

ОГЛЯДИ

УДК: 612.323

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ

О.М. ІВАНИЦЬКА¹, І.Л. ПОПОВИЧ^{2,1}, Я.М. МОДРИЦЬКИЙ¹, І.С. ФЛЮНТ²¹ЗАТ “Трускавецькурорт”, Трускавець,

E-mail: secretar@truskavetskurort.ukr.net;

²Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець,

E-mail: i.popovych@ukr.net

Проанализированы данные литературы о гастрин-гистаминовом, холецистокинин-соматостатиновом и нейральном холинергически-адренергическом механизмах регуляции желудочной секреции у человека и животных.

Ключевые слова: желудочная секреция, нейро-гуморальная регуляция.

UDC: 612.323

THE NEURO-HUMORAL REGULATION OF GASTRIC SECRETION

O.M. IVANYTS'KA¹, I.L. POPOVYCH^{2,1}, Ya.M. MODRYTS'KYI¹, I.S. FLYUNT²¹JSC “Truskavetskurort”, Truskavets,

E-mail: secretar@truskavetskurort.ukr.net;

²O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Truskavets,

E-mail: i.popovych@ukr.net

These literatures are analysed about gastrin-hystamine, cholecystokinin-somatostatin and neuro cholinergic-adrenergic mechanisms of regulation of gastric secretion for a man and animals.

Keywords: gastric secretion, neuro-humoral regulation.

Згідно з сучасними уявленнями [огляди: 48,64-66,71], шлункова секреція регулюється ендокринними, паракринними і нейрокринними сигналами шляхом принаймі трьох механізмів: гастрин-гістамінового, холецистокінін-соматостатинового і нейрального. Головними стимуляторами секреції кислоти парієтальними клітинами фундальних (оксинтих) залоз шлунка є гістамін, гастрин і ацетилхолін. Гістамін, який вивільнюється фундальними ентерохромоаффіноподібними (ЕСІ) клітинами, взаємодіє з H₂-рецепторами парієтальних клітин, що супроводжується активацією аденілатциклази (АЦ) і утворенням ц-АМФ. Антральний гормон гастрин, який вивільнюється G-клітинами шляхом їх активації закінченнями холинергічних нейронів та нейронів, які містять бомбезин (гастрин-рилізинг-пептид, GRP), діє, головним чином, через гастрин/холецистокінін-В-рецептори (номіновані зараз як ССК₂-рецептори) ЕСІ-клітин, стимулюючи синтез і вивільнення ними гістаміну, а також їх гіпертрофію і гіперплазію. Можлива також пряма дія гастрину на парієтальні клітини через їх ССК₂-рецептори з наступною активацією фосфоліпази С і вивільненням цитозольного кальцію. Ацетилхолін, вивільнюваний гастральними постгангліонарними інтрамуральними нейронами, взаємодіє з мускариновими М₃-холінорецепторами (теж спряженими з фосфоліпазою С) парієтальних клітин, але не впливає прямо на секрецію гістаміну чи має на неї менший, ніж інші стимулятори, ефект. Спільною мішенню ц-АМФ- і кальцій-залежних сигнальних систем є Н⁺,К⁺-АТФаза (протонна помпа).

Додатковими стимуляторами вивільнення гістаміну є грелін, VIP і пітуїтарний АЦ-активуючий поліпептид (РАСАР). Гальмують секрецію гістаміну простагландини, галанін, пептид YY і пептид, споріднений з геном кальцитоніну (СGRP), але головною мірою - соматостатин.

Головним інгібітором секреції кислоти є соматостатин, який вивільнюється антральними і фундальними D-клітинами, причому в три середовища – в мікрооточення (паракринно), в кров (ендокринно) і в порожнину шлунка (інтралюмінально або ентерокринно) [63]. Соматостатин, діючи через SS₂-рецептори, чинить тонічний паракринний інгібіторний вплив на ЕСІ-, G- і парієтальні клітини, гальмуючи цим вивільнення гістаміну і гастрину та секрецію кислоти. Додатковим

непрямим механізмом кислотостимулюючого ефекту гістаміну є гальмування вивільнення соматостатину через H_2 -рецептори D-клітин. D-клітини через M_2 - і M_4 -рецептори підлеглі також гальмівному впливу ацетилхоліну, чим додатково реалізується його непрямий кислотостимулюючий ефект.

Холецистокінін теж відіграє важливу роль як інгібітор парієтальних клітин шляхом ХЦК-соматостатинового механізму, стимулюючи CCK_1 -рецептори D-клітин. Слабше, ніж соматостатин і ХЦК, гальмують секрецію кислоти давно відомі так звані ентерогастрини - поліпептиди секретин, VIP, GIP, глюкагон, ентероглюкагон, нейротензин, а також нововідкриті інгібітори ацидогенезу – CGRP, кальцитонін, адреномедулін, амелін, атріальний натрійуретичний пептид (ANP), PACAP, пептид YY, епідермальний фактор росту, лептин [71].

Дія перелічених інгібіторів ацидогенезу реалізується, головним чином, через стимуляцію вивільнення соматостатину, додатково – через блокаду гастринових рецепторів парієтальних і ЕС-клітин та H_2 -рецепторів останніх. Зокрема, джерелом VIP є як VIP-ергічні вагальні ефферентні волокна, що контактують з антральними D-клітинами [71], так і D_1 -ендокриноцити фундальної слизової, які локалізуються поблизу фундальних D-клітин [57]. PACAP-ергічні вагальні ефферентні волокна безпосередньо активують антральні ЕС-клітини, які, виділяючи ANP, активують сусідні D-клітини. CGRP стимулює вивільнення антрального соматостатину за механізмом аксон-рефлексу: кислота (а також гостра інфекція *Helicobacter pylori*) активує закінчення сенсорних CGRP-вмісних нейронів, збудження від яких передається по аксону на D-клітини [71]. Головним механізмом реалізації глюкагонової стимуляції вивільнення соматостатину є, мабуть, паракринний, за якого на фундальні D-клітини діє глюкагон із сусідніх А-клітин. На користь цього припущення свідчать дані P.J. Lefebvre et A.S. Luysckz [51] про вивільнення глюкагону ізольованим шлунком собаки, яке посилюється введенням в кров аргініну та гальмується соматостатином. Антральні D-клітини активуються, очевидно, циркулюючим глюкагоном панкреатичного походження, тобто ендокринним способом, як і з боку ХЦК І-клітин, секретину S-клітин, GIP К-клітин, ентероглюкагону L-клітин і нейротензину N-клітин тонкого кишківника. Крім того, антральні D-клітини активуються і гастрином сусідніх G-клітин, тобто існує механізм самогальмування вивільнення гастрину. Показано, що вивільнення антрального соматостатину активується також адреномедуліном сусідніх ЕС-клітин [38], а фундального соматостатину – амеліном, джерелом якого є ці ж D-клітини [80].

Зупинимось на викладених положеннях детальніше.

Шлунок іннервується ентєральною нервовою системою, яка містить інтрамуральні (intrinsic) нейрони і відростки екстрамуральних (extrinsic) ефферентних і афферентних нейронів, кількість яких співставима з такою у спинному мозку (10^8). Головним джерелом іннервації є вагальні нерви, які містять 80%-90% афферентних волокон і лише 10%-20% - ефферентних. Афферентні волокна передають сенсорну інформацію від шлунка до n. tractus solitarius. Імпульси від цього ядра переключуються на вагальні ефферентні прегангліонарні нейрони, які походять від двох ядер ствола мозку: n. ambiguus і n. dorsalis motoris вагального нерва. Останнє ядро чинить вплив також на нейрони, що містять тиротропін-релізінг гормон (ТТРГ), які діють як центральні стимулятори секреції кислоти [65]. В центральній вагальній регуляції функціонування шлунка відіграють роль синтезуючі ТТРГ, субстанцію Р і серотонін нейрони медулярних каудального і вентрального ядер шва, що проєктуються на дорзальний вагальний комплекс. Показано, що унілатеральна мікроін'єкція каїнату в парапірамідальну область вентральної медулли індукує дозозалежну стимуляцію секреції кислоти впродовж 70 хв з 9-разовим піком на 30-й хв, тоді як введення в цю область плацебо чи введення каїнату поза парапірамідальну область або туди ж ваготомованим щурам неефективні. Утримання щурів на холоді (4^0 C, 2 год), що, як відомо, індукує вагально опосередковані секреторну і моторну відповіді шлунка через медулярний ТТРГ-механізм, збільшує число Fos-позитивних клітин в каудальній, середній і ростральній частинах парапірамідальної області в десятки раз порівняно з щурами, утримуваними при кімнатній температурі. Більшість Fos-маркованих клітин ко-експресували про-ТТРГ mRNA сигнал і/або були серотонін-імунореактивні. Ці дані показують, що хімічна активація нейронів парапірамідальної області має результатом вагально-залежну стимуляцію секреції кислоти шлунком [79].

Вважається [68,71], що фізіологічні стимули зсередини і ззовні шлунка сходяться через холінергічні ефферентні волокна на N-холінорецепторах гастральних нейронів, які є первинними/головними регуляторами секреції кислоти. Ефекторні нейрони включають холінергічні нейрони та три типи нехолінергічних (пептидергічних) нейронів, які містять бомбезин/GRP, VIP і

РАСАР. Нейрони діють на парієтальні клітини-мішені прямо або непрямо через регуляцію вивільнення гормона гастрину, стимуляторного паракринного аміна гістаміну і інгібіторного паракринного пептида соматостатину, а також ANP. В антральній слизовій холінергічні і GRP-нейрони, активовані інтралюмінальними протеїнами, ароматичними амінокислотами, продуктами алкогольної ферментації і Ca^{2+} , стимулюють секрецію гастрину прямо і, у випадку холінергічних нейронів, непрямо через елімінацію інгібіторного впливу соматостатину (дизінгібіцію, розгальмовування). Своєю чергою, гастрин діє на сусідні соматостатинові клітини на відновлення секреції соматостатину. Двоїтий паракринний цикл, активований антральними нейронами, визначає магнітуду секреції гастрину. Слабке розтягнення антрума активує переважно VIP-нейрони, що стимулює секрецію соматостатину і цим гальмує секрецію гастрину. Вищий рівень розтягнення активує переважно холінергічні нейрони, що супресує секрецію антрального соматостатину і цим стимулює секрецію гастрину. В фундальній слизовій холінергічні нейрони, активовані розтягненням або протеїнами, стимулюють секрецію кислоти прямо і непрямо, через елімінацію інгібіторного впливу соматостатину. Ті самі стимули активують GRP- і VIP-нейрони, які стимулюють секрецію соматостатину і цим послаблюють секрецію кислоти. Крім того, гастрин і фундальний соматостатин впливають на секрецію кислоти прямо і непрямо, через регуляцію вивільнення гістаміну. Кислота в порожнині шлунка стимулює секрецію соматостатину, який послаблює секрецію кислоти фундальною слизовою і секрецію гастрину – антральною слизовою.

M.L. Schubert et R.D. Shamburek [72] констатували, що на парієтальних клітинах ідентифіковані рецептори для головних - нейрального (ацетилхолін), гормонального (гастрин) і паракринного (гістамін) – секреторних стимуляторів і шляхи передачі сигналу, з якими ці рецептори зчеплені. Стимуляторний ефект гістаміну опосередковується через підвищення активності аденілатциклази, тоді як ефект ацетилхоліну і гастрину реалізується шляхом підвищення в цитозолі рівня кальцію. Сильний синергізм між гістаміном і гастрином або ацетилхоліном відображує пострецепторну взаємодію між різними шляхами. Ацетилхолін і гастрин здатні також вивільняти гістамін ЕСІ-клітинами. Інгібіторні ефекти соматостатину і простагландину Е на секрецію кислоти опосередковані через рецептори, пов'язані з гальмуванням активності аденілатциклази. Всі шляхи конвергують на модуляцію активності люмінального ензиму H^+,K^+ -АТФази, кінцево відповідального за секрецію кислоти. Ідентифіковані також інтрамуральний невральний і паракринний шляхи, задіяні у регуляції секреції гастрину антральною слизовою і секреції кислоти фундальною слизовою. Першої важливості є соматостатинова клітина, яка чинить паракринне обмеження секреції гастрину і кислоти. Елімінація цього обмеження (або розгальмовування) є одним із механізмів, через який здійснюється стимуляторний вплив холінергічних нейронів на гастринові і парієтальні клітини. Секреція гастрину регулюється холінергічним нейроном, який спричиняє інгібіцію секреції соматостатину і цим – стимуляцію секреції гастрину (дизінгібіцію), а також нехолінергічним нейроном, який спричиняє пряму стимуляцію секреції гастрину через вивільнення нейротрансмітера GRP. Секреція кислоти регулюється холінергічним нейроном, який спричиняє пряму стимуляцію парієтальної клітини і непрямую стимуляцію, через зменшення секреції соматостатину, чим усувається його інгібіторний ефект на парієтальну клітину (тобто через дизінгібіцію). Разом з тим, існує регуляторний механізм зворотнього зв'язку, через який інтралюмінальна ацидифікація стимулює секрецію соматостатину, який, своєю чергою, послаблює секрецію кислоти.

M.L. Schubert і G.M. Makhlouf [70] на ізольованому васкулярно перфузованому шлунку щура вперше показали, що агоніст N-холінорецепторів (диметил-фенілпіперазин) спричиняє двофазне дозозалежне підвищення секреції гастрину. Гастронова відповідь зводиться нанівець N-блокатором (гексаметонієм), проте лише частково (на 35%) гальмується М-блокатором (атропіном). Така ж доза атропіну гальмує максимальну гастринову відповідь на агоніст М-холінорецепторів (метахолін) на 80%. Звідси автори зробили заключення, що агоніст N-холінорецепторів активує інтрамуральні холінергічні і нехолінергічні нейрони, спричиняючи секрецію гастрину. Разом з тим, він спричиняє також двофазне дозозалежне збільшення секреції соматостатину. Соматостатинова відповідь цілком гальмується атропіном і гексаметонієм. Позаяк мускариновий холінергічний агоніст спричиняє гальмування секреції соматостатину, спостережуване підсумкове (net) збільшення її доказує, що нікотинівий холінергічний агоніст активує переважно нехолінергічний стимуляторний нейрон. Було висунуто гіпотезу, що цей нейрон ідентичний з гастрин-стимулюючими нехолінергічними нейронами і що він вивільнює бомбезин - стимулятор секреції гастрину і соматостатину, присутність якого доказана в терміналях нервів слизової шлунка. Авторами запропоновано модель, згідно з якою

секреція гастрину регулюється активністю двох взаємозалежних інтрамуральних нейронів: холінергічного нейрона, який спричиняє секрецію гастрину шляхом гальмування соматостатину, і нехолінергічного нейрона, який вивільнює синергістичний, прямий стимулятор секреції гастрину, найімовірніше – бомбезин/GRP.

В наступній роботі цих же авторів [69] на ізольованій антральній слизовій шлунка щура, поміщеній в камеру Ussing, продемонстровано, що електростимуляція слизової збільшує секрецію гастрину в 6 р, а соматостатину – вдвічі. Ефект зменшується застосуванням аксонального блокатора (тетродотоксину) на 85-89%. Атропін частково (на 34%) гальмує гастринову відповідь, але не впливає на соматостатинову. Агоніст N-холінорецепторів спричиняє меншу, порівняно із електростимуляцією, але суттєву активацію секреції гастрину (166%) і соматостатину (83%), яка на 84-91% зменшується гексаметонієм, але не підлягає суттєво дії атропіну. Збільшення соматостатинової секреції, спричинене N-агоністом і електростимуляцією, як і резистентність гастринової і соматостатинової секреції до M-блокатора, узгоджуються з переважною активацією нехолінергічних нейронів при застосуванні стимулюючих модальностей. Отже, паттерн і магнітуда гастринової і соматостатинової відповідей на фармакологічну і електричну стимуляцію антральних нейронів подібні до спостережуваних авторами раніше у васкулярно перфузованому цілому шлунку щура.

В. Saffouri et al. [60] на ізольованому васкулярно перфузованому шлунку щура показали, що зрошення його слизової 0,5% або 5% розчином пептону стимулює секрецію гастрину та гальмує секрецію соматостатину. Обидві ці відповіді сходять нанівець при додаванні до васкулярного перфузату аксонального блокатора (тетродотоксину), тому автори зробили заключення, що індуковані пептоном гастринова і соматостатинова відповіді опосередковані інтрамуральними нейронами. Ці нейрони як холінергічні, так і нехолінергічні, тому що додавання оптимальної дози атропіну гальмує лише частково гастринову відповідь і конвертує соматостатинову відповідь від зниження відносно базального рівня (типового холінергічного ефекту) до відчутного підвищення над ним. Атропін чинить ідентичний ефект на гастринову та соматостатинову відповіді і за умов трансмуральної електростимуляції антральної області.

З огляду на наявність D-клітин як в антральній, так і в фундальній слизових, M.L. Schubert et al. [67] на ізольованому, люмінально перфузованому шлунку миші визначали, чи чинять паракринний вплив на секрецію кислоти соматостатинові клітини, локалізовані поблизу парієтальних клітин. Автори виявили, що секреція кислоти у відповідь на гістамін і пентагастрин супроводжується дозозалежним збільшенням секреції соматостатину. Інкубація шлунка з антисоматостатиновою сироваткою суттєво прирощує базальну і стимульовану секрецію кислоти. При цьому приріст був найбільшим на субмаксимальні стимули і найменшим – на максимальні. Кислотна відповідь на субмаксимальну електростимуляцію, яка супроводжувалась збільшенням секреції соматостатину, теж прирощується антисоматостатиновою сироваткою, тоді як відповідь на максимальну електростимуляцію, яка супроводжується зменшенням секреції соматостатину (типичним холінергічним ефектом), не зростала далі. Автори заключили, що фундальний соматостатин модулює кислотосекреторну відповідь на паракринний (гістамін), гормональний (гастрин) і нейральний (ацетилхолін) стимули, і що холінергічна стимуляція секреції кислоти відображає як прямий ефект ацетилхоліну на парієтальну клітину, так і її (холінергічної стимуляції) здатність еліминувати паракринне обмеження, викликане соматостатином.

W.R. Gower et al. [35] з'ясували механізм регуляції секреції атріального натрійуретичного пептиду (ANP) – нововідкритого стимулятора вивільнення соматостатину із антральних D-клітин. Автори виявили, що секреція ANP ЕС-клітинами стимулюється нікотинним агоністом, ефект ліквідується N-блокатором гексаметонієм, але подвоюється M-блокатором атропіном. Звідси виникає припущення, що N-агоністом активуються супутньо холінергічні нейрони, які інгібують, і нехолінергічні нейрони, які стимулюють секрецію ANP, і останній ефект переважає. M-агоніст метахолін інгібує секрецію ANP. Ні бомбезин, ні VIP не стимулюють секреції ANP, тоді як PACAP – активує її. Антагоніст PAC₁-рецепторів (M65) ліквідує ефект PACAP і гальмує базальну секрецію ANP, що дає підставу для припущення, що ендогенний PACAP стимулює секрецію ANP. M65 також конвертує відповідь ANP на N-агоніст від +109% до -40% відносно базальної, демаскуючи холінергічний компонент і вказуючи на те, що N-агоністом активуються PACAP-нейрони, котрі, своєю чергою, стимулюють секрецію ANP. Комбінація антагоністів M- і PAC₁-рецепторів відновлює N-стимульовану секрецію ANP до базального рівня. На підставі отриманих даних автори дійшли висновку, що секреція атріального

натрійуретичного пептиду антральними ЕС-клітинами регулюється інтрамуральними нейронами – інгібіторним М-холінергічним і стимулюючим PACAP-ергічним.

В експериментах на мишах з нокаутуваними М-рецепторами різних субтипів виявлено, що особини з відсутніми М₁-рецепторами демонструють нормальні інтрагастральний рН, гастринемію і вміст в слизовій гістаміну, а також секрецію кислоти, стимульованої карбахолом, гістаміном і гастрином. Блокада М₁-рецепторів пірензепіном дозозалежно гальмує карбохол-стимульований ацидогенез як у М₁-нокаутуваних, так і у диких (нормальних) мишей, доказуючи, що інгібіторний ефект пірензепіну на секрецію кислоти шлунком незалежний від антагонізму М₁-рецепторів. М₃-нокаутувані миші демонструють ослаблену секрецію кислоти у відповідь на карбахол, а М₅-нокаутувані характеризуються як значно зниженим карбохол-стимульованим ацидогенезом, так і слабшою гістамін-секреторною відповіддю на карбахол порівняно з такими нормальних мишей. RT-PCR аналіз виявив експресію М₅-mRNA в шлунку, але ні в фундальній, ні в антральній слизових. Автори дійшли висновку, що холінергічна стимуляція шлункової секреції кислоти очевидно опосередкована М₃-рецепторами парієтальних клітин і М₅-рецепторами підслизового сплетіння, але не М₁-рецепторами [21]. Натомість холінергічна стимуляція секреції пепсиногену головними клітинами фундальних залоз опосередковується сумішшю їх М₃- і М₁-рецепторів [G. Xie et al., 2005]. Це положення теж отримане за результатами експериментів на мишах, дефіцитних за М₁- або М₃-рецепторами та за обидвома рецепторами зразу. Автори виявили, що у диких мишей максимальні концентрації карбахолу і ХЦК спричиняють відповідно 3,0- і 2,5-разове збільшення секреції пепсиногену. Максимальна карбахол-індукована секреція залоз від М₁R-/- мишей була зниженою на 25%, натомість стосовно М₃R-/- особин різниці з дикими не виявлено. У подвійно нокаутуваних мишей (М_{1/3}R-/-) карбахол-індукована секреція пепсиногену була майже скасована, тоді як ХЦК-індукована була без змін.

Гормон гтрелін (growth hormone releasing hormone), виявлений вперше лише у 1999 р., причому саме у фундальних залозах шлунка щура [29], володіючи широким спектром ефектів (за означенням – стимулює вивільнення СТГ, а також пролактину, АКТГ і кортизолу, активує центральний механізм збільшення поглинання їжі, зменшує утилізацію жиру, гальмує експресію прозапальних цитокинів, регулює кардіоваскулярну і гемодинамічну активності, модулює гомеостаз хрящової і кісткової тканин, клітинну проліферацію, впливає на сон і поведінку), стимулює також секрецію кислоти шлунком та його моторику [44,50,54,55]. Продукуючі гтрелін G₁-клітини найгустіше локалізовані в фундальній слизовій, де займають біля 20% популяції ендокриноцитів оксинтичних залоз, разом з тим, вони виявлені в слизовій тонкого і товстого кишківника [29]. Вивільнення гтреліну ізольованим шлунком щура дозозалежно активується глюкагоном, а гальмується – інсуліном і лептином [47]. Рецептори для гтреліну (GHS-R) виявлені на ендокриноцитах слизової шлунка та α- і β-клітинах підшлункової залози. Кислотосекреторний ефект гтреліну у щурів розвивається після його інтравенозного або інтрацеребровентрикулярного введення і реверсується при ваготомії або введенні атропіну, що доказує його вплив на шлункову секрецію шляхом активації вагальних нервів і М-рецепторів. Разом з тим, гормон стимулює вивільнення гастрину і гістаміну [29].

На G- і парієтальних клітинах виявлено також рецептор для вітаміну D [76] та Ca-чутливий рецептор (CaSR), який модулює активність Н⁺, К⁺-АТФази парієтальних клітин [30]. Стимуляція CaSR селективним агоністом (cinalcacet) впродовж 11 днів підвищує у здорових людей рівень гастринемії і базальну секрецію кислоти (не впливаючи на максимальну секрецію) та знижує рівні в сирватці паратиреоїдного гормону і кальцію, підвищує – фосфатів [28].

I.M. Joseph et al. [46] запропонували унікальну віртуальну людську модель шлункової секреції кислоти і її регуляції, в якій рушійну силу забезпечує їжа. Харчовий подразник виступає тригером невральної активності в центральній і ентеральній нервових системах та вивільнення G-клітинами гастрину – критичного стимуляторного гормону. Гастрин стимулює ЕСІ-клітини до вивільнення гістаміну, який, разом з ацетилхоліном, стимулює секрецію кислоти парієтальними клітинами. Секреція соматостатину антральними і фундальними D-клітинами включає петлю негативного зворотнього зв'язку. Автори продемонстрували, що хоча рівень кислоти є найбільш чутливим до їжі і входів (впливів) нервової системи, соматостатин-асоційовані взаємодії є теж важливими у керуванні кислотністю. Важливість гастрину у секреції кислоти найбільша на рівні транспорту між антральною і фундальною областями. На думку авторів, їх модель може бути застосована для вивчення умов, які поки що експериментально не відтворені. Наприклад, вони здатні вибірково (переважно) виснажувати (усувати) антральний або фундальний соматостатин. Виснаження антрального

соматостатину демонструє значніший підйом виділення кислоти, ніж виснаження фундального соматостатину. Таке збільшення кислотовиділення ймовірно зумовлене підйомом рівня гастрину. Пролонгована гіпергастринемія має значний ефект при довгому терміні (5 днів) через промоцію гіперплазії ЕСІ-клітин. Ці результати можуть бути використані у побудові терапевтичних стратегій при секреторних дисфункціях (гіпер- і гіпохлоргідрії).

Разом з тим, гастрин діє і як ростовий фактор, сприяючи дозріванню парієтальних і ЕСІ-клітин, збільшуючи проліферацію гастральних прогеніторних клітин і товщину слизової. Отже, гастрин регулює багато аспектів фізіології шлунку, а регуляція гастринемії необхідна для підтримання балансу між ростом і функцією гастральних епітеліоцитів [45].

Тепер розглянемо адренергічні механізми регуляції шлункової секреції. Слід відзначити, що дані літератури в цьому руслі неоднозначні. Так, активація адренореактивного субстрату шлунку шляхом подразнення симпатичного нерва або введення адреналіну не викликає соковиділення у собак, не впливає на спонтанну секрецію у людей [17], гальмує спонтанне кислотоутворення у щурів [15,16] і собак, активуючи при цьому секрецію густого лужного слизу і пепсину [8]. Зменшує базальну секрецію кислоти у щурів і агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин [22,33]. На протипагу цим фактам, інші автори показали, що адреноагоністи як α -, так і β -адренорецепторів (адреналін, мезатон, ізадрин, алуцент) стимулюють базальне кислотоутворення у здорових людей і хворих на виразкову хворобу чи гепато-біліарну патологію [1,18,75]. З іншого боку, симпатична денервація шлунку у собак призводить до появи зазвичай відсутньої спонтанної секреції соку [12], тоді як у людей хірургічна десимпатизація не відбивається на спонтанній секреції шлунку [17]. Блокада як α -адренорецепторів (фентоламіном або дроперидолом), так і β -адренорецепторів (індералом) гальмує базальне кислотоутворення у здорових людей і у хворих з патологією травної системи [1]. Антисекреторний ефект антагоніста β -адренорецепторів (пропранолола) констатовано також у мишей [26] і щурів [59,62].

Така ж неоднозначність адренергічних ефектів має місце і стосовно стимульованої шлункової секреції. Введення адреналіну собакам пригнічує секрецію на їжу та гістамін [17]. Аналогічні дані стосовно гістамінової секреції отримані іншими авторами при введенні адреналіну або норадреналіну [32,58]. Причому під впливом одночасно β - і α -агоніста адреналіну пригнічення кислотосекреторної функції глибше порівняно з переважно α -агоністом норадреналіном, тоді як α -агоніст мезатон зменшує лише об'єм соку. З іншого боку, β -агоніст новодрин не впливає на гістамінову секрецію кислоти. Інгібіторний ефект мезатону редукується α -блокатором фентоламіном, проте зберігається на тлі останнього у норадреналіну [8]. Натомість інші автори відмічають стимулюючий вплив адреноагоністів на секрецію шлунком кислоти (і пепсину) при введенні гістаміну у людини і у тварин [огляд: 1].

Хірургічна десимпатизація шлунку у собак значно збільшує стимульоване їжею виділення соку і кислоти [12]. Фармакологічна десимпатизація шляхом одночасної блокади α - і β -адренорецепторів (фентоламіном і обзиданом) теж посилює секрецію кислоти і протеїназ, стимульовану довшим введенням собакам амінокислот, проте не впливає на гістамінову секрецію [3]. Натомість орнід, порушуючи виділення норадреналіну симпатичними терміналами, збільшує секрецію, стимульовану гістаміном [9]. У собак гістамінова секреція на тлі блокади α -адренорецепторів (фентоламіном або феноксibenзаміном), за даними одних авторів [2,13,20], збільшується, інших [8,19] – не змінюється, а Ю.В. Аншелевич і К.В. Окунь [1] виявили гальмування виділення соку, але не кислоти. Блокада β -адренорецепторів (індералом) не впливає [13] або знижує [1,5] гістамінову секрецію соку і кислоти у собак і людей. Симпатолітик ізобарин виявився неефективним [19].

Карбахолінова секреція у собак пригнічується норадреналіном, новодрином і мезатоном. Фентоламін цілковито усуває інгібіторний ефект мезатону і частково – норадреналіну, проте посилює дію новодрину. Гальмівний ефект новодрину редукується β -блокатором обзиданом [8]. Сам фентоламін, як і інші α -блокатори (дибензилін і дроперидол), гальмує у собак секрецію, стимульовану карбахолом або інсуліновою гіпоглікемією [4,8,19], а обзидан не впливає на карбахолінову секрецію [8]. Натомість симпатолітик орнід збільшує секрецію, стимульовану інсуліновою гіпоглікемією [7], яка, як відомо, активує вагальні ядра і вивільнення гастрину.

Пентагастринова секреція у собак теж гальмується як природними катехоламінами (адреналіном і норадреналіном), так і синтетичними β -адреноагоністами (новодрином, ізопреналіном, салмефомолом, салбутамолом) [6,8,34,52,43,73]. Гальмування усувається як універсальними β -адреноблокаторами (пропранололом, обзиданом), так і селективними β_1 - і β_2 -адреноблокаторами.

Натомість α -адреноблокатор фентоламін посилює адренергічне гальмування пентагастринової секреції, а також чинить на неї самостійний гальмівний ефект [8,19] або неефективний [4], як і обзидан [1,8]. Одночасна блокада α - і β -адренорецепторів не впливає на пентагастринову секрецію [3].

Все ж, попри неоднозначність і суперечливість викладених фактів, прийнято вважати, що екзогенні і ендогенні катехоламіни та адренергічні нерви гальмують базальну і стимульовану головними гуморальними стимуляторами (гістаміном, ацетилхоліном, гастрином) секрецію кислоти і стимулюють секрецію лужного слизу. Стосовно секреції пепсину думки розходяться.

Аналогічні ефекти чинять близькі до катехоламінів дофамін, який реалізує свій вплив на шлункову секрецію через допамінергічні [27] чи β -адренорецептори [42,61], та серотонін [23].

Стосовно механізму кислотоінгібіторного ефекту адреноагоністів існують різні припущення. Як вказують в своїй монографії А.Л. Коршак і А.Ф. Косенко [8], найперша гіпотеза про зв'язок зменшення секреції із зменшенням кровоплину в слизовій шлунка була відкинута після з'ясування факту, що антисекреторну дію чинять і синтетичні селективні β -адреноагоністи, для яких характерний лише вазодилаторний ефект, на відміну від двоїстого впливу на кровоплин природних катехоламінів через α - і β -адренорецептори. Ще одним доказом в цьому напрямку є виявлені авторами факти, що блокада α -адренорецепторів фентоламіном, який володіє вазодилаторними властивостями, не усуває гальмівного впливу норадреналіну на стимульовану секрецію соку і кислоти, а стимулятор α -адренорецепторів мезатон, чинячи виражений вазоконстрикторний ефект, зменшує лише об'єм шлункового соку, але без зниження концентрації в ньому вільної соляної кислоти. До того ж блокада α -адренорецепторів фентоламіном перешкоджає прояву інгібіторного впливу мезатону на стимульовану секрецію. З викладеного виникло припущення про участь, окрім вазоконстрикторних, й інших механізмів інгібіторного впливу адренергічної нервової системи на шлункову секрецію. Зокрема, це стимуляція вивільнення в кров медулярною зоною наднирників адреналіну, який, своєю чергою, посилює синтез в адренергічних нейронах норадреналіну і підвищує його концентрацію в крові. Обидва катехоламіни активують β -адренорецептори парієтальних клітин, наслідком чого є гальмування секреції, стимульованої карбахоліном або пентагастрином, проте за відсутності змін гістамінової секреції. Це підтверджується зняттям кислотоінгібіторного ефекту β -адреноблокаторами. Потенціювання інгібіторної дії β -адреноагоністів фентоламіном автори пояснюють блокадою цим фармаконом пресинаптичних α_2 -адренорецепторів закінчень адренергічних нейронів, що перешкоджає зворотному захопленню ними норадреналіну і тим самим сприяє посиленню його екзосекреції і підвищенню концентрації в ділянці β -адренорецепторів парієтальних клітин, що і проявляється глибшим пригніченням їх функцій.

Інший аспект механізму адренергічного кислотоінгібіторного ефекту стосується ролі інтестинальних поліпептидів. Відомо, що кислотоінгібіторний ефект введеного адреналіну у щурів або подразнення симпатичного нерва у собак значно послаблюється після резекції тонкого кишківника [14-16]. За цих умов розвивається постійна гіперсекреція кислоти у собак і у людей. У собак виявлено підвищення базального рівня гастрину у 2,6 р, а сумарного вивільнення його після їжі м'яса – у 2,4 р, водночас базальний рівень гастроінгібіторного поліпептиду (GIP), джерелом якого є інтестинальні К-клітини, знижується на 44%, а його постпрандіальне вивільнення – на 31%, що супроводжується збільшенням стимульованої їжею кислотопродукції на 29% [24]. Можна припустити, що зменшуються базальні і стимульовані рівні інших гастроінгібіторних інтестинальних поліпептидів (ентерогастронів) – соматостатину, ентоглюкагону, VIP, секретину, ХЦК, джерелами яких є відповідно D-, L-, D₁-, S-, I-клітини тонкого кишечника [57,74]. Звідси випливає припущення про реалізацію адренергічного гальмування секреції кислоти через стимуляцію вивільнення ентогастронів. На підтвердження цього можна привести факти, що симпатичні нерви чинять на D-клітини прямий стимулюючий вплив [39-41,49,53,70], і/або активують їх через адренергічне гальмування гальмівних холінергічних аксонів [11,36]. Доказана також адренергічна активація вивільнення GIP [31]. З іншого боку, десимпатизація шлунка собаки послаблює гальмування секреції кислоти, викликане глюкозою і жиром та реалізоване через соматостатин [25,78].

Дані про роль гастрину в механізмі дії катехоламінів на шлункову секрецію теж неоднозначні. Виявлено, що при введенні адреналіну або норадреналіну рівень гастрину в крові зростає [37,75], не підвищується чи знижується [огляд:10], хоча в усіх випадках мала місце стимуляція секреції кислоти.

В.Г. Мыш [10] після введення в шлунок собак норадреналіну вже через 2 хв виявив підвищення концентрації гастрину в крові шлунково-сальникової вени у 8,9 р, через 5 хв реакція сягала піку (9,2

р) і зберігалась принаймі до 10-ї хв (5,6 р). Для порівняння, кратність приросту гастринемії після введення ацетилхоліну складала 5,2 р, 5,4 р і 6,2 р відповідно. Гастринстимулюючий ефект норадреналіну проявився і при нанесенні його на ізольовану антральну слизову (+395%), тоді як β -адреноагоніст ізадрин спричиняв навіть тенденцію до зниження (-12%), а β -адреноблокатор обзидан сприяв збільшенню вивільнення гастрину на 63%. Автор дійшов висновку, що симпатична ланка вегетативної нервової системи збільшує інкрецію гастрину антральною слизовою переважно через α -адренорецептори. А гальмування при цьому кислотопродукції і шлункового протеолізу пояснює зменшення кровоплину в тілі шлунка і, гіпотетично, антро-фундального кровоплину, в результаті чого концентрація гастрину в зоні клітин-мішеней (парієтальних і головних) залишається без змін чи навіть знижується, попри підвищену його інкрецію антральними G-клітинами. На підтвердження своєї гіпотези В.Г. Мыш [10] посилається на численні дані літератури про адреноміметичну стимуляцію ацидогенезу в ізольованому шлунку.

M.N. Peters et al. [56] вивчали роль адренергічних нервів у вивільненні гастрину у периферійну кров у відповідь на розтягнення шлунка здорових людей ізотонічним розчином NaCl. Виявили, що блокада β -адренорецепторів пропранололом редукує вивільнення гастрину на 90%, тоді як блокада α -адренорецепторів фентоламіном не мала суттєвого ефекту. На тлі блокади M-холінорецепторів атропіном гастринредуючий ефект пропранололу зберігається, натомість фентоламін суттєво посилює гастринову відповідь на розтягнення шлунка. Автори дійшли висновку, що адренергічні нерви здатні регулювати гастринову відповідь на розтягнення шлунка, при цьому β -адренергічні механізми стимулюють вивільнення гастрину, натомість α -адренергічні механізми можуть гальмувати його за певних обставин. На наш погляд, в світлі викладених попередньо положень про роль соматостатину у паракринному гальмуванні вивільнення гастрину та про адренергічну стимуляцію вивільнення ентерогастринів можна трактувати результати спостереження M.N. Peters et al. [56] наступним чином. Подразнення механорецепторів збуджує як адренергічні, так і холінергічні інтрамуральні нейрони. Далі, холінергічні нейрони через M-холінорецептори D-клітин гальмують вивільнення соматостатину, послаблюючи цим його гальмівний паракринний вплив на сусідні G-клітини, і водночас через M-холінорецептори активують G-клітини. Внаслідок таких реципрокних впливів вивільнення гастрину активується. Натомість адренергічні нейрони впливають на вивільнення гастрину двояко. З одного боку, активують G-клітини, а з іншого боку, активуючи D-клітини і збільшуючи вивільнення ними соматостатину, гальмують вивільнення гастрину. В кінцевому підсумку на тлі фентоламіну вивільнення гастрину у відповідь на розтягнення шлунка мало би посилюватися і без додаткової блокади M-холінорецепторів. Більше того, блокада M-холінорецепторів не тільки усуває пряме холінергічне гальмування D-клітин, а й зумовлює їх паракринну стимуляцію натрійуретичним поліпептидом, вивільнюваним сусідніми EC-клітинами, які підлегли холінергічному інгібіторному впливу [35].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Ще на початку 80-х років минулого століття вважали, що функції органів травного тракту регулюються двома класичними відділами вегетативної нервової системи у взаємодії з різними гастроінтестинальними гормонами. Проте завдяки появі нових імунохімічних і імуногістохімічних методик в цих органах були виявлені принаймі ще дві регуляторні системи, а саме пептидергічні нерви і пептидпродукуючі клітини, що здійснюють так званий паракринний контроль. Було доказано, що нейрогенні і паракринні пептиди беруть участь в регуляції функцій органів травлення шляхом їх взаємодії з вже відомими гастроінтестинальними гормонами і класичною вегетативною іннервацією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аншелевич Ю.В., Окунь К.В. Адренергические процессы и секреция желудка. - Рига: Зинатне, 1976.-128 с.
2. Барашкова Г.М., Климов П.К. Значение α -адренорецепторов гипоталамуса и миндалины в ответе секреторных желез желудка на нейротензин и соматостатин // Физиолог. ж. СССР.-1986.-72, №4.-С. 498-502.
3. Василевская Л.С. Механизм действия поступающих в кровь аминокислот на функции пищеварительной системы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.-М., 1986.-44 с.
4. Гройсман С.Д., Губкін В.А. Центральна симпатична ланка збуджуючої дії інсулінової гіпоглікемії на секреторну і моторну функції шлунково-кишкового тракту // Доп. АН УРСР. Сер. Б. Геол., хім. та біол. науки.-1985.-№5.-С. 72-76.
5. Ивашкин В.Т., Тихонов М.К. Адренергические рецепторы и ц-АМФ в регуляции секреции соляной кислоты // Тер. архив.-1975.-47, №9.-С. 88-92.
6. Киеня А.И. Влияние стимуляции β -адренорецепторов на желудочную секрецию, инициированную пентагастрином, у собак // Физиолог. ж. СССР.-1985.-71, №2.-С. 238-242.

7. Кожухарь Н.П., Руденко А.И. Влияние выключения симпатического отдела вегетативной нервной системы на стимулированную инсулином желудочную секрецию // XIV Всесоюзная конф. По физиологии пищеварения и всасывания.- Тернополь-Львов, 1986.-С. 152.
8. Коршак А.Л., Косенко А.Ф. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции.- Л.: Наука, 1986.- 152 с.
9. Маевская Н.В. Участие нервной системы в гистаминовой секреции желудочных желез // Бюлл. эксп. биол. мед.-1966.-№11.-С. 13-17.
10. Мыш В.Г. Секреторная функция желудка и язвенная болезнь.- Новосибирск: Наука, 1987.- 177 с.
11. Попович І.Л., Івасівка С.В., Бутусова І.А. Аналіз механізму впливу інтрагастрального кальцію і магнію на вивільнення гастрину і інсуліну у собак // Фізіол. журн.-1992.-38,№4.-С. 51-56.
12. Сафаров Р.И. Секреторная деятельность желез желудка собаки при выключении солнечного сплетения // Физиолог. ж. СССР.-1953.-39,№6.-С. 705-709.
13. Смирнов В.Я., Яснецов В.С., Костюченко В.Н. Влияние адреноблокаторов на желудочную секрецию // Фармакол. и токсикол.-1982.-№6.-С. 32-34.
14. Трефилов А.Б. Об участии тонкого кишечника в передаче тормозных влияний с чревных нервов на желудочные железы // Физиолог. ж. СССР.-1973.-59,№7.-С. 1126-1129.
15. Трефилов А.Б. Влияние резекции и перевязки дистальной части тонкой кишки на адренергическое торможение желудочной секреции // Физиолог. ж. СССР.-1985.-71,№2.-С. 221-225.
16. Трефилов А.Б. Изменение адренергического торможения секреции обкладочных клеток желудочных желез после резекции и перерезки проксимальной части тонкой кишки // Физиолог. ж. СССР.-1985.-71,№12.-С. 1597-1601.
17. Успенский Ю.Н. Роль симпатической нервной системы в механизме секреции желудочных желез // Физиолог. ж. СССР.-1960.-46,№4.-С. 458-466.
18. Фишер Л.А., Гельфих В.И. Особенности β -адренергической регуляции желудочной секреции, гемостаза и сердечного ритма у больных ЯБДПК с геморрагическими осложнениями в анамнезе (эффекты алулента) // Тер. архив.-1985.-57,№2.-С. 21-26.
19. Циммерман Я.С., Коршак А.А., Циммерман И.Я. и др. Фармакологический анализ действия симпатической нервной системы на основные функции желудка при язвенной болезни // Заболевания органов пищеварения (Актуальные вопросы гастроэнтерологии).-Сб. тр-в №10.-М., 1977.-С. 102-106.
20. Яснецов В.С., Костюченко В.Н., Смирнов В.Я. Влияние адрено- и симпатоблокаторов на желудочную секрецию в эксперименте // Патология гастро-гепато-панкреато-дуоденальной системы.-Смоленск, 1975.-С. 75-80.
21. Aihara T., Nakamura Y., Taketo M.M., Matsui M., Okabe S. Cholinergically stimulated gastric acid secretion is mediated by M(3) and M(5) but not M(1) muscarinic acetylcholine receptors in mice // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-2005.-288,№6.-G. 1199-1207.
22. Al-Bekairi A., Al-Rajhi A., Tariq M. Effect of (+)-propranolol and clonidine on stress- and chemically-induced ulcers in rats // Arch. Int. Pharmacodyn.-1993.-323.-P. 97-113.
23. Bech K., Andersen D. Exogenous serotonin and gastric mucosal blood flow in conscious dogs // Scand. J. Gastroenterol.-1985.-20,№10.-P. 1285-1290.
24. Becker H.D., Smith N.J., Borger H.W., Schafmayer A. Роль тонкого кишечника в регуляції рівней гастрину і желудочного інгібіторного поліпептида в сироватке крови, а также секреции желудочной кислоты // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ./ Под ред. М. Grossman.-М.: Медицина, 1981.- С. 100-106.
25. Beylot M., Chauviale J.A., Rion J.P. et al. Regulation of somatostatin secretion in man: Study of the role of free fatty acids and kelone bodies // Metabolism.-1984.-33,№11.-P. 988-993.
26. Bhandare P., Diniz-D'Souza D., Mainker A., Dhume V. Protective effect of propranolol and ethanol-induced gastric lesion in mice // Eur. J. Pharmacol.-1990.-191.-P. 167-172.
27. Caldara R., Ferrari C., Romussi M., Bierti L., Gandini S., Curtarelli G. Effect of dopamine infusion on gastric and pancreatic secretion and gastrin release in man // Gut.- 1978.-18,№8.-P. 724-728.
28. Ceglia L., Harris S.S., Rasmussen H.M., Dawson-Hughes B. Activation of the calcium sensing receptor stimulates gastrin and gastric acid secretion in healthy participants // Osteoporos Int.- 2009.-20,№1.-P. 71-78.
29. Date Y., Kojima M., Hosoda H., Sawaguchi A., Mondal M.S., Suganuma T., Matsukura S., Kangawa K., Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // Endocrinology.-2000.-141,№11.-P. 4255-4261.
30. Dufner M.M., Kirchhoff P., Remi C., Hafner P., Muller M.K., Cheng S.X., Tang L.O., Hebert S.C., Geibel J.P., Wagner C.A. The calcium-sensing receptor acts as a modulator of gastric acid secretion in freshly isolated human gastric glands // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-2005.-289,№6.- G. 1084-1090.
31. Flaten O. The effect of adrenoceptor blockad on the release of GIP after intraduodenal glucose in humans // Scand. J. Gastroenterol.- 1981.-16, №5.- P. 641-645.
32. Forrest A., Code C. The inhibiting effect of epinephrine and norepinephrine on secretion induced by histamine in separated pouches of dogs // J. Pharmacol. Exp. Ther.-1954.-110.-P. 447-450.
33. Glavin G.B., Smyth D.D. Effects of the selective I₁ imidazoline receptor agonist, moxonidin, on gastric secretion and gastric mucosal injury in rats // Br. J. Pharmacol.-1995.-114,№4.-P. 751-754.
34. Gottrup F., Oernsholt J. Inhibition of gastric acid secretion in dogs by new sympathomimetic drug // Scand. J. Gastroenterol.-1979.-13,№3.-P. 337-343.
35. Gower W.R.Jr., Dietz J.R., McCuen R.W., Fabri P.J., Lerner E.A., Schubert M.L. Regulation of atrial natriuretic peptide secretion by cholinergic and PACAP neurons of the gastric antrum // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-2003.-284,№1.- G. 68-74.
36. Harty R.F., Maico D.G., McGuigan J.E. Comparison of adrenergic and cholinergic receptor-mediated stimulation of gastrin release from rat antral fragments // Peptides.- 1988.- 9, №3.- P. 463-468.
37. Hayes I.R., Ardill J., Kennedy T.L. et al. Stimulation of gastrin release by catecholamines // Lancet.- 1972.- 1, №7755.- P. 819-821.
38. Hirsch A.B., McCuen R.W., Arimura A. Adrenomedulin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach // Regul. Pept.- 2003.-110.-P. 189-195.
39. Holst J.J., Christiansen J., Kuhl C. The enteroglucagon response to intrajejunal infusion of glucose, triglycerides and sodium chloride, and its relation to jejunal inhibition of gastric acid secretion in man // Scand. J. Gastroenterol.-1976.-11, №3.- P. 297-304.
40. Holst J.J., Jensen S.L., Knuhsten S. et al. Effect of vagus, GIP and HC1 on gastrin and somatostatin release from perfused pig antrum // Amer. J. Physiol.-1983.-244, №5.- G. 515-522.
41. Holst J.J., Knuhsten S., Jensen S.I., Fahrenkrug J., Larsson L.I., Nielsen O.V. Нейрогормональная регуляция функций желудка и поджелудочной железы // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ./ Под ред. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright , A.G. Butler.-М.: Медицина, 1989.- С. 106-123.
42. Hovendall C.P., Bech K. Effect of dopamine on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in dogs with gastric fistula // Scand. J. Gastroenterol.-1982.-17,№1.-P. 97-102.
43. Hovendal C. P., Gottrup F. Effect of isoprenaline on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in dogs with gastric fistula // Scand. J. Gastroenterol.-1981.-16,№4.-P. 535-540.

44. Hubina E., Goth M., Korbons M. Ghrelin – a hormone with multiple functions // *Ory Hetil.*-2005.-146,№25.-P. 1345-1351.
45. Jain R.N., Samuelson L.C. Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 2006.-291,№5.-G. 762-765.
46. Joseph I.M., Zavros Y., Merchant J.L., Kirschner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion.-*J. Appl. Physiol.*- 2003.-94,№4.-P. 1602-1618.
47. Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Ishii S., Sugihara H., Oikawa S. Effects of insulin, leptin and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. -*Regul. Pept.*- 2004.-119,№1-2.-P. 77-81.
48. Konturek S.J., Brzozowski T., Konturek P.C., Schubert M.L., Pawlik W.W., Padol S., Bayner J. Brain-gut and appetite regulating hormones in the control of gastric secretion and mucosal protection // *J. Physiol. Pharmacol.*-2008.-59 (Suppl. 2).- P. 7-31.
49. Koop H., Behrens I., Bothe E. et al. Adrenergic control of rat gastric somatostatin and gastrin release // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1983.- 18, №1.- P. 65-71.
50. Lago F., Gonzalez-Juanatey J.R., Casanueva F.F., Gomez-Reino J., Dieguez C., Gualillo O. Ghrelin, the same peptide for different functions: player or bystander? // *Vitam. Horm.*-2005.-71.-P. 405-432.
51. Lefebvre P.J., Luycz A.S. Глюкагон желудка: физиология и патология // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ./ Под ред. М. Grossman.-М.: Медицина, 1981.- С. 156-163.*
52. McCloy R., Parmenter S.C., Baron J.H. Cimetidine and salbutamol combined inhibition of gastric acid secretion in the dog // *Digestion.*-1979.-19,№5.-P. 340-345.
53. McIntosh C.H. Gastrointestinal somatostatin: distribution, secretion and physiological significance // *Life Sci.*- 1985.-37,№22.-P. 2043-2058.
54. Otto B., Spranger J., Benoit S.C., Clegg D.J., Tschop M.H. The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? // *Br. J. Nutr.*-2005.-93,№6.- P. 765-771.
55. Penalva A., Baldelli R., Camina J.P., Cerro A.L., Micic D., Tamburrano G., Dieguez C., Casanueva F.F. Physiology and possible pathology of growth hormone secretagogues // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*-2001.-14.-Suppl.-5.-P. 1207-1212.
56. Peters M.N., Walsh J.H., Ferrari J., Feldman M. Adrenergic regulation of distension-induced gastrin release in humans // *Gastroenterology.*-1982.- 82,№4.- P. 659-663.
57. Polak J.M., Bloom S.R. Пептидергическая иннервация желудочно-кишечного тракта // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ./ Под ред. М. Grossman.-М.: Медицина, 1981.- С. 31-53.*
58. Pradhan S.N., Wingate H.W. Effects of adrenergic agents on gastric secretion in dog // *Arch. Int. Pharmacodyn.*-1962.-140,№3.-P. 399-408.
59. Ray A., Henke P., Gulati K., Sen P. The amygdaloid complex, corticotropin releasing factor and stress-induced gastric ulcerogenesis in rats // *Brain Res.*-1993.-624.-P. 286-290.
60. Saffouri B., Du Val J.W., Makhlof G.M. Stimulation of gastrin secretion in vitro by intraluminal chemicals: regulation by intramural cholinergic and noncholinergic neurons // *Gastroenterology.*- 1984.- 87,№3.- P. 557-561.
61. Sagi I., Doebroente Z., Varro U. Dopamin, terbutalin es pirenzepin hatasa a gyomoruyalkahartya verheringesere es a szekreiora // *Kiserletes Orrostudomány.*- 1983.-35,№1.-P. 27-31.
62. Sankary H., Sarfeh I., Tarnawski A., Maeda R., Ivey K., Mason G. Propranolol reduces ethanol-induced gastric mucosal damage in portal hypertensive rats // *Dig. Dis. Sci.*-1986.-31.-P. 162-165.
63. Sarfati P., Morisset J. Regulation of pancreatic enzyme secretion in conscious rats by intraluminal somatostatin: mechanism of action // *Endocrinology.*-1989.-124,№5.-P. 2406-2414.
64. Schubert M.L. Gastric secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.*- 2007.-23,№6.- P. 595-601.
65. Schubert M.L. Gastric secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.*- 2010.-26,№6.-P. 598-603.
66. Schubert M.L. Hormonal regulation of gastric acid secretion // *Curr. Gastroenterol. Rep.*- 2008.-10,№6.-P. 523-527.
67. Schubert M.L., Edwards N.F., Arimura A., Makhlof G.M. Paracrine regulation of gastric acid secretion by fundic somatostatin // *Am. J. Physiol.*- 1987.-252,№4, Pt 1.-G. 485-490.
68. Schubert M.L., Makhlof G.M. Neural, hormonal and paracrine regulation of gastrin and acid secretion // *Yale J. Biol. Med.*- 1992.-65,№6.-P. 553-560.
69. Schubert M.L., Makhlof G.M. Neural regulation of gastrin and somatostatin secretion in rat gastric antral mucosa // *Am. J. Physiol.*- 1987.-253,№6, Pt 1.-G. 721-725.
70. Schubert M.L., Makhlof G.M. Regulation of gastrin and somatostatin secretion by intramural neurons: effect of nicotinic receptor stimulation with dimethyl-phenylpiperazinium // *Gastroenterology.*- 1982.- 83,№3.- P. 626-632.
71. Schubert M.L., Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease // *Gastroenterology.*- 2008.- 134,№7.- P. 1842-1860.
72. Schubert M.L., Shamburek R.D. Control of acid secretion // *Gastroenterol. Clin. North Am.*- 1990.-19,№1.-P. 1-25.
73. Semb V.K.H. The effect of catecholamines on gastric mucosal blood flow // *Scand. J. Gastroenterol.*-1982.-17,№5.-P. 633-670.
74. Solcia E., Capella C., Buffa R., Usellini L., Fontana P., Frigerio V. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта: общие аспекты, ультраструктура и патология опухолевой природы // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ./ Под ред. М. Grossman.-М.: Медицина, 1981.- С. 18-28.*
75. Stadil F., Rehfeld F. Release of gastrin by epinephrine // *Gastroenterology.*- 1973.- 65,№2.- P. 210-215.
76. Stumpf W.E., Hayakawa N. Salivary glands epithelial and myoepithelial cells are major vitamin D targets // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.*-2007.-32,№3.-P. 123-129.
77. Xie G., Drachenberg C., Yamada M., Wess J., Raufman J.P. Cholinergic agonist-induced pepsinogen secretion from murine gastric chief cells is mediated by M1 and M3 muscarinic receptors // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2005.-289,№3.-G. 521-529.
78. Yamagishi T., Debas H.T. GIP is not the primary mediator of the enterogastrone action of fat in the dog // *Gastroenterology.*- 1980.- 78,№5.- Pt.1.- P. 931-936.
79. Yang H., Yuang P.Q., Wang L., Tache Y. Activation of the parapyramidal region in the ventral medulla stimulates gastric acid secretion through vagal pathways in rats // *Neuroscience.*- 2000.-95,№3.-P. 773-779.
80. Zaki M., Koduru S., McCuen R.W. Amylin, released from the gastric fundus. Stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in mice // *Gastroenterology.*-2002.- 123,№5.- P. 247-255.

Дата поступления: 27.05.2013 р