что во время секреции мембрана тубуловезикул сливается с плазматичес-

кой мембраной, увеличивая тем самым ее площадь. В результате образуется поверхность с множеством складок, из которой формируется секреторный каналец (рис. 19). В опытах на животных было показано, что максимальная секреция HCl прямо пропорциональна числу обкладочных клеток.

Каковы бы ни были механизмы образования ионов  $H^+$ , эти ионы должны либо непосредственно высвободиться в области секреторной цитоплазматической мембраны, либо переноситься к ней в неионизированной форме (возможно, в этом переносе участвуют железосодержащие внутриклеточные ферменты). В дальнейшем  $H^+$  выделяется из клетки. В этом процессе участвует секреторная цитоплазматическая мембрана; не исключено, что выделению ионов  $H^+$  способствуют  $K^+$ -зависимая АТФаза (ионный насос) и (или) какой-либо электрогенный механизм.

### 8.2.3. Образование и функции пепсиногенов и пепсинов

Образование пепсинов начинается с синтеза их неактивных предшественников пепсиногенов главными клетками желез желудка. Пепсиногены запасаются в виде гранул зимогена. По мере необходимости эти гранулы подходят к поверхности клетки и выбрасывают свое содержимое. В том случае, если раздражитель, вызвавший секрецию, продолжает действовать, а запасы пепсиногена исчерпаны, этот энзим вновь синтезируется, переносится к клеточной мембране внутриклеточными пузырьками и высвобождается. В просвете желудка от пепсиногена отщепляется ингибирующий белковый комплекс с молекулярной массой порядка 3200; при этом пепсиноген активируется и превращается в пепсин. Активация пепсиногена запускается HCl и в дальнейшем протекает аутокаталитически под действием образовавшегося пепсина. Данные, полученные в последнее время с использованием электрофореза и колоночной хроматографии, свидетельствуют о том, что пепсиноген представляет собой смесь по меньшей мере семи разных протеаз /Samloff a. Townes, 1970/. Пепсиногены первой группы (их 5) образуются в области дна желудка. Оптимальное значение pH для этих ферментов лежит между 1,8 и 2,2; при pH 7,2 они разрушаются. Собственными пепсинами принято называть ферменты, гидролизующие белки с максимальной скоростью при pH

I,5-2,0. Пепсиногены второй группы (их 2) секретируются в пилорической части желудка и начальной части двенадцатиперстной кишки. Оптимум их действия достигается при pH 3,2-3,5. Эта другая группа пепсинов называется гастриксином. Отношение между пепсином и гастриксином в желудочном соке человека составляет от 1:2 до 1:5. Ранее полагали, что в желудочном соке существует энзим катепсин; теперь показано, что этому энзиму соответствуют пепсиногены второй группы. Пепсины двух групп различаются действием на разные виды белков. Пепсины обладают выраженным свойством створаживать молоко. Возможность действия пепсинов в широком диапазоне pH имеет большое значение в желудочном протеолизе, происходящем при разном pH в зависимости от объема и кислотности желудочного сока, буферных свойств и количества принятой пищи. Протеазы желудочного сока расщепляют белки до крупных полипептидов (аминокислот при этом освобождается мало). Однако белки, подвергнутые предварительному действию желудочных протеаз, и образовавшиеся при этом "осколки" белковой молекулы затем легче расщепляются протеазами сока поджелудочной железы и тонкой кишки.

Железы, расположенные в области малой кривизны желудка, продуцируют секрет с более высокой кислотностью и содержанием пепсина, чем железы большой кривизны желудка.

Во время выработки желудочного сока небольшое количество пепсиногена попадает в кровь и в дальнейшем выделяется с мочой в виде уропепсиногена. Содержание пепсиногена в крови составляет приблизительно 100 нг/л.

#### 8.2.4. Липолитическая активность желудочного сока

Липолитическая активность имеет важное значение для ребенка в период его молочного вскармливания, выполняя расщепление уже эмульгированных жиров молока. Желудочный сок взрослого человека обладает небольшой липолитической активностью, физиологическая роль желудочного сока в процессе переваривания жиров невелика.

### 8.2.5. Желудочная слизь

Желудочная слизь (муцин) продуцируется слизистыми (мукоидными, добавочными) клетками или мукоцитами желез желудка. Железы пилорической части желудка выделяют небольшое количество сока слабощелочной реакции с большим содержанием слизи. (В пилорической части отсутствуют париетальные клетки, продуцирующие HCl!). Муцин высвобождается в области апикальной поверхности слизистых клеток из открывающихся преформированных пузырьков; кроме того, он выделяется при сдвигании этих клеток. Муцин образует оболочку, тесно прилегающую к слизистой. Поверхностные слои муциновой оболочки могут отделяться, и поэтому в желудочном соке обнаруживают кусочки "растворимой слизи". Муцин образован главным образом гликопротеинами, состоящими примерно на 80 % из углеводов с высоким содержанием аминокислот, гексоз и сиаловой кислоты (обычно в N-ацетилированной форме). Слизь, содержащая мукоциты, защищает оболочку желудка от механических и химических раздражений. Возможно, определенную защитную функцию выполняют концевые молекулы N-ацетилнейраминной кислоты. В последнее время установлено, что секреция слизи стимулируется серотонином. (Серотонин накапливается в энтерохромаффинных и тучных клетках пищеварительного тракта).

Компонентом желудочного сока, абсолютно необходимым для жизнедеятельности организма, является внутренний фактор Касла (intrinsic-factor). Это вещество, представляющее собой гликопротеин, вырабатывается обкладочными (париетальными) клетками. Только при наличии внутреннего фактора возможно всасывание витамина B<sub>12</sub> (цианокобаламина). Отсутствие этого фактора (или уменьшение после операции язвы желудка) приводит к заболеванию, известному как пернициозная анемия. Для лечения этого заболевания необходимо вводить витамин B<sub>12</sub> парентерально.

### 8.2.6. Регуляция желудочной секреции (в основном регуляция секреции соляной кислоты)

Существуют три перекрывающиеся во времени фазы желудочной секреции – цефалическая, желудочная и кишечная.

Вне пищеварения железы желудка человека выделяют неболь-

шое количество желудочного сока. Незадолго до приема пищи, во время приема и после него желудочная секреция усиливается под действием нервных и гуморальных механизмов, составляющих единую систему регуляции. Стимулирующие и тормозные регуляторные факторы обеспечивают зависимость сокоотделения желудка от вида принимаемой пищи. Указанная зависимость была впервые обнаружена в лаборатории И.П. Павлова в опытах на собаках с изолированным (павловским) желудочком. Доказательством наличия первой (цефалической) фазы секреции желудка служат опыты так называемого мнимого кормления эзофаготомированных собак с фистулой желудка. При кормлении такой собаки пища выпадает из пищевода и не поступает в желудок, однако через 5-10 минут после начала мнимого кормления начинает выделяться желудочный сок. Аналогичные данные получены при обследовании людей, страдавших сужением пищевода и подвергшихся вследствие этого операции наложения фистулы желудка и эзофаготомии. Жевание и проглатывание пищи вызывали у них выделение желудочного сока.

Сок, который продуцируется в желудке при запахе и виде пищи, жевании и глотании, был назван И.П. Павловым "аппетитным". Вследствие его выделения желудок оказывается заранее подготовленным к приему пищи. Секреция желудка в первой фазе зависит от возбудимости пищевого центра, легко тормозится при воздействии различных внешних и внутренних факторов. Особенно важно, что люди сами могут положительно управлять желудочной секрецией в этой фазе, чему способствуют красиво сервированный стол, качественный дизайн интерьера, хорошее настроение во время принятия пищи. Прием в начале еды сильных пищевых раздражителей существенно повышает желудочную секрецию в первой фазе. У народов, живущих в жарких странах, где под влиянием жары отмечается торможение секреции желудочных желез, в национальных блюдах обычно много острых и горьких приправ, рефлекторно усиливающих желудочную секрецию. В первую фазу секреции включается и гастринский механизм. Гастрин - самый сильный из всех известных возбудителей секреции НСР. Он высвобождается из специфических клеток (G-клеток), основное количество которых находится в слизистой оболочке пилорической части (antrum) желудка. Высвобождение гастрина

усиливается влиянием блуждающего нерва, а также местными механическими и химическими раздражениями этой части желудка. Химическими стимуляторами G-клеток являются продукты переваривания белков: пептиды и аминокислоты, экстрактивные вещества мяса и овощей. Если pH в пилорической части желудка понижается (при повышении секреции соляной кислоты железами желудка), то высвобождение гастрина уменьшается, а при pH, равном 1,0, и вовсе прекращается. Таким образом, гастрин принимает участие в саморегуляции желудочной секреции в зависимости от величины pH содержимого пилорической части желудка.

На первую (цефалическую) фазу секреции наслаиваются вторая (желудочная) и третья (кишечная) фазы. Механизмы регуляции в отдельных фазах желудочной секреции относительно хорошо описаны в учебнике, поэтому в данном руководстве приводится только таблица, в которой указаны основные стимуляторы и тормозные влияния желудочной секреции в отдельных ее фазах (таблица 3). Для получения представления об объеме и продолжительности желудочной секреции у человека приводятся данные, полученные при обследовании людей, страдавших сужением пищевода и подвергшихся вследствие этого операции наложения фистулы желудка и эзофаготомии (таблица 4).

В настоящем руководстве мы считаем целесообразным подробнее остановиться на регуляции секреции соляной кислоты, учитывая при этом, что главным фактором, приводящим к возникновению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, является повышенная секреция HCl.

Регуляция секреции соляной кислоты включает нервные и гуморальные механизмы. Раздражение блуждающего нерва сопровождается выделением ацетилхолина из его расположенных в стенке желудка окончаний. Ацетилхолин непосредственно возбуждает главные и обкладочные клетки, а также вызывает выделение гастрина из G-клеток антрального отдела (рис. 20 и 21). Гастрин переносится париетальным (обкладочным) клеткам с током крови (рис. 21). У человека гастрин представляет собой гептадекапептид, то есть полипептид, состоящий из 17 аминокислот. Он может существовать в двух одинаково эффективных

формах – либо незэстерифицированной (гастрин I), либо с сульфатированным тирозином (гастрин II). Содержание гастрина в плазме крови можно измерить *in vitro* радиоиммунологическим методом. Для этого к плазме добавляют меченый гастрин, соединенный со специфическими антителами. Гастрин плазмы вытесняет меченый гастрин. У человека натощак содержание гастрина в плазме составляет 20–50 пг/мл, а на высоте пищеварения – 150 пг/мл. В последние годы были обнаружены вещества типа гастрина, но с молекулярной массой, отличающейся от таковой названного гептадекапептида. Минигастрин содержит 13 аминокислот (G-13), "большой гастрин" – 34 аминокислоты (G-34). Существует и так называемый "самый большой гастрин" со значительно большим числом аминокислот. Тяжелые гастринны обладают большим периодом полураспада, но они малоэффективны; напротив, легкие гастринны недолговечны. Носителем физиологической активности гастрина является C-терминальный тетрапептид. Он же входит в состав синтетического аналога гастрина – пентагастрина, который получил широкое применение в клинической диагностике как стимулятор желудочных желез.

Возбуждение блуждающего нерва приводит также к усилению активности гистидиндекарбоксилазы, и в результате повышается содержание гистамина в слизистой оболочке желудка (рис. 21). Здесь гистамин накапливается в тучных клетках и гистаминоцитах, расположение которых соответствует локализации париетальных клеток. В последнее время было показано, что гистамин играет ключевую роль в выработке соляной кислоты. Под действием этого вещества секреция HCl резко увеличивается. Этот эффект подавляется только специфическими блокаторами гистаминовых рецепторов. Данные блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (например, циметидин) оказывают также подавляющее действие на желудочную секрецию, стимулированную гастрином и в некоторой степени вызванную блуждающими нервами. В связи с этим полагают, что гистамин, выделяющийся из соответствующих клеток, непосредственно действует на обкладочные клетки (по типу паракринного фактора) и что он необходим для секреторной активности последних.

На рис. 21 видно, что усиление секреции HCl под действием блуждающего нерва подавляется ганглиоблокаторами (гек-

саметонием) и блокатором мускариновых холинорецепторов (атропином). Стимулирующий эффект гастрина на выработку HCl подавляется секретинном, атропином и циметидином. Влияние на париетальные клетки гистамина устраняется только специфическим блокатором H<sub>2</sub>-рецепторов циметидином (см. также раздел 5).

Продолжительность желудочной фазы секреции может составлять несколько часов. Эта фаза регулируется блуждающим нервом, местными интрамуральными рефлексам, конечным медиатором которых служит ацетилхолин, гистамином, а также гастрином, образующимся под влиянием продуктов пищеварения. Выделение гастрина усиливается в присутствии аминокислот, дипептидов и алкоголя, а также при умеренном растяжении антрального отдела желудка. При этом происходит возбуждение чувствительных клеток, расположенных в слизистой оболочке; полагают, что эти клетки через вставочные нейроны активируют G-клетки (рис. 21).

Активность гастрина очень высока: чтобы вызвать у человека максимально интенсивную секрецию желудочного сока, достаточно ввести под кожу 2 мкг этого гормона на 1 кг массы тела. Гастрин в наибольшей мере стимулирует париетальные glanduloциты желудочных желез, главные меньше и еще меньше - мукоциты, то есть это вещество в наибольшей мере увеличивает выделение HCl, в меньшей мере - выделение пепсинов и в еще меньшей - мукоидного секрета.

### 8.3. Пищеварение в тонком кишечнике

#### 8.3.1. Секреторная деятельность поджелудочной железы

##### 8.3.1.1. Количество и состав сока поджелудочной железы

Внешнесекреторный отдел поджелудочной железы - это своеобразная "абдоминальная слюнная железа" (Bauchspeicheldrüse, рис. 22). В сутки поджелудочная железа вырабатывает от 1,5 до 2,0 л водянистой жидкости. Панкреатический сок, образующийся во время пищеварения, изотоничен плазме крови и обладает щелочной реакцией (pH 8-8,5). Такая реакция обусловлена высоким содержанием бикарбоната (рис. 23), которое у че-

ловека на высоте секреции составляет 125 ммоль/л. Кроме того, в состав панкреатического сока входят катионы  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  и анионы  $Cl^-$ ,  $SO_3^{2-}$  и  $HPO_4^{2-}$ . Содержание бикарбоната в соке поджелудочной железы, желчи и в кишечном соке вполне достаточно для того, чтобы реакция кислого химуса, поступающего из желудка, изменилась в тонком кишечнике до нейтральной или даже слабощелочной. В таких условиях активируются энзимы поджелудочной железы, оптимум действия которых наблюдается при pH 7-8.

### 8.3.1.2. Энзимы сока поджелудочной железы

Энзимы сока поджелудочной железы играют ключевую роль в переваривании белков, жиров и углеводов. Переваривание белков происходит под влиянием протеаз. Все протеазы вырабатываются внешнесекреторными железами поджелудочной железы в виде предшественников, активация которых происходит лишь в просвет кишечника. Важнейшими предшественниками протеаз служат трипсиноген, химо трипсиноген, прокарбокисептидазы А и В, проэластаза (или панкреатопептидаза). Активация предшественников протеаз запускается активацией трипсиногена. Этот процесс начинается в двенадцатиперстной кишке под действием ее энзима энтерокиназы. Образуется из трипсиногена трипсин. Энтерокиназа (энтеропептидаза) открыта в 1899 году в лаборатории И.П. Павлова Н.П. Шеповальниковым. Активацию трипсиногена вызывает также трипсин (аутокаталитическая активация, происходит в слабощелочной среде). В ходе активации трипсиногена от С-конца молекулы энзима отщепляется гексапептид. Трипсин катализирует не только собственную активацию, но и активацию химо трипсиногена и прокарбокисептидаз (существует несколько форм химо трипсиногена и химо трипсина). Трипсин и химо трипсин (а также эластаза, или панкреатопептидаза) расщепляют преимущественно внутренние пептидные связи белков. Действуют эти энзимы и на высокомолекулярные полипептиды и аминокислоты. В результате образуются низкомолекулярные пептиды и аминокислоты. В состав панкреатического сока выделяется некоторое количество ингибиторов трипсина.

Для расщепления жиров в соке поджелудочной железы содержатся липолитические энзимы липаза, колипаза, фосфолипа-

за А и лецитиназа. Панкреатические липолитические энзимы расщепляют жиры до моноглицеридов и жирных кислот. Гидролиз жиров усиливается в присутствии желчи (солей желчных кислот и ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ). По данным Best a. Taylor (1955), панкреатические липолитические энзимы существенно участвуют в процессе переваривания жиров. Около 50 % жиров переваривается под влиянием панкреатических липолитических энзимов (остальные 50 % жиров перевариваются под влиянием липазы тонкого кишечника).

Для расщепления углеводов в соке поджелудочной железы содержится альфа-амилаза (КФ 3.2.1.2). Этот энзим является главным амилолитическим энзимом у высокоорганизованных животных и человека. Альфа-амилаза поджелудочной железы расщепляет полисахариды до олиго-, ди- и моносахаридов.

На нуклеиновые кислоты действуют рибо- и дезоксирибонуклеазы поджелудочного сока.

### 8.3.1.3. Альфа-амилаза в крови и в моче как тест для определения функционального состояния поджелудочной железы

Альфа-амилаза всегда содержится в крови, что было доказано еще в 60-х годах XIX века /Foster, 1867/. Высказано предположение, что ее уровень в крови и в моче служит хорошим тестом для определения функционального состояния панкреатической железы /Stocks, 1916/. Действительно, повышение амилолитической активности крови было установлено при различных заболеваниях, связанных с затруднениями панкреатического сокоотделения, особенно при острых панкреатитах. При остром панкреатите такое повышение наблюдается уже через 2-12 часов после начала заболевания и исчезает через 3-4 дня. Считают, что альфа-амилаза попадает в кровь тремя путями: венозным, лимфатическим и перитониальным. Перитональный путь поступления имеет место при некоторых язвах с перфорацией двенадцатиперстной кишки.

Предполагалось, что основной источник амилазы в крови - поджелудочная железа. Однако энзим отмечен в кишечнике, слюнных железах, почках, сердце, мозге, мышцах, фаллопиевых трубах, жировой ткани и т.п. При нарушении функции большинства этих органов наблюдается, как правило, гиперамилаземия, не-

смотря на нормальное функционирование поджелудочной железы. Так, острое воспаление слюнных желез и разрыв фаллопиевых труб при внематочной беременности сопровождаются значительным повышением амилалитической активности крови. Но наличие амилазы в той или иной ткани или даже в секрете той или иной железы — не доказательство локализации здесь ее синтеза. Она может из поджелудочной железы через кровь и лимфу распространяться по различным тканям /Уголев, 1961/. Об этом свидетельствует, в частности, иммунологическое сходство амилазы поджелудочного сока и слюны. Многие авторы считают, что альфа-амилаза кишечного сока — также продукт ферментообразовательной деятельности поджелудочной железы. Однако при полной депанкреатизации животных в эксперименте сохраняется достаточно высокий уровень амилалитической активности кишечного содержимого. Предполагают, что в этих условиях активность химуса обусловлена амилазой слюны (КФ 3.2.1.1). Однако амилалитическая активность присутствует в кишечном содержимом спустя неделю после тотального удаления слюнных и поджелудочной желез. На основе этих данных высказано предположение, что кроме поджелудочной и слюнных желез источником амилазы в крови являются эпителиальные клетки тонкой кишки. Действительно, в слизистой оболочке кишечника человека *in vitro* обнаружено шесть изо-амилалитических энзимов; пять из них вырабатываются самими энтероцитами, а шестой адсорбируется из химуса.

Итак, можно считать, что синтез амилазы происходит не только в ацинарных клетках поджелудочной железы, но и в энтероцитах в тонком кишечнике.

По-видимому, важным источником амилазы крови является и печень. Использованием меченого  $^{14}\text{C}$ -лейцина показано, что около 5 % общих белков сыворотки, синтезированных печенью, являются амилазой.

Амилалитическая активность крови обусловлена несколькими изоэнзимами, обладающими специфическими кинетическими характеристиками. С применением электрофореза на полиакриламидном геле, хроматографии на сефадексе и ряда других методов показано, что амилалитическая активность сыворотки и мочи обусловлена по крайней мере двумя основными изоэнзимами.

Различают их в крови следующим образом: с-типа изоамилазы, источниками которых являются, в основном, слюнные железы (но и другие органы); П-тип изоэнзима, источником которого является поджелудочная железа. По некоторым данным, с-тип изоамилазы преобладает в нормальной сыворотке, тогда как п-тип изоэнзима - в моче. Соотношение этих двух изоэнзимов сильно варьирует у различных индивидуумов. По некоторым данным, амилаза поджелудочной железы в сыворотке крови мигрирует гамма-глобулинами, а амилаза печени - альбуминами.

Подытоживая данные изучения амилалитической активности крови, следует заключить, что общий уровень амилалитической активности крови часто не характеризует функциональное состояние поджелудочной железы. Только анализ изоамилаз в сыворотке крови и в моче может улучшить оценку функционального состояния поджелудочной железы. На кафедре физиологии Тартуского госуниверситета названные проблемы изучаются уже в течение многих лет. Описания некоторых возможностей более точного анализа можно найти в материалах республиканского симпозиума "Механизмы регуляции деятельности и функциональная диагностика болезней поджелудочной железы" (Тарту, 1979).

По нашим данным, более информативным для оценки функционального состояния поджелудочной железы является определение липолитической активности сыворотки крови.

#### 5.3.1.4. Механизмы выработки сока поджелудочной железы

Предшественники панкреатических энзимов синтезируются на рибосомах ацинозных клеток и хранятся в виде гранул зимогена. Главным фактором, вызывающим высвобождение этих предшественников, служит холецистокинин/панкреозимин ( $\chi_{цк} - \text{ПЗ}$ ). При этом пузырьки, содержащие зимоген, изливают свое содержимое в просвет ацинусов, и вновь начинается интенсивный синтез проферментов. Вместе с предшественниками энзимов в дольки поджелудочной железы выделяется раствор электролитов. В результате образуется первичный секрет, электролитный состав которого постоянно меняется. Наиболее существенные сдвиги электролитного состава первичного секрета происходят во внутридольковых протоках.

Так, методом микропункции поджелудочной железы кролика было показано, что в этих протоках  $\text{Cl}^-$  обменивается на  $\text{HCO}_3^-$ . Обмен протекает с участием активных (энергозависимых) процессов и энзима карбоангидразы, активность которого резко повышается под действием секретина.

### 8.3.1.5. Регуляция панкреатической секреции

Выработка панкреатического сока начинается уже во время цефалической фазы пищеварения. Начальная секреция поджелудочной железы вызывается видом, запахом пищи и другими раздражителями (условно-рефлекторные сигналы), а также жеванием и глотанием (безусловно-рефлекторные сигналы). При этом нервные сигналы, формирующиеся в рецепторах полости рта и глотки, достигают продолговатого мозга и затем эфферентные влияния по волокнам блуждающего нерва поступают к железе и вызывают ее секрецию. Главным секреторным нервом поджелудочной железы, как показал еще и И.П. Павлов, является блуждающий нерв. Центр панкреатической секреции находится в продолговатом мозге. Влияние на панкреатическую секрецию оказывает и гипоталамус. В экспериментах на животных установлено, что раздражение передних и средних участков гипоталамуса стимулирует секрецию поджелудочной железы, раздражение задних участков тормозит ее. Изменение баланса возбуждения и торможения в коре головного мозга также оказывает влияние на деятельность поджелудочной железы.

У человека с фистулой поджелудочного протока наблюдали выделение панкреатического сока через 2-3 минуты после того, как ему говорили о пище, которую намеревались дать. Возбуждение панкреатической секреции в данном случае происходило условно-рефлекторным путем.

В секреции поджелудочного сока при стимуляции ее приемом пищи наблюдаются те же фазы, что и для желудочной секреции, то есть цефалическая (сложно-рефлекторная), желудочная и кишечная фаза. Однако на деятельность поджелудочной железы более выражены гормональные влияния, особенно в кишечной фазе.

Большая часть панкреатического сока вырабатывается после того, как химус поступает в двенадцатиперстную кишку и

выделяются из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки гормоны секретин и холецистокинин-панкреозин (Хцк - ПЗ). В лаборатории И.П. Павлова было установлено, что введение соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку вызывает обильную секрецию поджелудочного сока. В 1902 году Бейлис и Старлинг (Bayliss a. Starling) показали в экспериментах на собаках, что введенная внутривенно солянокислая вытяжка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки стимулирует поджелудочную секрецию. Образующееся под влиянием соляной кислоты в двенадцатиперстной кишке вещество они назвали гормоном секретинном. Следует отметить, что с тех пор начинается и использование термина гормон (hormon - по-греч. раздражаю; horman -двигающий). Таким образом, секретин является первым гормоном. Под влиянием секретина вырабатывается большое количество сока поджелудочной железы, богатого бикарбонатами и бедного энзимами. Возможно, что секретин действует на эпителиальные клетки внутридольковых протоков. (Этот гормон влияет не только на поджелудочную железу: он угнетает секрецию желудка, действуя как антагонист гастрина; он стимулирует секрецию желчи и повышает в ней содержание бикарбонатов). Холецистокинин-панкреозимин (Хцк - ПЗ) вызывает секрецию панкреатического сока, богатого энзимами. В более высоких концентрациях Хцк - ПЗ стимулирует сокращение желчного пузыря. Полагают, что поступление желчи в двенадцатиперстную кишку тормозит выработку Хцк - ПЗ.

Богатый энзимами панкреатический сок секреторируется лишь при совместном действии секретина, Хцк - ПЗ и блуждающего нерва. Влияния Хцк - ПЗ могут полностью реализовываться лишь в присутствии секретина и при интактных блуждающих нервах. Холинолитические средства типа атропин не только тормозят выработку энзимов, но и подавляют высвобождение секретина и его действие. По современным представлениям полипептидные гормоны и холинэргические агонисты оказывают свое влияние на рецепторы наружной мембраны ацинарных клеток поджелудочной железы. Предполагается существование четырех типов рецепторов, на которые могут действовать: 1) ацетилхолин; 2) холецистокинин-панкреозимин; 3) секретин; 4) ВИП (вазоактивный интестинальный пептид - vasoactive intestinal peptide VIP).

Секретин и ВИП опосредуют свое действие через цАМФ, активируя аденилциклазу через два типа рецепторов. Один вид рецепторов имеет высокую чувствительность к ВИП и низкую - к секретину; другой вид рецепторов имеет низкую чувствительность к ВИП и высокую - к секретину. Другим посредником, влияющим на осуществление действия секретина на ацинарные клетки, можно считать ионы кальция. По всей вероятности, определенную роль в реализации действия секретина на функциональную активность ацинарных клеток играет усиление кровотока в поджелудочной железе под влиянием секретина.

Высвобождение секретина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки происходит в основном под влиянием соляной кислоты (кислый химус). Высвобождение  $H_{2c}$  -  $PH$  в наибольшей мере стимулирует продукты начального гидролиза пищевого белка и жира, а также некоторые аминокислоты; этот процесс стимулируют также соляная кислота и углеводы.

Гормон гастрин, который вырабатывается в пилорической части желудка, также стимулирует секрецию поджелудочной железы. Основное значение этого гормона - в желудочной фазе панкреатической секреции. Стимулируют секрецию поджелудочной железы также инсулин, бомбезин, субстанция P. Секрецию панкреатических энзимов стимулирует серотонин, в зависимости от концентрации это вещество может в некоторых случаях стимулировать и количество сока. Выделение поджелудочного сока тормозят глюкагон, кальцитонин, Г (GIP - gastric inhibitory polypeptide - ГИП), панкреатический полипептид (ПП), соматостатин. ВИП может возбуждать и тормозить панкреатическую секрецию.

Панкреатическую секрецию тормозят также симпатические нервные волокна, иннервирующие железу. Поэтому после перерезки чревных нервов у собак в эксперименте поджелудочная секреция увеличивается. Симпатические влияния, кроме того имеют для железы трофическое значение - они изменяют реактивность железы по отношению к другим воздействиям, усиливают синтез органических веществ в ней. Полагают, что симпатические нервы влияют в основном на кровоснабжение поджелудочной железы.

Торможение панкреатической секреции наблюдается при раздражении многих центростремительных нервов, при болевых реакциях, во время сна, при напряженной физической и умственной

работе.

Наиболее тяжелыми заболеваниями поджелудочной железы являются острый и хронический панкреатит. При этих заболеваниях наблюдается преждевременная активация предшественников панкреатических энзимов в ткани железы. В основном энзимы активируются при остром панкреатите. В результате возникает самопереваривание поджелудочной железы. Основными энзимами, которые преждевременно активируются и вызывают самопереваривание железы, являются трипсинген, фосфолипаза А и эластаза.

### 8.3.1.6. Влияние серотонина и простагландинов на деятельность поджелудочной железы

Серотонин - биологически активный амин, образующийся в организме путем биотрансформации триптофана - одной из незаменимых аминокислот, которые входят в пищу человека и животных. Серотонин - индольное основание, образующееся в организме из триптофана с участием энзимов триптофаноксидазы и 5-окситриптофандекарбоксилазы. Процесс происходит в два этапа - под влиянием триптофаноксидазы из триптофана образуется 5-окситриптофан, потом под влиянием энзима 5-окситриптофандекарбоксилазы образуется 5-окситриптамин (5-ОТ) - серотонин (схема I). Серотонин в организме человека образуется в клетках системы АПУД. Клетки этой системы в типичном случае характеризуются высоким содержанием аминов, способностью к захвату предшественников аминов и наличием декарбоксилазы аминов (отсюда название системы по первым буквам английских слов - *Amine Precursors uptake and decarboxylation* - система захвата предшественников аминов и их декарбоксилирования). Эта система вырабатывает пептидные гормоны и биологически активные амины, такие как 5-окситриптамин (серотонин), дофамин и гистамин. Предполагают, что клетки системы АПУД происходят в эмбриогенезе из нейроэктодермы и образуют морфологическую основу так называемой системы "головной" мозг - китка" (точнее см. в главе 5).

Еще в 1954 году Dalglish предпологал, что окисление триптофана в 5-окситриптофан (схема I) может осуществляться как специфическими, так и неспецифическими гидроксилазами, хотя главную роль в данном процессе должен играть специфический

энзим. Неспецифические гидроксилазы, по-видимому, приобретают значение только в случае появления нарушений метаболизма или подавления образования специфического энзима в результате болезни. До сих пор наличие специфической гидроксилазы триптофана было доказано лишь в слизи желудочно-кишечного тракта и в нервной ткани. Кроме того, установлено присутствие этого энзима в тучных клетках мышей и крыс.

Значительно более распространенной в организмах является декарбоксилаза - вторая энзиматическая система, участвующая в процессе превращения триптофана в серотонин. 5-окситриптофан-декарбоксилаза встречается в слизистой оболочке пищеварительного тракта и в поджелудочной железе (а также в почках, в печени и в меньшем количестве - в селезенке, надпочечниках и в нервных ганглиях). У позвоночных животных и человека серотонин является нормальным компонентом слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и ткани поджелудочной железы и локализуется главным образом в энтерохромаффинных клетках.

Иммунофлуоресцентными методами установлено наличие серотонина в поджелудочной железе в основном в ацинарных клетках, в эпителиальных клетках протоков, а также в островках Лангерганса (в В и А-клетках). Из всего серотонина человеческого организма около 80 % находится в пищеварительном тракте. По мнению Erspamer, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и поджелудочная железа являются единственными местами, кроме центральной нервной системы, где у позвоночных животных образуется серотонин. Окситриптофан, очень вероятно, кишечного происхождения, хорошо диффундирует через гематоэнцефалический барьер и декарбоксилируется в нервных клетках. Повторно установлено, что существует параллелизм между количеством триптофана в пищевом рационе и содержанием серотонина в нервной ткани. Существует также параллелизм между концентрацией триптофана в плазме крови и количеством серотонина в головном мозгу. Названные факторы объясняются не способностью нервной системы проводить полное превращение триптофана в серотонин, а просто тем, что количество окситриптофана, которое образуется в энтерохромаффинных клетках, также меняется параллельно с количеством поступающего в организм триптофана.

На кафедре физиологии Тартуского госуниверситета в тече-

ние многих лет изучается значение серотонина в деятельности поджелудочной железы и других органов пищеварительного тракта. Полученные данные опубликованы /Теэсалу, 1975; Теэсалу, 1979; Теэсалу, Вааса, Ханссон, 1983/.

Подытоживая результаты наших исследований, следует заключить, что серотонин существенно влияет на секреторную деятельность поджелудочной железы и на морфологическую картину ацинарных клеток. Полученные в экспериментах эффекты зависят от вида животного, от дозы и способа введения серотонина. У собак в хронических опытах при подкожном введении было получено стимулирующее влияние на выделение энзимов поджелудочной железы. В экспериментах на кроликах при внутривенном введении установлено стимулирующее влияние на количество сока. Результаты изучения механизма действия серотонина на секреторную деятельность поджелудочной железы позволяют заключить, что ни холиновые, ни адреналиновые, ни дофаминовые и гистаминовые рецепторы не являются конечными звеньями в осуществлении стимулирующего эффекта серотонина на внешнюю секрецию поджелудочной железы. Однако следует говорить о тесных взаимосвязях холин-, адрен- и дофаминергических систем с серотонинергической системой на синаптическом уровне автономной, в частности метасимпатической, нервной системы и о существовании модулирующих влияний между этими системами.

Серотонин влияет также на ультраструктуру ацинарных клеток поджелудочной железы, вызывая увеличение количества аутофагических вакуолей /Кярнер, Теэсалу, 1978/.

#### 8.3.1.7. Влияние простагландинов на деятельность поджелудочной железы

Простагландины являются высокоактивными жирными кислотами, производными протаноевой кислоты, имеющей 20 углеродных атомов и циклическое пентановое кольцо. Они обнаружены во многих тканях организма, в том числе и в органах желудочно-кишечного тракта. Экспериментальными исследованиями на животных и здоровых добровольцах доказано, что простагландины группы  $E_2$  и  $\Phi_{2\alpha}$  влияют на деятельность пищеварительного тракта. В исследованиях Хинрикус, Оттер, Раявез (1979) с кафедры фармакологии Тартуского госуниверситета (завкафедрой проф.

Л. Алликметс) препараты простагландин  $E_2$  ( $ПГЕ_2$ ) и  $\Phi_{2\alpha}$  ( $ПГ\Phi_{2\alpha}$ ) изготовлены в Институте химии АН Эстонской ССР под руководством д.х.н. Ю. Лилле; как первые отечественные препараты они были применены в экспериментах на белых крысах-самцах (вводились внутривентриально в дозе 20 мкг/кг). Спустя 15 и 30 минут после однократного введения животных декапитировали, а поджелудочную железу и промежуточный мозг немедленно отделяли и замораживали. В ткани поджелудочной железы и промежуточного мозга определяли серотонин (5-ОТ) и 5-оксииндолуксусную кислоту (5-ОИУк), норадреналин (НА), дофамин (ДА) и его главный метаболит - гомованилиновую кислоту (ГВК). Результаты названного исследования показали следующее: через 15 минут после введения  $ПГЕ_2$  содержание серотонина в ткани поджелудочной железы уменьшилось почти вдвое. Видимо, повышался катаболизм серотонина, о чем свидетельствует трехкратное повышение главного его метаболита - 5-оксииндолуксусной кислоты. Действие  $ПГЕ_2$  оказалось кратковременным, так как через 30 минут после его введения содержание серотонина начинало повышаться. В промежуточном мозге после начального снижения содержания серотонина через 30 минут было отмечено его почти двухкратное повышение.

Влияние  $ПГ\Phi_{2\alpha}$  через 15 минут после введения было следующим: в ткани поджелудочной железы концентрация серотонина снижалась, а содержание 5-оксииндолуксусной кислоты повышалось. Но через 30 минут после введения исследуемого препарата не было отмечено повышения содержания серотонина в ткани поджелудочной железы. Такая же направленность была получена в содержании серотонина в промежуточном мозге, но влияние на мозг было выражено слабее.

На содержание дофамина в ткани поджелудочной железы влияние  $ПГ\Phi_{2\alpha}$  более выражено, чем влияние  $ПГЕ_2$ . Таким образом, простагландины  $ПГЕ_2$  и  $ПГ\Phi_{2\alpha}$  помимо действия на секреторную деятельность поджелудочной железы действуют и на серотонин- и дофаминергическую систему этого органа.

### 8.3.2. "Гормональная энтероинсулярная ось" и роль серотонина в секреции инсулина

В 1906 году было высказано предположение, что в регуляции углеводного обмена участвуют гормоны желудочно-кишечного тракта, причем их влияние опосредуется через поджелудочную железу /Moore et al., 1906/. Такое влияние получило название "гормональная энтероинсулярная ось". Уже давно установлено, что секретин влияет на высвобождение инсулина в В-клетках Лангергансовых островков. Показано, что у здоровых людей, а также у больных диабетом после введения секретина концентрация иммунореактивного инсулина в крови повышается. В настоящее время установлено, что секрецию инсулина усиливают еще кишечный глюкагон Хцк-ПЗ и ГИП (GIP - gastric inhibitory polypeptide). На высвобождение инсулина в островках Лангерганса влияет и гастрин. Этот гормон может оказывать как усиливающее, так и угнетающее действие, в зависимости от условий.

О влиянии серотонина на высвобождение инсулина имеется достаточно содержательная литература. Проблема изучена в опытах *in vivo* и *in vitro* на животных различных видов. Из всех этих данных сделан общий вывод: серотонин является модулятором высвобождения инсулина. В одних случаях он может стимулировать высвобождение инсулина, в других - подавлять. Возможно, что существует эндокринный механизм серотонина и других биогенных аминов, который влияет на высвобождение инсулина у больных диабетом. Этот механизм может иметь значение в патогенезе диабета. С таким представлением согласуются данные, в которых установлено расстройство обмена предшественника серотонина - триптофана при сахарном диабете.

Очень важно для клиники то обстоятельство, что уровень содержания серотонина в организме имеет сезонную ритмику: летом его содержание выше, чем зимой. Модулирующее влияние серотонина на высвобождение инсулина зависит от его уровня в организме. Это обстоятельство может иметь значение при дозировке инсулина для лечения больных сахарным диабетом. В некоторых случаях летние дозы инсулина меньше тех, которые необходимы зимой, что связано с биологическими ритмами и влиянием солнечного излучения на образование и обмен серотонина.

### 8.3.3. Задачи желчи в пищеварении

Печень и желчь. Из всех органов печень играет наибольшую роль в обмене веществ. Она оказывает чрезвычайно разнообразные влияния на обмен белков, жиров, углеводов, гормонов, витаминов и экзогенных соединений. Все эти функции печени подробно рассматриваются в пособиях по физиологической биохимии. Здесь дается рисунок строения печени (рис. 24) и взаимоотношения между строением печени, желудка и поджелудочной железы (рис. 25). Кратко рассматривается и секреция желчи и ее задачи в пищеварении.

Желчь выделяется гепатоцитами в просвет желчных капилляров. Эти капилляры представляют собой систему щелей между соседними гепатоцитами. Из желчных капилляров через внутريدольковые или междольковые желчные протоки желчь поступает в более крупные желчные сосуды, сопровождающие разветвления портальной вены (рис. 24). В дальнейшем желчные сосуды постепенно сливаются и в области ворот печени образуют печеночный проток (рис. 25). Из этого протока желчь может поступить либо через пузырный проток в желчный пузырь, либо в общий желчный проток (*d. choledochus*). Последний открывается в двенадцатиперстную кишку в области дуоденального соска (перед впадением общий желчный проток обычно объединяется с панкреатическим). В области устья общего желчного протока располагается сфинктер Одди (рис. 25).

Желчь выбрасывается печенью постоянно. Ее суточная секреция составляет 0,5 - 1,0 л. Желчь представляет собой золотистую жидкость, почти изотоничную плазме крови; ее pH равен 7,8 - 8,6. Поскольку вне пищеварения сфинктер Одди закрыт, желчь скапливается и концентрируется в желчном пузыре. Во время пищеварения сфинктер Одди открывается и желчь поступает из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку. Главными органическими компонентами желчи служат соли желчных кислот, билирубин, холестерол (холестерин), жирные кислоты и лецитин. Во время пребывания в желчном пузыре содержание некоторых веществ может увеличиваться в 5-10 раз. Благодаря такой концентриционной способности желчный пузырь человека, обладающий объемом лишь 50 - 80 мл, может вмещать желчь, образующуюся в

течение 12 часов.

В гепатоцитах из холестерина образуются первичные желчные кислоты - холевая и хенодезоксихолевая. В печени обе эти кислоты соединяются с глицином или таурином и выделяются в виде натриевой соли гликохолевой кислоты и калиевой соли таурохолевой кислоты; соотношение этих солей в щелочной желчи составляет 3:1. В дистальном отделе тонкого кишечника около 20 % первичных желчных кислот превращаются под действием бактериальной флоры во вторичные желчные кислоты - дезоксихолевую и литохолевую. Здесь же примерно 90-95 % желчных кислот активно реабсорбируются и возвращаются по портальным сосудам к печени, в результате чего образуется так называемая печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот (см. раздел 4.1, рис. 14).

Задачи желчи в пищеварении: 1) желчь эмульгирует жиры, увеличивая поверхность, на которой осуществляется их гидролиз липазой; 2) растворяет продукты гидролиза жиров, чем способствует их всасыванию; 3) повышает активность панкреатических и кишечных энзимов, особенно липазы; 4) с участием желчных солей происходит образование настолько тонкодисперсных частиц жира, что они могут в небольшом количестве всасываться из тонкой кишки и без предварительного гидролиза; 5) желчь способна прекращать желудочное пищеварение не только путем нейтрализации кислоты желудочного содержимого, поступающего в двенадцатиперстную кишку, но и путем инактивации пепсина; 6) желчь обладает бактериостатическими свойствами; 7) компоненты желчи циркулируют в организме (печеночно-кишечный кругооборот компонентов желчи) и участвует в ряде обменных процессов; 8) велика роль желчи во всасывании из кишечника жирорастворимых витаминов, холестерина, аминокислот и солей кальция.

Регуляция секреции и выделения желчи. Во время пищеварения ее секреция может увеличиваться вдвое; при этом содержание в ней бикарбоната возрастает. Такое повышение секреции желчи обусловлено главным образом действием секретина. Усиливают желчеобразование акт еды, различные виды принятия пищи. Желчеобразование изменяется при раздражении интерорецепторов желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов и при

условно-рефлекторных воздействиях. К числу гуморальных стимуляторов желчеобразования относится сама желчь. Чем больше желчных кислот поступает из тонкой кишки в кровь воротной вены, тем больше их выводится в составе желчи и тем меньше желчных кислот синтезируется гепатоцитами. Кроме секретина желчеобразование стимулируют глюкагон, гастрин и холецистокинин – панкреазимин.

Раздражение блуждающих нервов, введение желчных кислот и высокое содержание в пище полноценных белков усиливают не только образование желчи, но и выделение с ней органических компонентов.

Выделение желчи происходит под влиянием условно-рефлекторных и безусловно-рефлекторных факторов с участием многочисленных рефлексогенных зон, в том числе рецепторов полости рта, желудка и двенадцатиперстной кишки. Из гуморальных факторов существенное значение имеет холецистокинин. Под его влиянием, вызывающем сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди, желчь выбрасывается в двенадцатиперстную кишку. Холецистокинин выделяется, в частности, при попадании в двенадцатиперстную кишку жидкого масла, яичного желтка и сульфата магния. Это используется в клинике для изучения сократительной активности желчного пузыря. При этом обследуемому вводят рентгеноконтрастное вещество, выделяющееся с желчью, и наблюдают за сокращениями желчного пузыря путем рентгеноскопии.

Сокращение желчного пузыря, хотя слабее, чем холецистокинин, вызывает также гастрин, секретин, бомбезин. Тормосят сокращение желчного пузыря глюкагон, кальцитонин, антихолецистокинин, ВИП, ПП.

#### 8.3.4. Тонкий кишечник

В тонком кишечнике кислый химус перемешивается со щелочными секретами поджелудочной железы, печени и кишечных желез. Переваривание пищи осуществляется главным образом за счет энзимов панкреатического и кишечного сока с участием желчи. Всасывание продуктов пищеварения происходит преимущественно в тонком кишечнике.

### 8.3.4.1. Кишечная секреция. Состав и задачи кишечного сока

Кишечный сок представляет собой мутную, достаточно вязкую жидкость. Он является продуктом деятельности всей слизистой оболочки тонкой кишки.

В слизистой оболочке верхней части двенадцатиперстной кишки заложено большое количество дуоденальных желез. По строению и функции они похожи на железы пилорической части желудка. Сок дуоденальных желез – густая бесцветная жидкость слабощелочной реакции – обладает небольшой протеолитической, амилολитической и липолитической активностью.

В слизистой оболочке тонкой кишки происходит непрерывная смена слоя клеток поверхностного эпителия. Выделение энзимов кишечного сока отличается по своему типу от секреции энзимов другими пищеварительными железами. Секретирующие клетки слюнных, желудочных и поджелудочной желез выделяют пищеварительный сок и сохраняют свою целостность. Отделение энзимов кишечного сока связано с гибелью железистых клеток. В тонком кишечнике происходит, с одной стороны, интенсивное новообразование клеток путем деления, а с другой, – непрерывное слущивание, отторжение гибнущих клеток с образованием слизистых комочков.

При центрифугировании кишечного сока он разделяется на жидкую и плотную части. Жидкая часть сока образована секретом, водными растворами неорганических и органических веществ, транспортируемыми из крови, и частично – содержимым разрушенных клеток кишечного эпителия. В числе неорганических веществ – хлориды, бикарбонаты и фосфаты натрия, калия, кальция, pH секрета составляет 7,2–7,5, но при усилении секреции pH сока повышается до 8,6. Из органических веществ в составе жидкой части следует выделить слизь, белки, аминокислоты, мочевины и другие продукты обмена веществ организма.

Плотная часть кишечного сока обладает значительно большей каталитической активностью, чем жидкая. Плотная часть – желтовато-серая масса – имеет вид слизистых комков и состоит из неразрушенных эпителиальных клеток, их энзимов и слизи – секрета бокаловидных клеток (рис. 26).

Энзимы кишечного сока. В кишечном соке более 20 различных энзимов, принимающих участие в пищеварении. Они действуют на продукты переваривания белков (пептидазы), на жиры и углеводы. Кишечные протеолитические энзимы не действуют на нативные белки. Здесь нет протеаз, имеются только пептидазы, которые расщепляют промежуточные продукты белкового расщепления до аминокислот (действуют на полипептиды). Существует в кишечном соке несколько пептидаз: аминополипептидаза, дипептидаза и др. (Раньше комплекс протеолитических энзимов называли эрепсином).

Для переваривания жиров в кишечном соке существует комплекс липолитических энзимов: липаза, фосфолипаза, холестеролэстераза (холестеринэстераза).

Для расщепления нуклеотидов и нуклеиновых кислот в кишечном соке имеется нуклеотидаза и нуклеаза.

Важным энзимом в кишечном соке является энтерокиназа (энтеропептидаза), которая активизирует панкреатический трипсиноген (см. раздел 8.3.1.2).

На углеводы действуют амилаза, лактаза, сахараза. Особое место среди этих энзимов занимает гамма ( $\gamma$ )-амилаза -  $\alpha$ -1,4-глюкан-глюкогидролаза (КФ 3.2.1.3). Этот энзим обнаружен в слизистой оболочке тонкой кишки человека и крыс. Гамма-амилаза обуславливает небольшую долю общей амилазной активности слизистой оболочки тонкой кишки (приблизительно от 1/3 до 1/2 общей амилолитической активности). Гамма-амилаза обладает специфическими особенностями, отличающими ее от панкреатической альфа-амилазы. Она прочно связана с липопротеиновой мембраной эпителиоцита и практически не десорбируется в полость кишечника. В отличие от альфа-амилазы она способна расщеплять не только  $\alpha$ -1,4-глюкозидные связи, но и  $\alpha$ -1,6-глюкозидные. Гамма-амилаза катализирует разрыв  $\alpha$ -1,4-связей с нередуцированных концов гликогена и крахмала. Не активизируется ионами хлора и гораздо более термоустойчива, чем альфа-амилаза. Мальтазу гидролизует приблизительно с той же скоростью, что и крахмал, и обуславливает около половины общей мальтазной активности. Следует отметить, что энзим, обладающий одновременно как амилолитической, так и мальтазной активностями, ранее принимали не за гамма-амилазу, а за теп-

лоустойчивую мальтазу, сохраняющую активность при нагревании (50°C) в течение 60 минут. С применением методики диск-электрофореза на полиакриламидном геле этот фермент был получен в очищенном виде. Молекулярная масса его - 210 000.

Итак, гамма-амилаза участвует в расщеплении полисахаридов и завершает также гидролиз  $\alpha$ -декстринов и олигосахаридов, которые образуются при амилолизе крахмала.

Основная часть ферментов кишечного сока синтезируется в слизистой оболочке кишки, но некоторое количество их транспортируется из крови.

В тонкой кишке имеется полостное и мембранное (пристеночное) пищеварение /А.М. Уголев, 1963, 1967, 1972/. Значение внутриклеточного пищеварения у человека, по-видимому, невелико. Полостное пищеварение в тонкой кишке осуществляется за счет пищеварительных секретов и их ферментов, которые поступают в полость тонкой кишки (панкреатический секрет, желчь, кишечный сок) и здесь действуют на пищевые вещества, прошедшие пищеварительную "обработку" в желудке. По типу полостного пищеварения гидролизуются крупномолекулярные вещества. В результате образуются в основном олигомеры. Гидролиз олигомеров завершается в зоне исчерпанной каемки кишечных эпителиоцитов адсорбированными на микроворсинках и гликокаликсе ферментами (см. раздел "Всасывание", рис. 27 и 28). Процессы полостного гидролиза интенсивнее совершаются в проксимальной части тонкой кишки. Топография мембранного пищеварения несколько иная, но и оно совершается, ослабляясь по интенсивности в каудальном направлении.

Ферменты, последовательно осуществляющие мембранное пищеварение, имеют различное происхождение. Часть их адсорбируется из полости тонкой кишки, куда они поступили в составе поджелудочного и кишечного соков. Эти ферменты связаны с гликокаликсом микроворсинок (см. раздел "Всасывание", рис. 27, 28). Другие ферменты переносятся (транслоцируются) из энтероцитов эпителиального пласта ворсинок и фиксируются на цитоплазматических мембранах микроворсинок.

Существует тесная взаимосвязь между тонкой кишкой и поджелудочной железой: ферменты панкреатического сока адсорбируются на микроворсинки энтероцитов. Установлено, что те ферменты

мы, которые адсорбируются на мембраны микроворсинок энтероцитов, имеют более длительное время полезной работы по сравнению с теми энзимами, которые работают в полости. Некоторые энзимы могут участвовать в пищевой деятельности на протяжении 1-2 суток.

Взаимосвязь между деятельностью поджелудочной железы и тонкого кишечника выражается еще и в том, что энтерокиназа активирует трипсиноген, а панкреатические протеазы расщепляют гнущие эпителиальные клетки слизистой оболочки тонкой кишки.

Установлено, что адсорбированная из кишечной полости панкреатическая альфа-амилаза локализуется в гликокаликсе. А.М. Уголев и др. (1978), впервые осуществив препаративное отделение гликокаликса от липопротеиновой мембраны эпителиоцитов, убедительно показали, что панкреатическая амилаза локализована преимущественно (до 60 %) в апикальном гликокаликсе и частично (до 40 %) - в латеральном, то есть в межмикроворсинчатом пространстве, а также на липопротеиновой мембране.

Другой энзим для переваривания углеводов - сахараза-сахарозо-глюкогидролаза (КФ 3.2.1.48) - вырабатывается в эпителиоцитах и представляет собой гидролазу, обладающую глюкозилтрансферазной активностью. Сахараза локализуется на апикальной мембране энтероцитов. Сахараза тонкой кишки отличается от сахаразы дрожжей и бактерий. Некоторые авторы называют сахаразу сахаразой-мальтазой. За этим энзимом закрепилось также название сахараза-изомальтаза, хотя изомальтаза для него не является естественным субстратом. До сих пор накоплено достаточно много материала, характеризующего сахаразу и изомальтазу как составные части сахарозо-изомальтазного комплекса. По химическим свойствам и каталитическим механизмам сахараза и изомальтаза, входящие в комплекс, представляют собой два очень близких между собой белка.

Третий энзим для переваривания углеводов - лактаза (бета-галактозидаза) - бета-D-галактозидгалактогидролаза (КФ 3.2.1.23). Этот энзим получил свое название по расщепляемому субстрату - молочному сахару (лактозе). Лактаза обладает также целлобиазной активностью с соотношением лактаза-целлобиаза около 5.

Бета-галактозидазы широко распространены в животном царстве, отмечены они и у одноклеточных, но наиболее подробно изучены у человека.

Лактаза, как и другие дисахаридазы, существует в виде комплексов (лактаза-флосидзингидролаза, или лактаза-гликозилцерамидаза). Это впервые выявлено в гомогенатах слизистой тонкой кишки, полученной путем аспирационной биопсии у здоровых людей в возрасте от 25 до 82 лет. Предполагается, что природным субстратом флосидзингидролазы являются гликозилцерамиды и лактозилцерамиды, то есть компоненты жировой фракции молока. Лактаза расщепляет некоторые гликозиды, конкурентно ингибируется флосидзином, а гликозилцерамидаза активна по отношению как к гликозидам, так и к галактозидам. Считают, что активность лактазы и гликозилцерамидазы обусловлена одним и тем же регуляторным механизмом. Это подтверждается тем, что как в период отнятия младенца от груди, так и при лактазной малабсорбции у взрослых, обе активности исчезают одновременно. Кроме того, в биоптатах тонкой кишки здорового человека их отношение всегда постоянно. Установлено, что наличие гликозилцерамидазы в грудном возрасте имеет физиологическое значение, так как гликозилцерамиды присутствуют в молоке, которое представляет собой единственный энергетический источник для данного периода развития.

Щеточно-каемочная лактаза - специфический фермент тонкой кишки млекопитающих, а флосидзингидролаза встречается у других позвоночных. Предполагают, что флосидзингидролаза - предшественник лактазы млекопитающих, а гены лактазы возникли при дубликации генов гликозилцерамидазы /Semenza, 1980/. Лактазная активность у человека составляет около 50 % сахаразной. С использованием перфузионной техники показано, что лактоза исчезает из кишечной полости человека значительно медленнее, чем другие углеводы.

Таким образом, наибольший интерес с точки зрения физиологии пищеварения представляет щеточно-каемочная нейтральная бета-галактозидаза, или лактаза. Этот фермент наиболее подробно изучен как в онтогенетическом, так и в сравнительно-физиологическом аспектах. Данные свидетельствуют о том, что многие свойства лактазы существенно изменяются в зависимости от мно-

гих факторов, в частности, возраста, характера питания, функционального состояния организма и т.д. /Рахимов, Демидова, 1986/.

#### 8.3.4.2. Регуляция секреции кишечного сока и моторики тонкого кишечника

Существует характерная особенность в регуляции секреции кишечного сока по сравнению с механизмами регуляции деятельности "больших пищеварительных желез" (слюнная железа, желудочные железы, поджелудочная железа). Секреция кишечных желез возбуждается преимущественно при местном воздействии на секреторирующий участок кишечника: секреция происходит в месте нахождения пищевого комка и несколько впереди его. Сильным возбуждателем кишечной секреции являются механические раздражители. При этом выделяется много слизи и сок содержит мало энзимов. Химическими возбудителями кишечной секреции являются продукты переваривания белка желудочным соком, панкреатический сок, жирные кислоты, желчные кислоты, молочный сахар. Установлено, что содержание отдельных энзимов зависит от характера раздражающего вещества: панкреатический сок стимулирует выделение кишечного сока, богатого энтерокиназой, раздражение жирными кислотами ведет к повышению образования кишечными железами липазы.

Секреция кишечных желез при механическом и местном химическом раздражении обусловлена периферическим рефлексом, который осуществляется нервными клетками, расположенными в нервных сплетениях в стенке кишечника (см. раздел "Иннервация органов пищеварения"). Парасимпатические влияния обычно усиливают кишечную секрецию так же, как и холиномиметические вещества (ацетилхолин, пилокарпин и др.). Симпатомиметические вещества (адреналин, норадреналин) тормозят ее.

Из гормональных веществ известен гормон энтерокринин, выделяемый из слизистой оболочки тонкого кишечника. Он может в 3-5 раз увеличивать секрецию кишечного сока.

#### 8.3.4.3. Моторика тонкого кишечника и ее регуляция

Моторика тонкого кишечника обеспечивает полное перемешивание химуса с соком поджелудочной железы, желчью и секретами

кишечных желез. Такое перемешивание возможно благодаря непропульсивной перистальтике, ритмической сегментации, маятникообразным движениям и сокращениям ворсинок. Все эти движения способствуют тому, что слизистая оболочка постоянно соприкасается с разными участками химуса (см. раздел "Моторика пищеварительного тракта", рис. 5).

Непропульсивная перистальтика чаще всего встречается в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки. При этом волна сокращения циркулярной мускулатуры распространяется в анальном направлении, но обычно лишь на короткое расстояние. При таких движениях волне сокращения обычно не предшествует волна расслабления.

Пропульсивная перистальтика тонкого кишечника представляет собой волны сокращения различной силы, распространяющиеся на разные расстояния. Этим волнам обычно предшествуют волны расслабления. Слабые перистальтические сокращения приводят к перемещению лишь поверхностных слоев химуса. Продвижение химуса в значительной степени обеспечиваются мощными глубокими перистальтическими сокращениями, наблюдающимися обычно к концу пищеварения и распространяющимися вдоль всего тонкого кишечника вплоть до илеоцекальной заслонки. Было показано, что после нескольких таких сокращений тонкий кишечник почти полностью освобождается от пищевых масс. Пробный завтрак начинает поступать в толстый кишечник уже через четыре часа после его приема, а через 8-10 часов переход химуса в толстый кишечник завершается.

Ритмическая сегментация (см. рис. 5) представляет собой сокращения циркулярных мышц на участках шириной 1-2 см, отстоящих друг от друга примерно на 15-20 см. При этом на кишечнике появляются глубокие перетяжки. Когда мышцы какого-либо участка расслабляются, начинается сокращение соседних мышц. Такое чередование происходит с частотой порядка 8-10 раз в минуту и иногда может длиться в течение нескольких часов.

Маятникообразные движения представляют собой сокращения продольных мышц на определенном отрезке кишечника. Такие движения приводят главным образом к смещению кишечной стенки относительно химуса. Чередование ритмической сегментации маятникообразных движений способствует очень тщательному переме-

шиванию пищевых масс.

Движение - расслабление и сокращение - ворсинок кишечника происходит постоянно в течение всего процесса пищеварения (см. рис. 26). Благодаря движению они все время соприкасаются с новыми порциями химуса. Кроме того, ритмичные сокращения ворсинок способствуют оттоку лимфы по центральным лимфатическим сосудам.

Регуляция моторики тонкого кишечника. За регуляцию моторики тонкого кишечника отвечает главным образом межмышечное (ауэрбахово) сплетение (см. рис. 1, рис. 7). Симпатические и парасимпатические нервы играют в этом отношении второстепенную роль. Так, после пересечения блуждающих нервов (ваготомии) не наблюдается заметных изменений моторики. Раздражителем, запускающим и поддерживающим движения кишечника, служит растяжение его стенки. Роль подслизистого (мейснерова) нервного сплетения в перистальтике неизвестна, хотя в этом сплетении обнаружены биполярные клетки, отросток которых ветвится в слизистой оболочке, а второй - в межмышечном сплетении (см. рис. 7). Возможно, что именно эти клетки воспринимают растяжение слизистой оболочки кишечника и передают импульсы на нейроны межмышечного сплетения. Перистальтические волны всегда распространяются по тонкому кишечнику в оральноанальном направлении.

Движения ворсинок регулируются подслизистым (мейснеровым) нервным сплетением. После поступления кислого химуса в двенадцатиперстную кишку в слизистой оболочке кишечника появляется вещество, запускающее и поддерживающее сокращения ворсинок. Название его вилликинин, он не влияет на другие мышечные слои. Сокращения ворсинок усиливаются при раздражении блуждающего нерва и прекращаются при раздражении симпатических волокон.

## 9. ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК И ПРЯМАЯ КИШКА

### 9.1. Образование каловых масс

Из тонкого кишечника через илеоцекальную заслонку в слепую кишку ежедневно поступает около 200-500 мл химуса. В толстом кишечнике происходит его концентрирование путем ре-

абсорбции воды; одновременно реабсорбируются электролиты и водорастворимые витамины. Всасывание всех этих веществ в толстом кишечнике незначительно по сравнению со всасыванием в тонком кишечнике. Если в толстый кишечник поступают жиры, то они не всасываются и выделяются с калом (стеаторрея).

## 9.2. Состав сока толстой кишки и регуляция его выделения

Сок толстой кишки выделяется вне ее механического раздражения в очень небольшом количестве. В нем выделяют жидкую и плотную части, сок имеет щелочную реакцию (рН 8,5-9,0). Плотная часть имеет вид слизистых комочков и состоит из отторгнутых эпителиальных клеток и слизи, которая продуцируется блоковидными клетками. Основное количество энзимов содержится в плотной части сока. Энтерокиназа и сахараза в соке толстой кишки отсутствуют. Щелочная фосфатаза содержится в концентрации в 15-20 раз меньшей, чем в соке тонкой кишки. В небольшом количестве присутствуют пептидазы, катепсин, амилаза, липаза и нуклеазы. В процессе переваривания пищи толстая кишка играет небольшую роль, так как пища почти полностью переваривается и всасывается в тонкой кишке, за исключением некоторых веществ (например, растительной клетчатки). В проксимальной части толстой кишки происходит переваривание некоторых веществ. В процессе гидролиза в толстой кишке принимают участие и энзимы, поступающие из тонкой кишки.

Регуляция самовыделения в толстой кишке обеспечивается местными механизмами. При механическом раздражении секреция усиливается в 8-10 раз. Прием богатой волокнами (целлюлоза, пектин, лигнин) пищи не только увеличивает количество кала за счет непереваренных волокон в его составе, но и ускоряет передвижение химуса и формирующегося кала по кишечнику, действуя подобно слабительным средствам.

## 9.3. Моторная деятельность толстого кишечника

Толстый кишечник обладает характерной чертой строения: его наружный мышечный слой располагается на поверхности в виде полос (тений). Благодаря тонусу этих полос, а также со-

кращения отдельных участков циркулярного мышечного слоя толстый кишечник образует складки и вздутия (гаустры). Перемешивание содержимого обеспечивает непропульсивная перистальтика и ритмическая сегментация. Пропульсивная перистальтика проявляется "перистальтическими бросками" – мощными волнами сокращения, начинающимися от слепой кишки и распространяющимися по всей ободочной и сигмовидной кишке. Во время таких волн, возникающих 2–3 раза в день, содержимое ободочной кишки изгоняется в сигмовидную и прямую кишку. Подобные движения связывают с желудочно–ободочным рефлексом, так как они часто наблюдаются после еды. Кроме того, эти движения возникают при местном растяжении толстого кишечника. Время пребывания каловых масс в толстом кишечнике обычно составляет по меньшей мере 12 часов. Некоторые пищевые остатки задерживаются в сигмовидной кишке до трех дней. Таким образом, у человека процесс пищеварения длится около 1–3 суток, из которых большая часть времени приходится на передвижение остатков пищи по толстой кишке.

В рентгенологических исследованиях у здорового человека контрастная масса начинает поступать в толстую кишку через 3–3,5 часа. Заполнение кишки продолжается около 24 часов, а полное опорожнение происходит за 48–72 часа.

Регуляция моторики толстого кишечника осуществляется межмышечным (ауэрбаховым) и подслизистым (мейснеровым) нервными сплетениями. Парасимпатическим нервам приписывают положительное влияние на моторику толстого кишечника, а симпатическим – тормозное, хотя после пересечения этих нервов двигательная активность данного отдела пищеварительного тракта не страдает.

При болезни Гирлунга (врожденном мегаколоне) наблюдается врожденное отсутствие межмышечного нервного сплетения в определенном участке толстого кишечника. При этом нервные (возможно, пуринергические, см. раздел 5.4) влияния, вызывающие расслабление кишечника, отсутствуют и пораженный участок находится в состоянии постоянного сокращения. Выше этого участка толстый кишечник резко растянут.

Опорожнение толстой кишки, дефекация наступает в результате раздражения рецепторов прямой кишки накопившимися в ней

каловыми массами (точнее см. раздел "Моторика пищеварительно-го тракта" - 3.5).

#### 9.4. Микрофлора толстого кишечника и ее физиологическое значение

В толстом кишечнике всегда имеется бактериальная флора (*Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* и некоторые виды непатогенных кокков). У новорожденных содержимое толстого кишечника стерильно, в течение первых месяцев жизни этот отдел заселяется кишечной флорой.

Микрофлора толстого кишечника наиболее обильна по сравнению с другими отделами пищеварительного тракта /Петровская, Марко, 1976/. Микрофлора толстой кишки не только самая многочисленная и разнообразная по видовому составу, но она несет основные физиологические функции, полезные для организма хозяина.

В настоящее время большие споры вызывает истинно "симбиотическая" роль нормальной микрофлоры как существенного источника витаминов для организма. Серьезным возражением против существенности для макроорганизма витаминсинтезирующей функции микробов служит то обстоятельство, что бактериальный синтез витаминов осуществляется в толстой кишке, в которой не происходит их всасывание. Но даже при критическом пересмотре проблемы нельзя отрицать роль микроорганизмов в витаминном балансе организма хозяина. Рядом авторов показаны большие потребности в витаминах стерильных животных по сравнению с обычными. Кишечная флора синтезирует витамины К и витамины группы В. Существует мнение, что бактерии нормальной флоры могут не только обеспечивать потребности хозяина, но и конкурировать с ним за источники питания /Петровская, Марко, 1976/.

Энзимы бактерий расщепляют волокна клетчатки, не переваренные в тонкой кишке. Продукты гидролиза всасываются в толстой кишке и используются организмом. У разных людей количество целлюлозы, гидролизуемой энзимами бактерий, неодинаково и составляет в среднем около 40 %.

Пищеварительные секреты, выполнив свою физиологическую роль, частично разрушаются и всасываются в тонкой кишке, а часть их поступает в толстую кишку. Здесь они также подвер-

гаются действию микрофлоры. С участием микрофлоры инактивируются энтерокиназа, щелочная фосфатаза, трипсин, амилаза. Микроорганизмы принимают участие в разложении парных желчных кислот, ряда органических веществ с образованием органических кислот, их аммонийных солей, аминов и др.

Углеводы сбраживаются бактериями до кислых продуктов (молочной и уксусной кислоты), а также алкоголя,  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Конечными же продуктами гнилостного бактериального разложения белков служат токсичные (индол, скатол) и биологически активные (гистамин, тирамин) амины, водород, сернистый газ и метан. При сбалансированном рационе процессы брожения и гниения взаимно уравниваются. Так, в результате брожения в кишечнике создается кислая среда, препятствующая гниению.

## 10. МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

### 10.1. Микрофлора полости рта

Известно, что полость рта — это первые ворота контаминации еще в родовых путях стерильного при рождении организма ребенка. Впоследствии ротовая полость также остается одним из главных входных путей для многочисленных микроорганизмов внешней среды, проникающих с пищей и водой. Полость рта со слюной, имеющей щелочную реакцию, с пищевыми остатками и с ее "термостатной" температурой является естественным резервуаром для развития микроорганизмов. Максимальная зараженность слюны, например, гемолитическими стрептококками, может достигать 5 млн. клеток в 1 мл. Человек проглатывает со слюной в течение суток (объем около 1200 мл) до 1000 млрд. бактерий, которые смываются с поверхности полости рта.

Состав микрофлоры полости рта характеризуется известным постоянством. Так же, как и для других полостей организма, это постоянство определяется, с одной стороны, антагонистическим действием одних микробов на другие, а с другой — бактерицидными свойствами слюны. Микрофлора разных участков полости рта не однообразна и меняется с возрастом. Видовой состав микрофлоры полости рта представлен аэробными и анаэробными микроорганизмами.

## 10.2. Микрофлора желудка

У здоровых людей микрофлора в желудке либо отсутствует, либо крайне скудна. В небольшом количестве могут встречаться лишь бактерии некоторых кислотоустойчивых видов. Причина - бактерицидные свойства соляной кислоты и желудочного сока. В тех случаях, когда из желудка удается высеять микроорганизмы, основными, наиболее часто встречающимися видами являются молочнокислые бактерии, стрептококки, сардины, грибы /Ленцнер и др., 1966/. Большая часть названных микроорганизмов поступает сюда из носоглотки. Встречаются в желудке и некоторые другие компоненты флоры слюны, их присутствие в желудке кратковременно.

Итак, содержимое желудка здорового человека либо вовсе не содержит микробов, либо содержит их в незначительном количестве. Пока не решен окончательно вопрос, являются ли выявляемые бактериальные виды облигатными для желудка или их следует рассматривать как транзитные организмы, проникающие сюда из полости рта и дыхательных путей.

## 10.3. Микрофлора тонкого кишечника

Просвет двенадцатиперстной кишки и тощей кишки (*jejunum*) у здоровых людей либо свободен от микробов, либо содержит их в весьма незначительном количестве. Микрофлора дистального отдела тонкой кишки, подвздошной кишки (*ileum*) развита значительно больше.

Несмотря на то, что в дистальной части тонкой кишки микрофлора выявляется чаще, чем в проксимальной, она еще заметно отличается от микрофлоры содержимого толстой кишки, в которой преобладают анаэробы. Лишь непосредственно около илеоцекальной перегородки начинает формироваться относительно постоянная, типичная для толстой кишки микробная флора.

Физиологическая роль нормальной кишечной микрофлоры изучена на безмикробных животных. Так, показано понижение усвоения железа у безмикробных кроликов, что, видимо, связано с изменением окислительно-восстановительного потенциала кишечного содержимого у животных этого типа. Во-вторых, установлено влияние нормальной микрофлоры на структуру слизистой

оболочки кишечника и ее адсорбционную (всасывательную) способность. Смена эпителия слизистой оболочки подвздошной кишки у стерильных животных происходит вдвое медленнее, чем у контрольных животных. Как известно, в норме отмечено быстрое и постоянное обновление эпителия тонкого кишечника, охарактеризованное как "физиологическое воспаление". На скорость обновления влияют голодание, эндокринные нарушения, что существенно зависит от деятельности бактериальной флоры. По-видимому, флора влияет на динамику популяции не только эпителия, но и клеток *lamina propria*. В отсутствии флоры меняется не только величина популяции эпителиальных клеток, но и их физиологическая активность. Таким образом, полагают, что формирование "нормальной" слизистой оболочки кишечника в значительной мере определяется степенью и длительностью воздействия его нормальной флоры. На безмикробных животных показано участие микрофлоры в метаболизме липидов, желчных кислот, а также в водно-солевом и газообмене. Полагают, что по активности в химических превращениях экзогенных веществ микрофлора желудочно-кишечного тракта не уступает печени. Тем не менее подчеркивается возможность образования токсических для макроорганизма веществ в результате осуществляемых микробами химических превращений эндогенных или экзогенных веществ, включая лекарственные препараты /Петровская, Марко, 1976/.

Роль нормальной микрофлоры в создании общего иммунитета изучена также на модели безмикробных животных. Наиболее известная особенность безмикробных животных - это недоразвитие лимфатической ткани в особенности пищеварительного тракта - пейеровых бляшек, мезентериальных и илесекальных лимфатических узлов. Множество исследований в этой области дают основу заключить, что нормальная микрофлора играет важную роль в создании общего иммунитета у хозяина. Ее отсутствие вызывает ослабление как клеточных, так и гуморальных факторов иммунологической защиты, в основе которого лежат два механизма: I) первичный, вызванный отсутствием антигенного раздражения и других прямых воздействий, обуславливающих торможения созревания лимфоидной ткани, снижение переваривающей функции макрофагов и как следствие - снижение уровня гамма-

глобулиновой фракции сывороток; и 2) вторичный опосредованный – через повышение функции коры надпочечников, которое, в свою очередь, ведет к дополнительному подавлению лимфоидной ткани, понижению содержания гликопротеидов и лизоцима в крови, к замедленной дифференцировке макрофагов. Тем не менее, стерильное животное сохраняет способность давать иммунологический ответ, хотя и более растянутый во времени.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- БАЕВСКИЙ Р.М., СЕМЕНОВА Т.Д. Колебательные процессы в биологических и химических системах. - Пушино-на-Оке: Медицина, 1971. - С. 190-194.
- БАЕВСКИЙ Р.М. К проблеме прогнозирования состояния человека в условиях космического полета // Физиол. ж. СССР им.И.М.Сеченова.-1972.- № 6.-С. 819-827.
- ВИХАЛЕММ Т.Э., ТЕЭСАЛУ С.А., ИЛОМЕТС Т.Я. О некоторых возможностях анализа органических компонентов сока поджелудочной железы // Материалы республиканского симпозиума "Механизмы регуляции деятельности и функциональная диагностика болезней поджелудочной железы".- Тарту, 1979. - С. 23-27.
- ДЕРЯЖА Н.Р., МОШКИН М.П., ПОСНЫЙ В.С. Проблемы медицинской бйоритмологии. - М.: Медицина, 1985.
- Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы/ Под ред. М. Гроссмана, В. Сперанца, Н. Бассо, Е. Лезоче. - М.: Медицина, 1981.
- КВЕТНОЙ И.М. АПУД-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) // Успехи физиологических наук. - 1987. - Т. 18. - № 1. - С. 84-102.
- КЛИМОВ П.К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе. - Л.: Наука, 1976.
- КЛИМОВ П.К. Пептиды и пищеварительная система. - Л.: Наука, 1983. - 271 с.
- КЛИМОВ П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. - Л.: Наука, 1986. - 256 с.
- КЛИОРИН А.И. Пособие по педиатрии. - Л.: Наука, 1976.
- КЛИОРИН А.И. Ожирение в детском возрасте. - Л.: Медицина, 1978. - 174 с.
- КЛУША В.Е. Пептиды - регуляторы функций мозга. - Рига: Зинатне, 1984.
- КОНЫШЕВ В.А. Питание и регулирующие системы организма. - М.: Медицина, 1985.
- КОРОТЬКО Г.Ф. Пищеварение // Физиология человека.- М.: Медицина, 1985. - С. 323-374.
- КОРОТЬКО Г.Ф. Уропепсиноген. - Ташкент:Медицина УзССР,1974. - 115 с.

- КЯРНЕР Ю.К., ТЕЭСАЛУ С.А. Ультраструктура ацинарных клеток поджелудочной железы под влиянием панкреозимина, серотонина и гистамина // Физиол. ж. СССР им. И.М.Сеченова.-1978.-№ 9.-С. 1311-1313.
- ЛЕЙБСОН Л.Г. Происхождение и эволюция эндокринной системы // Руководство по физиологии. Эволюционная физиология. - Л.: Наука, 1983. - С. 3-52.
- ЛЕНЦНЕР А.А. и др. О видовой принадлежности лактобацилл желудка // Сборник докладов VI научной конф. - Таллин, 1966. - С. 44.
- Непереносимость углеводов у детей грудного возраста / Под ред. Р. Лифшиц. - М.: Медицина, 1984.
- НОЗДРАЧЕВ Д.Д. Физиология вегетативной нервной системы.- Л.: Медицина, 1983. - 295 с.
- ОПАЛОВСКАЯ Г.М. Суточные ритмы электролитов слюны в рабочие и нерабочие дни у лиц, выполняющих тяжелую физическую работу // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1974. - № 8.-С. 47-49.
- ПЕТРОВСКАЯ В.Г., МАРКО О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. - М.: Медицина, 1976. - 231 с.
- Побочные действия лекарственных веществ / Под ред.М.Н.Г.Дюкса. - М.: Медицина, 1983.
- ПОЛОСАТОВ М.В. Иммуноглобулин сыворотки крови людей и животных, избирательно связывающий гастрин (гастроглобин) // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. - 1976. - № 62. - С. 315-317.
- РАХИМОВ К.Р., ДЕМИДОВА А.И. Углеводы и механизмы их усвоения. - Ташкент: Фан, 1986. - 240 с.
- РООСАЛУ М.О. Об информативности анализов слюны при оценке состояния организма // Учен. зап. Тартуского гос. университета, 1980. - № 555:Труды по медицине. - С. 64-69.
- РУССАК С.А. Распространение кариеса зубов и его связь с изменением гормонального состояния организма и некоторыми биохимическими свойствами смешанной слюны: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Рига, 1969.
- СЕМЕНЗА Г. Гликолазы щеточной каемки тонкого кишечника// Мембраны и болезнь. - М.: Медицина, 1980. - С. 253-263.
- СМАГИН В.Г., ВИНОГРАДОВ В.А., БУЛГАКОВ С.А. Лиганды опийных рецепторов. - М.: Наука, 1983.
- СМИТТЕН Н.П. Симпатоадреналовая система в фило- и онтогенезе. - М.: Наука, 1972. - 347 с.
- СУХОДОЛО В.Д. Роль парасимпатических нервов в регуляции периодического отделения слюны у собак // Бюлл. Экспер.биол. и мед.- 1969.- № 3. - С. 13-16.
- ТЕЭСАЛУ С.А. Изучение секреторной деятельности поджелудочной железы у собак в длительных опытах при применении различных раздражителей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1965.

- ТЕЭСАЛУ С.А. Регуляторная роль серотонина в деятельности поджелудочной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Тарту, 1975.
- ТЕЭСАЛУ С. Серотонин и деятельность поджелудочной железы. - Таллин: Валгус, 1979. - 84 с.
- ТЕЭСАЛУ С.А. Анализ выделения углеводов со слюной как метод мониторинга умственного и эмоционального напряжения. Успехи медицинской науки: Тез. докл. научн. конф. - Тарту, 1986. - С. 183-186.
- ТЕЭСАЛУ С.А., ХАНССОН Э.Ю., РООСАЛУ М.О. Выделение углеводов со слюной - новый феномен в углеводном обмене // Пробл. физиол. человека и животных: Тез. докл. республ. научн. конф. - Тарту, 1986. - С. 86-87.
- УГОЛЕВ А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. - М.: Высшая школа, 1961. - 306 с.
- УГОЛЕВ А.М. Пристеночное (контактное) пищеварение. - М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1963. - 170 с.
- УГОЛЕВ А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. - Л.: Наука, 1967. - 230 с.
- УГОЛЕВ А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы. Организация и регуляция. - Л.: Наука, 1972. - 358 с.
- УГОЛЕВ А. Энтеринная (кишечная гормональная) система. - Л.: Наука, 1973. - 315 с.
- УГОЛЕВ А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. - Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1985. - 544 с.
- УГОЛЕВ А.М., РОЩИНА Г.М. Некоторые новые данные в пользу гипотезы о наличии внутриклеточного ингибитора активного транспорта - антипермеина // Изв. АН СССР. Серия биол. - 1976. - № 5. - С. 725-726.
- УГОЛЕВ А.М., РОЩИНА Г.М. Новые данные о механизме транспорта глюкозы в тонкой кишке, основанные на анализе роли серо-мукоидных потоков // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. - 1982. - Т. 68. - С. 936-947.
- Физиология человека / Под ред. Г.И. Коссицкого. - М.: Медицина, 1985. - 560 с.
- Физиология человека. - М.: Мир, 1985. - Т. I, 2, 3, 4 (перевод с англ. "Human Physiology" Ed. by R.F. Schmidt a. G. Thews, 1983).
- ХИНРИКУС Т.Х., ОТТЕР М.Я., РАЯВЕЭ О.Л. Влияние простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$  на содержание серотонина и катехоламинов в поджелудочной железе крыс // Мат. респ. симпозиума "Механизмы регуляции деятельности и функциональная диагностика болезней поджелудочной железы". - Тарту, 1979. - С. 159-163.

- ПАХМАНОВ С.Э. Энтероэндокринные клетки, их структура и функция // Архив анатом. чистол. и эмбриол. - 1985. - № 9. - С. 78-89.
- NEST C.H. TAYLOR N.B. The physiological basis of medical practice. - Baltimore 1955. - 1357 pp.
- BLOOM S.R. POLAK J.M. Gut Hormones. - Edinburgh London Melbourne and New York, 1981. - 605 pp.
- BRITTAI R.T. Discovery and evolution of ranitidine // Ranitidine. Proc. Intern. Symp. held in the context of the 7th World Congr. Gastroenterol. - Amsterdam etc.: Excerpta Medica, 1982. - P. 5-14.
- BURGEN A.S.V., EMMELIN N.G. Physiology of the salivary glands. - London, 1961. - P. 169-194.
- CARLSON A.J., RYAN J.G. Glycose in Saliva Amer. // J. Physiol. - 1908. - V. 21. - Nr. 3. - P.301-309.
- CHILLA R., AROLD R. Über Secretionsmechanismen der Ohrspeicheldrüse and deren medikamentöse Beeinflussung // HNO (Berl.), 1975. - Bd. 23.- S.229-232.
- DAVID A. WHITE, BRUCE MIDDLETON, MICHAEL BAXTER. Hormones and Metabolic Control. - London, 1984.
- EPPLE A., BRINN J.E., YOUNG J.B. Evolution of pancreatic islets functions // Evolution of vertebrate endocrine system. - Lubbock: Texas Tech. Press, 1980. - P. 269-321.
- FEYRTER F. Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. - Wien-Düsseldorf, 1953.
- FUJITA Ts. Concept of paraneurons // Arch. Histol. Jap. - 1977. - V. 40. - P. 1-12.
- FUJITA Ts., KOBAYASHI Sh. Current views on the paraneurone concept // Trends in Neurosciences. - 1979. - V. 2. - P. 27-30.
- GERSCH M., RICHTER K. Das peptiderge Neuron. - Jena, 1981.
- HUNT R.H. The safety of ranitidine in clinical use // Excerpta Medica, 1982. - P. 197-205.
- KRIEGER D.T. Brain peptides: What, where and why? // Science. - 1983. - Vol. 222. - P. 975-985.
- KULL H. Die chromaffinen Zellen des Verdauungstractus. Dis. - Tartu, 1924.
- MOORE B., EDIL E.S., ABRAM J.H. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane // Biochem. J. - 1906. - V. 1. - P. 28-38.

- PEARSE A.G.E. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of sell producing polypeptide hormones (the APVD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin // Proc. Royal.Soc. B. - 1958. - V. 170. - P. 71-80.
- PEARSE A.G.E., TAKOR TAKOR T. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides Fed Proc. - 1979. - V. 38. - P.2228-2294.
- RUSSAK S., VIHALEMM T., KALITS I. Suhkruhaigete sülje alfa-amutaasi ja happelise fosfataasi aktiivsus seoses hambakariesega // Nõuk. Eesti Terwishoid. - 1980. - Nr. 5. - Lk. 330-332.
- SAMLOFF J.M., TOWNES P.L. Electrophoretic heterogeneity and relationships of pepsinogens in human urine, serum and gastric musosa // Gastroenterology. - 1970. - V. 58. - 462 p.
- SCHMIDT R.F., THEWS G. Physiologie des Menschen. - Berlin, Heidelberg, new York, 1980. - 798 S.
- STEINER D.F. et al. Handbook of physiology. Endokrinology. Baltimore. Williams. Wilkins. Co. - 1972. - v. 1. - Sect. 7. - P. 175-198.
- TEESALU S., ROOSALU M., KAASIK A.-T., ILOMETS T., RAIDARU G. Vaimse ja emotsionaalse pinge ning kehalise koormuse mõju süsivesikute sisaldusele inimese süljes // Nõukogude Eesti Terwishoid.- 1984. - Nr. 5. - Lk. 340-344.
- TEHVER J. Z. mikrosk. anat. forsch. - 1930. - v.21.- S. 462-496.
- WALSH J.H., WANG H.C., DOCKRAY G.J. Bombesin like peptides in mammalia Fed. Proc. - 1979. - V. 38. - P. 2315-2319.
- WEINSTEIN B.A. A general homology correlation for various hormones and proteins // Experientia. - 1972. - V. 28. - P. 1517-1522.

Сельма Тезалау.  
ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ.  
Учебное пособие для студентов  
медицинского факультета.  
На русском языке.  
Тартуский государственный университет,  
ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Оликооли, 18.  
Ответственный редактор Э. Васар.  
Корректор И. Кингс.  
Подписано к печати 9.06.1987.  
Формат 60X84/16.  
Бумага писчая.  
Машинопись. Ротапринт.  
Условно-печатных листов 5,81.  
Учетно-издательских листов 5,55. Печатных листов 6,25.  
Тираж 1000.  
Заказ № 575.  
Цена 20 коп.  
Типография ТГУ, ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Тийги, 78.