

## ОГЛЯД

УДК: 612.34

## НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ПАНКРЕАТИЧНОЇ СЕКРЕЦІЇ

О.М. ІВАНИЦЬКА<sup>1</sup>, І.Л. ПОПОВИЧ<sup>2,1</sup>, Л.Г. БАРИЛЯК<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ЗАТ “Трускавецькурорт”, Трускавець,

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

<sup>2</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець,

E-mail: i.popovych@ukr.net

*Проанализированы данные литературы о нейро-гуморальных механизмах регуляции панкреатической секреции у человека и животных.*

**Ключевые слова:** панкреатическая секреция, нейро-гуморальная регуляция.

\*\*\*

UDC: 612.34

## THE NEURO-HUMORAL REGULATION OF PANCREATIC SECRETION

OM IVANYTS'KA<sup>1</sup>, IL POPOVYCH<sup>2,1</sup>, LG BARYLYAK<sup>1,2</sup><sup>1</sup>JSC “Truskavetskurort”, Truskavets,

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

<sup>2</sup>OO Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Truskavets,

E-mail: i.popovych@ukr.net

*These literatures are analysed about neuro-humoral mechanisms of regulation of pancreatic secretion for a man and animals.*

**Keywords:** pancreatic secretion, neuro-humoral regulation.

\*\*\*

Ще у 1902 р. І.П. Павлов [цит. за: 18] висунув концепцію, що зовнішньосекреторна функція підшлункової залози регулюється виключно нервовою системою. Проте в цьому ж році W. Bayliss et E. Starling [3] опублікували статтю, яка стала потім класичною, в якій, на основі даних про стимуляцію секреції лужного панкреатичного соку шляхом перфузії соляною кислотою денервованої тонкої кишки, запропонували гіпотезу про присутність в крові месенджера (опосередковуючого гуморального фактора) – секретину (першого **відкритого** гастроінтестинального гормону!). Це відкриття на вісім (!) десятиліть змістило акцент на вивчення **гуморальних** механізмів регуляції функції підшлункової залози і різко зменшило увагу до її **нервової** регуляції. І лише у 80-х роках минулого століття появились роботи про модуляцію екзокринної панкреатичної секреції складною взаємодією між гормональним і нервовим механізмами [огляди:23,45]. Недавні ж дослідження, сумовані в низці оглядів [11,13,15,30,49,73,76,82,83,98,108], продемонстрували, що головні ролі у контролі постпрандіальної панкреатичної секреції відіграють вагус і гастрин у цефалічній і гастральній фазах та гастрин в поєднанні з холецистокініном і секретином у кишковій фазі, при цьому вивільнення гастроінтестинальних гормонів здійснюється за механізмом ваго-вагального ентеропанкреатичного **рефлексу**, тобто підтвердили примат **нервових** механізмів регуляції над **гормональними**, що стало ще одним свідченням **генія** І.П. Павлова.

**З особливим задоволенням ми виявили, що значна доля у розкритті нейрогуморальних механізмів регуляції панкреатичної секреції належить польським ученим! Тому ми присвячуємо цей огляд воістину братерському польському народу з вдячністю за підтримку народу України у його стремлінні до Європи.**

Згідно з таблицею **гормональної** регуляції екзокринної панкреатичної секреції, приведеною G.R. Greenberg [23], і яка перенесена у підручник для лікарів [100], тобто є загальноприйнятою, секреція води і бікарбонату стимулюється секретином і VIP, а гальмується – соматостатином, глюкагоном, енкефалінами і нейротензином. Стимуляторами секреції ензимів вважаються холецистокінін (ХЦК), гастрин, бомбезин і субстанція P, а інгібіторами – панкреатичний поліпептид, соматостатин, енкефаліни і глюкагон.

Давно відомо [91], що введення в 12-палу кишку здорових людей соляної кислоти значно підвищує рівень секретину в плазмі (пікова концентрація перевищує базальну в 15 р), тоді як

ізотонічний розчин NaCl, ізотонічний і гіпертонічний розчини глюкози, етанол, амінокислоти і жир за даних умов неефективні стосовно вивільнення секретину. 10-кратна пікова гіперсекреціємія спостерігалась авторами і за умов поступлення в 12-палу кишку ендогенної соляної кислоти, стимульованої інсуліновою гіпоглікемією, тоді як аспірація кислої шлункової соку запобігала підвищення рівня секретину. Перфузія 12-палої кишки буферними розчинами з різним рН дозволила виявити порогові концентрації  $H^+$ , що стимулюють вивільнення секретину. З'ясовано, що рівень секретину починав підвищуватися при рН між 2 і 3 (саме такий інтервал рН реєструється після стандартного сніданку із м'яса, овочів і пива), і паралельно з цим зростала секреція бікарбонату, оцінена за швидкість зникнення кислоти в аспіраті із нижньої третини кишки. Автори відмітили, що навіть натще різкі спонтанні падіння інтрадуоденального рН передують незначним підвищенням секретину в плазмі.

Аналогічні результати отримані у собак [62]: введення в шлунок харчового подразника (розчину печінкового екстракту) за умов підтримання шляхом інтрагастральної титрації його рН на нейтральному рівні (7) не впливає суттєво ні на рівень секретину плазми, ні на панкреатичну секрецію бікарбонату впродовж 45 хв; якщо ж цей же екстракт з початковим рН 7 ввести без наступної титрації, що уможливорює його поступову ендогенну ацидифікацію секретованою шлунковою кислотою, то при зниженні рН до 4 реєструється незначний підйом секретину, який при падінні рН до 3 сягає 140% базального рівня, досягаючи при рН 2 180%, що супроводжується наростаючим викидом бікарбонату.

Підвищення рівня секретину плазми у людей шляхом його повільної тривалої довенної інфузії, співставимо з його підвищенням за фізіологічних умов, супроводжується 10-разовим збільшенням секреції бікарбонату. Аналогічний ефект отримано і у випадку одноразового введення секретину, яке імітує швидке підвищення його концентрації в крові після вживання їжі [23]. В клінічному дослідженні [91] виявлено, що за однакового рівня секретину, досягненого його дробним довенним введенням чи індукованого кислотою, секреція бікарбонату більш виражена в останньому випадку. В експериментах на собаках O.L. Llanos et al. [62] показали, що максимальний викид бікарбонату після введення секретину майже на 30% поступається максимальній секреції бікарбонату за умов поєднання інфузії секретину з введенням в шлунок печінкового екстракту з рН 7, яке супроводжується 3-разовим підвищенням рівня в плазмі гастрину. Обидві групи авторів пояснюють цей факт тим, що за фізіологічних умов, принаймі під час їжі, секретин діє на секрецію бікарбонату не один, а разом з ХЦК, гастрином і імпульсами від вагального нерва, тобто має місце потенціація дії секретину іншими нейрогуморальними факторами. Показано, що гастрин, молекула якого має пентапептидний С-термінальний фрагмент, аналогічний такому молекули ХЦК, чинить слабкий стимулюючий вплив на секрецію як води і бікарбонату, так і панкреатичних ензимів, який становить лише 25% від такого ХЦК, проте, очевидно, має фізіологічне значення, позаяк спостерігається при введенні гастрину в дозі, субмаксимальній для стимуляції секреції кислоти шлунком [23].

З метою з'ясування ролі блукаючого нерва у ендогенному вивільненні секретину і секреції бікарбонату K.Y. Lee et al. [53] в експерименті на голодних неанестезованих собаках усували його вплив неселективним блокаторм М-холінорецепторів атропіном або посилювали вагальний тонус 2-дезоксиглюкозою. Виявлено, що 45-хвилинне вливання в 12-палу кишку 0,05 н HCl швидко підвищувало рівень секретину в плазмі і посилювало викид бікарбонату підшлунковою залозою. Довенне введення на тлі інтрадуоденальної інфузії кислоти атропіну значно зменшувало, а 2-дезоксиглюкози – значно збільшувало панкреатичну секрецію води і бікарбонату, не впливаючи суттєво на міру підвищення вивільнення секретину. Не відзначено також суттєвого підвищення рівня секретину при годинному введенні самої 2-дезоксиглюкози в такий же дозі, хоча при цьому секреція води і бікарбонату значно збільшувалась. У іншому експерименті на анестезованих собаках з виділеними на шиї обидвома вагальними нервами і накладеною на пілородуоденальне з'єднання лігатурою (з метою запобігання поступлення в 12-палу кишку шлункової соку) показано, що дворазове збільшення швидкості інтрадуоденальної інфузії кислоти асоціюється із пропорційним ростом секретинової відповіді, а наступна двостороння цервікальна ваготомія практично не впливала на дозозалежний секретинвивільнюючий ефект дуоденальної ацидифікації. Автори дійшли висновку, що у собак вагальні нерви відіграють важливу роль у модуляції впливу ендогенного секретину на панкреатичну секрецію води і бікарбонату, але при цьому не впливають на вивільнення ендогенного секретину. За іншими даними [24], у здорових людей атропінізація теж суттєво зменшувала швидкість панкреатичної секреції води і бікарбонату у відповідь на ацидифікацію дуоденального

вмісту, при цьому суттєво зменшувалася і секретинова відповідь впродовж 5-9-ї хвилин, проте впродовж наступних 10 хв ефект атропіну нівелювався.

Доказано, що інтрадуоденальне введення амінокислот, як от триптофану, стимулює панкреатичну секрецію бікарбонатів. Однак триптофан не підвищує вмісту в плазмі секретину понад базальним рівнем [75], що свідчить за існування інших шляхів стимуляції панкреатичної секреції бікарбонатів. Селективна блокада  $M_1$ -рецепторів телензепіном значно зменшує, аж до повної ліквідації, бікарбонатну відповідь на інтрадуоденальний триптофан у неанестезованих собак. Отже, інтрадуоденальні амінокислоти стимулюють секрецію бікарбонатів частково через  $M_1$ -рецептори. Цей механізм, очевидно, відіграє головну роль у опосередкуванні бікарбонатної відповіді на слабкі навантаження інтрадуоденальними амінокислотами, позаяк інгібіторний ефект телензепіну більший при дачі малих доз триптофану [77].

Показано, що в якості секретин-релізінг-фактора виступає фосфоліпаза  $A_2$  панкреатичного і інтестинального соків [15], а секретин реалізує свій ефект через вагальний афферентний шлях [13].

ХЦК багато років вважався головним панкреатичним секретогомом. Цей гормон вивільнюється із ентероендокринних I-клітин дуоденальної та ілеальної слизових під впливом ХЦК-релізінг-факторів у відповідь на амінокислоти і жир [106]. Виділено три ХЦК-релізінг-пептиди: моніторний пептид із панкреатичного соку, діазепам-зв'язуючий інгібітор із кишки свині і ХЦК-релізінг-фактор із кишкового секрету щура [15]. Показано, що ХЦК стимулює вивільнення амілази ізольованими панкреатичними ацинусами, отриманими від щурів, мишей, собак та мурчаків [107]. Однак ХЦК **не в змозі** стимулювати секрецію ензиму панкреатичним ацинусом **людей** за причиною неадекватного числа  $SSK_1$ -рецепторів на їх ацинарних клітинах [32,83]. Наступними дослідженнями виявлено, що ХЦК, вивільнений під впливом нутрієнтів в дуоденальну порожнину, може активувати ентєральні нервові закінчення ( $SSK_1$ -рецептори на капсаїцин-чутливих вагальних афферентних волокнах С-типу). Стимуляція вагальних афферентних нервів генерує сигнал, який посиляється до медіального ядра солітарного тракту, локалізованого в стволі мозку, і в кінці кінців передається через холінергічні постгангліонарні вагальні ефферентні волокна до підшлункової залози. Ацетилхолін, вивільнюваний ефферентними нервовими закінченнями, зв'язується  $M_3$ -рецепторами на панкреатичних ацинарних клітинах і спричиняє вивільнення панкреатичних ензимів. Тобто, ХЦК запускає **ваго-вагальний холінергічний ентеро-панкреатичний рефлекс** [58,83,88,98,108].

Показано, що у хімічно і хірургічно деафферентованих щурів мікроін'єкція ХЦК-8 у дорзальний вагальний комплекс стимулює панкреатичну секрецію [104]. З іншого боку, мітка, введена у підшлункову залозу, ретроградно досягає дорзального моторного ядра вагуса, при цьому 60% нейронів цього ядра здатні деполяризуватися при аплікації ХЦК-8; деполяризація чутлива до гальмування антагоністом  $SSK_1$ -рецепторів лорглумідом і панкреатичним поліпептидом (антагоністом холецистокініну) [105]. З цих експериментів не цілком ясно, спричинена активація вагальних волокон в фізіологічних умовах вивільненням ХЦК в мозку чи на периферії. Припускають, що ваго-вагальні ентеро-панкреатичні рефлекси можуть модулюватися на рівні ствола мозку входами від вищих мозкових центрів, зокрема гіпоталамічна холінергічна система тонічно стимулює прегангліонарні нейрони дорзального моторного ядра вагуса, які проєктуються на підшлункову залозу [98].

За сучасними уявленнями, панкреатична секреція контролюється комплексом **нейрогормональних** механізмів, що активуються під час вживання їжі. Присутні в 12-палій кишці нутрієнти діють як сигнали для стимуляції інтєстиальної фази панкреатичної секреції і індукують регуляцію екзокринної панкреатичної секреції за механізмом негативного зворотного зв'язку (feedback) [56,69]. Нервова регуляція цієї секреції включає як інтрапанкреатичну, так і центральну нервову систему. Морфологічним еквівалентом першої є інтрапанкреатичне гангліонарне сплетіння з терміналами аксонів, що постачають як екзокринну, так і ендокринну частини органу. Панкреатичні ганглії є нервовими інтеграційними центрами панкреатичної екзокринної і ендокринної секреції. Вони отримують входи від вагальних прегангліонарних, симпатичних постгангліонарних, сенсорних і ентєральних волокон. Постгангліонарні нервові волокна оточують майже кожен ацинус, формуючи периацинарне сплетіння, що містить холінергічні, норадренергічні, пептидергічні і нітрергічні волокна, які в більшості закінчуються на ацинарних клітинах. Лише частина панкреатичних нейронів проєктується на острівці [38,87]. Отже, автономні нерви підшлункової залози формують окремий "панкреатичний мозок", котрий є частиною ентєральної нервової системи і центром коротких ентєральних рефлексів, відповідальних за регуляцію панкреатичної секреторної функції і

панкреатичного кровоплину [31,64]. Центральна регуляція секреції залежить від активації дорзального вагального комплексу (ДВК) ствола мозку (n. dorsalis n. vagi et n. ambiguous), який є центром ваго-вагального холінергічного ентеро-панкреатичного рефлексу [48,49,76].

ДВК інтегрує сигнали від ольфакторної кори і гіпоталамуса з входами від кишківника через вагальні афферентні нерви. Вихід від ДВК передається до залози для формування секреторної відповіді на їжу [60,64]. ДВК може також підлягати впливу циркулюючих пептидів і гормонів для реалізації feedback регуляції панкреатичної секреції [48,49,64,69]. Гормони, контролюючи поступлення їжі і баланс енергії, також беруть участь у модуляції панкреатичної секреції [14,34,67].

Закінчення вагальних афферентних нервів локалізовані в м'язовому шарі дуоденальної і ілеальної слизової. Проте ці вагальні волокна не проникають між епітеліальні клітини і вони не проектується в дуоденальну порожнину. Така локалізація створює труднощі для прямої стимуляції нутрієнтами [56]. Мабуть, мукозальні терміналі, що ініціюють активацію ентеро-панкреатичного рефлексу, можуть активуватися або абсорбованими компонентами їжі, або реагувати на хімічні месенджери, що вивільнюються клітинами слизової під впливом поступаючих в люмен речовин.

Існує сильна підтримка гіпотези, що інтрапанкреатичні постгангліонарні нейрони регулюють секрецію як ензимів, так і бікарбонатів. Ці нейрони активуються центральним входом на панкреатичні ганглії під час цефалічної фази і ваго-вагальними рефлексами, ініційованими стимулами гастральної і інтестинальної фаз. Ацетилхолін, вивільнюваний цими нейронами, діє прямо на мускаринові (М) рецептори на ацинарних клітинах (і, ймовірно, на клітинах протоків), викликаючи секрецію першими ензимів, а другими – води і бікарбонатів [101]. Показано, що електростимуляція вагальних стволів у тварин [26,33], ефферентна вагальна активація, індукована інсуліновою гіпоглікемією у людей [17] або введенням атагоніста глюкози 2-деоксиглюкози у собак [19] спричиняють сильну стимуляцію виходу панкреатичних ензимів. З іншого боку, панкреатична ензимна відповідь на інтестинальну перфузію з амінокислотами, пептидами і жирними кислотами та на їжу сильно гальмується атропіном і ваготомією [81,97]. Експериментальний доказ ентеро-панкреатичного рефлексу отримано при дослідженні латентного періоду панкреатичної ензимної відповіді, тобто часу, необхідного для помітного збільшення виходу панкреатичних ензимів після швидкого інтрадуоденального болюсного введення триптофану або олеату натрію, порівняно із інтрапортальною ін'єкцією ХЦК [99]. В цьому дослідженні, проведеному на собаках, найкоротший час циркуляції для максимальної дози ХЦК (>30 с) був значуще довшим, ніж спостережуваний латентний період амілазної відповіді на інтестинальні нутрієнти (<20 с). Крім того, як стволова ваготомія, так і атропін на порядок подовжували латентність на інтестинальні стимулянти, але не впливали на латентність на інтрапортальний ХЦК. Автори дійшли висновку, що принаймі у собак холінергічний ваго-вагальний ентеро-панкреатичний рефлекс опосередковує ранню панкреатичну ензимну відповідь на кишкові подразники. Дослідження латентного періоду панкреатичної сокосекреторної відповіді доказало, що ранній ефект введення в кишку триптофана або олеата натрію на панкреатичну секрецію рідини теж опосередкований, принаймі частково, холінергічним ваго-вагальним ентеро-панкреатичним рефлексом [95]. В наступних дослідженнях цієї групи авторів проводилась послідовна зовнішня денервація залози. Виявлено, що ціліакальна і верхньомезентеріальна гангліонектомія не змінює панкреатичної протеїнової відповіді на інтестинально введений триптофан. Атропін суттєво редукує цю відповідь на мале навантаження триптофаном перед, але не після стволової ваготомії. Ці дані доказують, що у собак панкреатична протеїнова відповідь на триптофан є, принаймі частково, опосередкована довгими холінергічними ваго-вагальними ентеро-панкреатичними рефлексами, що проводяться афферентною і ефферентною ланками вагальних нервів [97]. Гістохімічна перевірка продемонструвала, що у щурів є ентеральні нейрони, які проектується на панкреатичні ганглії, чим представлено анатомічний доказ для цих ентеропанкреатичних рефлексів [37]. Дослідження впливу стволової ваготомії або атропіну на панкреатичну секреторну відповідь на різні навантаження інтестинальними нутрієнтами показали, що вагальні холінергічні механізми є головними посередниками панкреатичної секреторної відповіді на низькі навантаження кишковими стимулянтами, тоді як гормони опосередковують секреторну відповідь на високі навантаження інтестинальними стимулами [77].

Позаяк існує принаймі три фармакологічно відмінних субтипи (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>) мускаринових рецепторів, виникає запитання, який саме субтип відповідальний за вагальний холінергічний контроль панкреатичної екзокринної секреції. Базуючись на дослідженнях, в яких M<sub>3</sub>-рецептори фармакологічно блокувались, саме вони розглядались як типові мускаринові рецептори ацинарних

клітин [35]. В дослідженнях *in vivo* на людях і собаках виявлено фізіологічну роль  $M_1$ -рецепторів у контролі панкреатичної екзокринної секреції [102]. Порівняльні дослідження ефектів атропіну і антагоніста  $M_1$ -рецепторів телензепіну на панкреатичну секрецію у людей привели до заключення, що неселективне гальмування атропіном здійснюється переважно через  $M_1$ -рецептори [74]. Пізніше на ацинарних клітинах щура було виявлено експресію як  $M_1$ , так і  $M_3$  рецепторів. При цьому фармакологічна блокада  $M_1$ -рецепторів спричиняла значуще більше гальмування секреції амілази ізольованими ацинарними клітинами, ніж блокада  $M_3$ -рецепторів [92].

Під час інфузії секретину (для стимуляції панкреатичної секреції рідини) телензепін зменшував вихід панкреатичних ензимів у собак на 85%. Позаяк секретин не стимулює секреції ензимів, це доказує, що  $M_1$ -рецептори є важливими медіаторами базальної панкреатичної секреції ензимів. Спостереження, що телензепін продовжує депресувати базальний вихід ензимів і після ствольової ваготомії, доказують, що базальний холінергічний тонус підшлункової залози суттєво не залежить від цілісності вагальних нервів, але може бути значною мірою приписаний внутрішнім (*intrinsic*) холінергічним нервам. Панкреатична протеїнова відповідь на інтрадуоденальний триптофан дозозалежно гальмується, аж до повної ліквідації, телензепіном. Це гальмування більш виражене, коли давати малі дози триптофану, показуючи, що малі інтрадуоденальні навантаження амінокислотами стимулюють вихід панкреатичних ензимів переважно через холінергічні механізми включно з  $M_1$ -рецепторами. На противагу до базального виходу ензимів, телензепін неефективний щодо триптофаної стимуляції виходу протеїнів у ваготомованих собак [78]. Цей факт підтримує гіпотезу, що інтрадуоденальний триптофан ініціює ентеропанкреатичний рефлекс [99], який активує закінчення інтрапанкреатичних постгангліонарних нейронів на ацинарних  $M_1$ -рецепторах [76]. Задіяння  $M_1$ -рецепторів було підтверджено при дослідженні ефекту телензепіну на латентний період секреції амілази після швидкого інтрадуоденального болюсного нанесення триптофану або олеату натрію. Телензепін збільшував його більш ніж в 10 р, що вказує на те, що ентеропанкреатичні рефлексі стимулюють панкреатичну секрецію ензимів через активацію  $M_1$ -рецепторів [79].

Поряд з холінергічними нервами, гормон холецистокінін вважається найбільш важливим медіатором постпрандіальної панкреатичної екзокринної секреції, особливо виходу панкреатичних ензимів. З метою з'ясування можливих взаємодій між холінергічними  $M_1$ -рецепторами і ХЦК. Е. Niebergall-Roth et M.V. Singer [76] вивчали ефекти телензепіну у собак під час блокади ССК-А-рецепторів (синонім: ССК<sub>1</sub>-рецептори) селективним антагоністом девазепідом [12]. Авторами виявлено, що екзогенна стимуляція панкреатичної секреції білка аналогом ХЦК церулеїном нечутлива до телензепіну. Це узгоджується з попередніми фактами, що у собак ні атропін, ні ваготомія суттєво не впливають на панкреатичну секреторну відповідь на екзогенний ССК або церулеїн [50]. При цьому девазепід пригнічує протеїнову відповідь на триптофан безвідносно до цілісності вагальних нервів. Отже, на думку авторів, ендогенний ХЦК контролює панкреатичну секрецію ензимів у собак принаймі частково через механізм, що не включає  $M_1$ -рецептори, ймовірно, як класичний гуморальний фактор, діючи на ацинарні ССК<sub>1</sub>-рецептори. Очевидно, цей механізм відображає видову особливість. Натомість у людей стимуляторний ефект фізіологічних доз екзогенного ХЦК або церулеїну майже цілковито гальмується атропіном [4], доказуючи, що екзогенний ХЦК у фізіологічних концентраціях стимулює панкреатичну секрецію через взаємодію з холінергічною системою. У щурів ствольова ваготомія, блокада  $M$ -рецепторів атропіном,  $N$ -рецепторів гексаметонієм, чутливих нервових закінчень капсаїцином цілковито запобігають панкреатичну протеїнову відповідь на екзогенний ХЦК, вводимий в дозі, яка відтворює його постпрандіальну концентрацію в плазмі, що дало підстави для заключення, що у щурів стимулююча дія екзогенного ХЦК у фізіологічній дозі на панкреатичну секрецію в основнопосередкована через капсаїцин-чутливі вагальні сенсорні афференти, які беруть початок від гастродуоденальної слизової [58].

Поряд з дією ХЦК як класичного гуморального фактора, у собак також існує експериментально доказана взаємодія між холінергічною системою і гормоном ХЦК. Гальмування протеїнової відповіді на інтрадуоденальне введення триптофану, спричинене комбінацією антагоністів  $M_1$ - і ССК<sub>1</sub>-рецепторів, суттєво більше, ніж сума інгібіторних ефектів кожного антагоніста, даваного самостійно. Зокрема, комбінація обох антагоністів у дуже малих дозах, які неефективні стосовно протеїнової відповіді при сепаратному застосуванні, цілковито ліквідує протеїнову відповідь при сумісному застосуванні [81]. Ці факти свідчать, що у собак, на додачу до прямих ефектів ХЦК на панкреатичну ацинарну клітину, існує механізм потенціативної взаємодії між холінергічними нервовими

закінченнями  $M_1$ -рецепторів і холецистокініном. Разом з тим, показано, що блокада  $SSK_1$ -рецепторів перериває ентеропанкреатичний рефлекс, що опосередковує ранню відповідь амілази на інтрадуоденальну болюсну аплікацію триптофану і олеату [79], що свідчить про те, що активація (можливо, вагальна) рецепторів холецистокініну є есенціальною (суттєвою, необхідною) для перебігу цього рефлексу. Запитання, де відбувається взаємодія між холінергічною системою і ХЦК у собак, все ще вимагає відповіді. По-перше, ХЦК і холінергічні нерви можуть взаємодіяти на рівні ацинарної клітини як відправного пункту холінергічного входу, що зумовлює панкреатичну секреторну відповідь ацинарної клітини на гормональну дію ХЦК. Однак, ця гіпотеза несумісна із спостереженням, що у собак ні ваготомія, ні атропін, ні телензепін не змінюють протеїнової відповіді на екзогенний ХЦК або церулеїн. По-друге, ХЦК може активувати холінергічні вагальні нейрони і таким чином модулювати інтрапанкреатичні нейрони. Анатомічною основою є відкриття рецепторів для ХЦК типу А (зараз:  $SSK_1$ -рецептори) на афферентних вагальних волокнах [16]. Інтригуюча гіпотеза, що інтегрує як гуморально, так і вагально опосередковані механізми дії ХЦК у собак, була запропонована М.І. Grossman [цит. за: 96]. За нею, інтрадуоденальне вливання нутрієнтів вивільнює ХЦК із ендокриноцитів 12-палої кишки. Коли вливаються малі кількості нутрієнтів, то вивільнюються лише малі кількості ХЦК, які не попадають в циркулюючу кров, а дифундують через інтрацелюлярний простір до ХЦК-рецепторів нервів і ініціюють ваго-вагальний рефлекс. Коли ж даються високі інтрадуоденальні дози нутрієнтів, виділяються і більші кількості ХЦК, які попадають у кровоплин і можуть стимулювати протеїнову відповідь, діючи на ацинарні ХЦК-рецептори. Вищий поріг для гормональної, ніж нервової стимуляції ХЦК може бути пояснений спостереженням, що у собак антагоніст  $SSK_1$ -рецепторів гальмує протеїнову відповідь як на малі, так і на великі кількості інтрадуоденальних нутрієнтів, тоді як антагоніст  $M_1$ -рецепторів в основному ефективний щодо гальмування відповіді на малі кількості нутрієнтів [79]. Цим механізмом можна пояснити факт, що антагоніст  $SSK_1$ -рецепторів гальмує протеїнову відповідь навіть на малі інтестинальні навантаження амінокислотами, які не спричиняють відчутного підйому рівня ХЦК в плазмі [81].

Універсальним фізіологічним інгібітором панкреатичної секреції виступає панкреатичний поліпептид. Показано, що у собак цей гормон суттєво знижує секрецію води, бікарбонату і ензимів, стимульовану ендогенним чи екзогенним секретином чи ХЦК. Стимуляторами вивільнення панкреатичного поліпептиду є ті ж нутрієнти, які стимулюють вивільнення ХЦК. Цим пояснюється факт, що максимальна продукція панкреатичних ферментів у відповідь на перфузію кишки амінокислотами складає менше половини такої після максимальної стимуляції ХЦК-ном [23]. Інші представники цього ж сімейства – пептид YY і нейропептид Y, теж гальмують секрецію ензимів [21,44].

Ще у 1975 р. іммуноцитохімічними методами вперше було показано, що нейропептиди кишківника локалізуються одночасно як в ендокринних клітинах, так і в ентеральних нервах. Першим виявленим поліпептидом з подвійною локалізацією стала субстанція P [85]. Пізніше ними стали соматостатин, вазоактивний інтестинальний поліпептид (VIP), ендорфіни, бомбезин/гастрин-вивільнюючий поліпептид (GRP, гастриноліберин) [86]. Доказано, що перелічені нейропептиди, а також панкреатичний поліпептид і холецистокінін та амін серотонін локалізуються в нервових утвореннях підшлункової залози або нервах, які іннервують екзокринну та ендокринну частини залози [огляд: 42].

Хоча низка нейротрансмітерів (нехолінергічних неадренергічних), виявлених у тілах панкреатичних нейронів або волокнах, можуть стимулювати або гальмувати панкреатичну екзокринну секрецію за різних експериментальних умов, їх фізіологічна значущість у невральному контролі екзокринної секреції потребує подальшої оцінки. Найбільш ймовірними кандидатами у стимуляторні нейротрансмітери є нейропептиди – VIP, пітуїтарний аденілатциклазуактивуєчий поліпептид (PACAP) і GRP та оксид азоту (NO), а інгібіторними нейротрансмітерами вважаються енкефаліни, галанін, нейропептид Y і пептид, споріднений з геном кальцитоніну (CGRP); серотонін володіє амбівалентними властивостями стосовно впливу на панкреатичну екзокринну секрецію [15].

Існують експериментальні докази, що VIP-ергічні, GRP-ергічні, ніттергічні і серотонінергічні нерви модулюють холінергічний контроль панкреатичної екзокринної секреції.

Першими були досліджені VIP-ергічні волокна в складі вагальних нервів, як найпоширеніший компонент пептидергічної іннервації травної системи в цілому і екзокринної тканини та протоків підшлункової залози зокрема [27]. На моделі ізольованої перфузованої залози свині показано, що електроподразнення вагального нерва викликає профузну секрецію рідини і бікарбонату, яка не

знижується (а інколи навіть підвищується) при добавленні до перфузату атропіну, при цьому підвищений подразнення нерва синтез білка подавляється. Панкреатична секреція супроводжується підвищенням у венозному перфузаті концентрації VIP до 200 пМ/л проти 0 - 15 пМ/л до подразнення вагуса. Кількість вивільнюваного VIP залежить від частоти подразнюючого змінного струму (в межах 1-12 Гц), корелює з секрецією рідини за всіх умов і не змінюється (або підвищується) під впливом блокади М-холінергічних рецепторів атропіном. Разом з тим, реакція VIP на вагальну стимуляцію зникає при блокаді N-холінергічних рецепторів гангліонарних нейронів гексаметонієм. Введення у перфузат антисирвати до VIP зменшує секреторну реакцію залози на подразнення вагуса вдвічі, яка відновлюється після 30-хвилинного вимивання антитіл до VIP. Отримані факти дали авторам підстави для заключення, що в структурах підшлункової залози, які секретують рідину і бікарбонат, присутній VIP, який, вивільнюючись у відповідь на подразнення вагального нерва, стимулює цю секрецію.

Ці ж автори виявили в екзокринній тканині залози багато GRP-вмісних нервових волокон, які оточують ацинарні клітини. Вивільнення GRP ізольованою перфузованою залозою свині, мурчака і щура викликається електростимуляцією її вагальних волокон і резистентне до атропіну. GRP та споріднені з ним бомбезин і нейромедин С значно дозозалежно стимулюють панкреатичну секрецію рідини, бікарбонатів і ензимів у людей, мурчаків, собак і щурів. При цьому максимальна секреція ізольованою перфузованою залозою свині бікарбонату збільшується в 4 р, а білка – у 58 р. Атропін гальмує ензимну відповідь на екзогенний GRP, доказуючи, що ацетилхолін якимось чином сенситизує ацинарні клітини до ефектів GRP [20,27,43]. Інша можливість полягає в тім, що, на додачу до прямої дії на ацинарні бомбезин/GRP-рецептори, GRP-вмісні нерви модулюють панкреатичну екзокринну секрецію через стимуляцію вивільнення ацетилхоліну із постгангліонарних холінергічних волокон. Ця гіпотеза підтримується фактами, що тетродотоксин гальмує GRP-стимульовану секрецію амілази панкреатичними дольками щура [20] і що бомбезин неефективний стосовно виходу ензимів із ацинусів собаки [8].

NO відповідає вимогам до нейротрансмітерів, що вивільнюються з нервів і впливають на функцію ефекторних клітин. Однак він не преформується і не запасується у пресинаптичних клітинах, подібно до інших трансмітерів. Значення NO для регуляції панкреатичної екзокринної секреції встановлено в низці досліджень у людей і тварин [огляд: 5]. У неанестезованих собак інгібіторний ефект інгібітора NO-синтази (L-NNA) був найбільш виражений після вагальної стимуляції залози удаваним годуванням [51] або нейроглікопенією, індукованою 2-деокси-D-глюкозою [78]. Ці факти доказують, що регуляторний ефект NO на панкреатичну секрецію пов'язаний з вагальним механізмом.

Серотонінергічні нервові волокна, виявлені у підшлунковій залозі, мають, ймовірно, ентеральне походження [37]. Аксони серотонінергічних ентеропанкреатичних нейронів формують у залозі інгібіторні аксо-аксональні синапси. Серотонін гальмує вератридин-опосередковану секрецію амілази; таким чином, мішені серотонінергічної ентеропанкреатичної іннервації, ймовірно, включають холінергічні аксони, що іннервують ацинарні клітини. Цей ефект серотоніну блокується антагоністом 5-HT<sub>1P</sub>-рецепторів (5-HTP-DP). Це спостереження доказує, що серотонінергічні нерви **гальмують** панкреатичну секрецію ензимів через пресинаптичні 5-HT<sub>1P</sub>-рецептори холінергічних нейронів [36].

Дослідження ентеро-панкреатичного рефлексу показали, що ентеральні нерви можуть також **активуватися** серотоніном і ймовірно, що серотонінергічні волокна частково відповідальні за афферентну стимуляцію, отримувану ДВК від кишківника [57,61]. Ця гіпотеза підтримується виявленням на вагальних афферентних волокнах серотонінових рецепторів 5-HT<sub>3</sub> разом з рецепторами ССК<sub>1</sub> [71]. Доказано, що серотонін, вивільнюваний ентероендокринними клітинами під впливом нутрієнтів, **стимулює** вивільнення ХЦК і цим активує ентеро-панкреатичний рефлекс [109]. Показано, що серотонін стимулює прямо ССК<sub>1</sub>-рецептори панкреатичних вагальних афферентних волокон [72].

Серотонін бере також участь у **кислото-індукованій** стимуляції секреції панкреатичного соку (води) і бікарбонату. J.P. Li et al. [54] показали, що у анестезованих щурів антагоністи як 5-HT<sub>2</sub>-, так і 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів (кетансерин і ондансетрон відповідно) дозозалежно гальмують підвищення внаслідок дуоденальної ацидифікації рівня в плазмі секретину та збільшення секреції води і бікарбонату. Натомість антагоністи 5-HT<sub>1</sub>- і 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів (піндолол і SDZ-205,557 відповідно) в цьому аспекті неефективні. Жоден з антагоністів 5-HT-рецепторів не впливає на **базальну**

панкреатичну секрецію і рівень секретину в плазмі. Однак кетансерин і ондансетрон окремо або їх комбінація гальмують панкреатичну секрецію у відповідь на довенне введення секретину в дозах 2,5 і 5 пМ/кг•год на 55-75%, але не в дозі 10 пМ/кг•год. Атропін суттєво послаблює інгібіторний ефект кетансерину на панкреатичну секрецію, але не на вивільнення секретину. Ці спостереження доказують, що у щурів 5-HT<sub>2</sub>- і 5-HT<sub>3</sub>-рецептори опосередковують індуковане дуоденальною ацидіфікацією вивільнення секретину та панкреатичну секрецію рідини і бікарбонату, а також, що у серотонінергічній регуляції панкреатичної секреції задіяний холінергічний механізм.

Отож серотонін, вивільнюваний ЕС-клітинами інтестинальної слизової, нервовими закінченнями ЕНС та інтрапанкреатичних нервів, через різні субтипи серотонінових рецепторів може бути задіяний як у стимуляторний, так і у інгібіторний механізми [15].

С-натрійуретичний пептид, виявлений як у ЦНС, так і у гастроінтестинальному тракті, будучи введений довенно, стимулює у щурів панкреатичну секрецію білка, рідини і хлориду, але не бікарбонату через свої рецептори на ацинарних клітинах залози. Секреція хлориду послаблюється після стволової ваготомії і перивагальної аплікації капсаїцину або гексаметонію, доказуючи, що ця функція С-натрійуретичного пептиду модулюється парасимпатичною нервовою системою. Однак секреція білка не чутлива до таких впливів, отже, цей гормон модулює панкреатичну секрецію на рівні як ацинарних клітин, так і вагальних нервів [11,89].

Ймовірно, що інші гормони, відомі як стимулятори панкреатичної секреції, можуть активувати, прямо чи непрямо, ентеральні нервові закінчення. Вагальні афферентні нервові волокна експресують низку рецепторів для гастроінтестинальних гормонів як от ХЦК [59,68], серотоніну [22], лептину [10], греліну [84,90] і, можливо, інших. Цілком ймовірно, що ці гормони, вивільнювані під впливом нутрієнтів, можуть активувати вагальні афференти і ініціювати ентеро-панкреатичний рефлекс та стимулювати панкреатичну екзокринну секрецію. Це припущення, висловлене J. Jaworek et al. [30], було блискуче підтверджено ними експериментально.

Першим суб'єктом дослідження був мелатонін - дериват серотоніну, раніше відомий як головний пінеальний продукт, а тепер відомо, що мелатонін продукується в значно більших кількостях ентероендокриноцитами гастроінтестинальної слизової, так що його вміст в травному тракті переважає такий у епіфізі більш ніж у 400 разів [28]. При цьому епіфіз вивільняє мелатонін у кров вночі, тоді як вдень головним джерелом мелатоніну стає гастроінтестинальна система [9]. У травному тракті мелатонін синтезується із свого прекурсора L-триптофана, присутнього у їжі. До того ж, значна кількість мелатоніну секретується в дуоденальну порожнину з жовчю [66]. J. Jaworek et al. [30] показали, що інтраперитонеальне введення щурам як мелатоніну, так і L-триптофану дозозалежно стимулює секрецію панкреатичних ензимів, однак обидві речовини нездатні напряму впливати на вивільнення амілази панкреатичними ацинусами. З іншого боку, аплікація мелатоніну або L-триптофану прямо у дуоденальну порожнину стимулює секрецію амілази у кілька разів більше, ніж їх введення в порожнину очеревини. Утворюваний із L-триптофана серотонін, похідним від якого є мелатонін, теж значуще і дозозалежно збільшує вихід панкреатичної амілази після введення прямо у дуоденальну порожнину. Білатеральна піддіафрагмальна ваготомія не впливає суттєво на базальну панкреатичну секрецію амілази, проте цілковито запобігає збільшення виходу амілази у відповідь на інтрадуоденальне введення мелатоніну або L-триптофану. Як деактивація сенсорних нервів капсаїцином, так і попереднє введення антагоніста ССК<sub>1</sub>-рецепторів лорглуміда, не впливаючи суттєво на базальну секрецію, теж повністю усувають стимуляторні ефекти обох чинників на підшлункову залозу. Введення в дуоденальну порожнину наростаючих доз мелатоніну або L-триптофану спричиняє дозозалежний підйом рівня в плазмі ХЦК.

Другим суб'єктом дослідження J. Jaworek et al. [30] був лептин, з огляду на присутність його не лише у білих адипоцитах – головному джерелі, а й у травному тракті [2], та наявність рецепторів лептину у гастроінтестинальній слизовій і панкреатичних ацинусах [25,70]. Авторами показано, що інтрадуоденальне введення лептину дозозалежно збільшує вихід амілази, що супроводжується значущим підвищенням рівня в плазмі ХЦК. Задіяння ХЦК у стимуляторний ефект люмінального лептину на екзокринну панкреатичну секрецію підтверджується спостереженням, що блокада ССК<sub>1</sub>-рецепторів зводить цей ефект нанівець. Деактивація капсаїцинчутливих нервових волокон, як і двостороння ваготомія, цілковито запобігають відповідь амілази на інтрадуоденальний лептин, доказуючи, що збільшення панкреатичної секреції ензимів, створюване лептином, залежить від активації нервових шляхів.



Протестований за аналогічним алгоритмом грелін теж проявляв себе як панкреатичний секретогог. Зокрема, при введенні в дуоденальну порожнину дозозалежно збільшував вихід панкреатичної амілази, асоційований із підвищенням ХЦК плазми, а двостороння ваготомія, деактивація вагальних афферентів чи затравка лорглумідом цілком реверсували стимуляторний ефект греліну. Отримані результати дали підставу J. Jaworek et al. [30] стверджувати, що мелатонін, лептин і грелін, які виділяються в порожнину 12-палої кишки у відповідь на поступлення туди їжі, можуть стимулювати секрецію панкреатичних ензимів через активацію ентеро-панкреатичного рефлексу шляхом вивільнення ХЦК і, можливо, серотоніну.

Попри зосередження інтересів сучасних дослідників на холінергічних і пептидергічних волокнах, добре відомо, що підшлункова залоза отримує також адренергічну іннервацію. Постгангліонарні симпатичні волокна ідуть, головним чином, від нейронів целиакального і верхнього мезентеріального гангліїв. Ці волокна розподіляються серед нейронів панкреатичних гангліїв, протоків і кровоносних судин та острівців. Окремі симпатичні волокна закінчуються прямо на ацинарних клітинах. Все ж симпатична іннервація екзокринної частини залози вельми скромна порівняно з такою острівців і кровоносних судин [101].

Дані про симпатичну регуляцію панкреатичної секреції порівняно з вагальною малочисельні і неоднозначні. Зокрема, з огляду [цит. за: 42] було відомо, що вплив норадреналіном або адреналіном на ізольовану підшлункову залозу крілика гальмував секрецію води і бікарбонатів; ефект зберігався і після блокади  $\alpha$ -адренорецепторів, тобто за відсутності вазоконстрикції. На секрецію білка ізольованими ацинарними клітинами мурчака адреналін не впливав. Норадреналін же зменшував її в експерименті *in vitro* з клітинами крілика. Однак за іншими даними збудження адренергічних нервів посилювало вихід соку і секрецію бікарбонатів в ізольованій і перфузованій підшлунковій залозі собаки; цей ефект опосередкований дофаміном і запобігається простагландином  $F_2$ .

На думку G.R. Greenberg [23], вплив симпатичної нервової системи на підшлункову залозу опосередкований дією на її кровопостачання, зокрема норадреналін гальмує панкреатичну секрецію, звужуючи судини. Однак, суперечачи собі ж, в дискусії цей автор приводить результати дослідів інших авторів на собаках, в яких усунення вазоконстрикції антагоністами  $\alpha$ -адренорецепторів стимулювало секрецію бікарбонатів, що свідчить про прямий симпатичний вплив на залозу, точніше на епітеліоцити її протоків. Ще раніше О.А. Кузнецова и др. [52] у щурів теж виявили збільшення секреції соку і підвищення концентрації білка в ньому на тлі  $\alpha$ -адреноблокатора, тоді як  $\beta$ -адреноблокатор збільшував вміст білка, але незначно зменшував соковиділення.

Широкомасштабне дослідження в цьому ж руслі, проведене пізніше П.К. Климовым и А.А. Фокиной [42], показало, що довенне введення голодним собакам  $\alpha$ -адреноблокатора феноксibenзаміна або  $\beta$ -адреноблокатора обзидана, як і обох одночасно, не збуджує секреторної функції залози. Однак інфузія  $\alpha$ -адреноблокатора під час секреції, стимульованої м'ясом, збільшує виділення соку і трипсину;  $\beta$ -адреноблокатор виявився в цьому плані неефективним. На тлі інтравенозної інфузії  $\alpha$ -адреноблокатора різко посилюється стимулюючий ефект нейротензину на виділення соку, бікарбонатів і трипсину. Цей стимулюючий ефект виявився ще вираженішим на тлі одночасної блокади  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів. З іншого боку, на тлі  $\alpha$ -адреноблокатора гальмівний ефект тироліберину на активність трипсину запобігається, а на секрецію соку і бікарбонатів навіть реверсується у стимулюючий. Разом з тим, введення блокатора синтезу катехоламінів (тетрабенацину) гальмує, аж до повного припинення, стимульовану м'ясом секрецію соку і бікарбонатів, але не впливає суттєво на активність трипсину.

В наступному дослідженні G. Varga et al. [103] *in vitro* на суперфузованих панкреатичних сегментах щура виявлено, що норадреналін проявляє **двофазний** ефект на вивільнення амілази: він гальмує індуковане холінергічним агоністом урехоліном вивільнення амілази в низьких концентраціях ( $10^{-8}$ - $10^{-7}$  М), натомість стимулює базальну секрецію ензиму у вищих концентраціях ( $10^{-5}$ - $10^{-4}$  М). Інгібіторний ефект мімікрується  $\alpha_1$ -адреноагоністом фенілефриним та цілком запобігається  $\alpha_1$ -адреноблокатором празозином. Ізопреналін ( $\beta$ -адреноагоніст) концентрація-залежно посилює, натомість  $\alpha_2$ -адреноагоністи клонідин і гуанфацин не впливають на вивільнення амілази. На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що у панкреатичній ацинарній тканині щура, мабуть, ацетилхолін є головним нейротрансміттером, а адренергічна дія на секрецію амілази може бути двоякою: інгібіторною через  $\alpha_1$ -адренорецептори або стимуляторною через  $\beta$ -адренорецептори.

Ще через 10 років J.A. Love et al. [63] у віртуозному дослідженні *in vitro* на панкреатичних дольках кролика показали наступне. Вератридин-стимульована секреція амілази (+102%) не чутлива ні до  $\alpha$ -

ні до  $\beta$ -адреноблокаторів, проте гальмується на 65% атропіном. В концентрації 10 мкМ норадреналін гальмує (38%), натомість адреналін потенціює (40%) вератридин-стимульовану секрецію ензиму. В тих же концентраціях  $\alpha_2$ -адреноагоніст клонідин гальмує (39%), тоді як неселективний  $\beta$ -адреноагоніст ізопротеренол і селективний  $\beta_3$ -адреноагоніст BRL 37344 потенціюють (71% і 67% відповідно) нейростимульовану секрецію. Ефекти  $\alpha_2$ -адреноагоніста і  $\beta$ -адреноагоністів антагонізуються відповідними адреноблокаторами (йогімбіном і пропранололом). Фенілефрин, добутамін і тербуталін були неефективні. Ні базальна, бетанехолстимульована, ні нехолінергічна нейростимульована секреція значуще не змінювались при застосуванні клонідину або ізопротеренолу. Отож, за висновком авторів, холінергічні нервові закінчення, що іннервують панкреатичні ациноси, мають як інгібіторні  $\alpha_2$ -адренорецептори, так і атипові активуючі  $\beta$ -адренорецептори. Недостатня (як вже згадувалось [101]) адренергічна іннервація доказує, що аденергічні рецептори на нервових закінченнях холінергічних панкреатичних нейронів знаходяться під гормональним контролем циркулюючих катехоламінів. Ці результати, на думку авторів, надають додаткові докази того, що інтрамуральні панкреатичні нейрони, котрі забезпечують більшу частину, якщо не всю, холінергічної іннервації ациносів, є важливими сайтами симпатичної регуляції панкреатичної екзокринної секреції.

Однією із проміжних ланок механізму адренергічного пригнічення панкреатичної секреції, ймовірно, є соматостатин. Він вивільнюється як із пептидергічних нервових волокон, які входять у залозу, так і із D-клітин панкреатичних острівців з наступним попаданням у капіляри, тобто виступає в регуляторних механізмах як нейротрансмітер, нейрогормон і паракринний гормон [42]. Давно відомо, що соматостатин, введений в дозі, яка підвищує його концентрацію в крові до такої, що спостерігається після їжі, гальмує виділення води, бікарбонату і ензимів, індуковане введенням кислоти в 12-палу кишку або екзогенним секретином; подавляє реакцію залози на їжу і холецистокінін, ендогенно вивільнюваний у відповідь на інтрадуоденальне введення суміші амінокислот або жиру [46]. В експериментах J.J. Holst et al. [27] показано, що подразнення п. splanchnicus ізольованої підшлункової залози свині значно гальмує вивільнення залозою соматостатину. Однак на тлі блокади  $\alpha$ -адренорецепторів феноксibenзаміном гальмівний вплив симпатичного нерва перетворюється у виражену стимуляцію вивільнення соматостатину підшлунковою залозою. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів пропранололом не впливає на гальмівний ефект симпатичної стимуляції. Одночасна блокада адренорецепторів обох типів усуває ефект симпатичної стимуляції вивільнення соматостатину. Приведені дані дали підстави авторам для заключення, що симпатична нервова система, очевидно, гальмує секрецію соматостатину шляхом активації  $\alpha$ -адренорецепторів і підвищує секрецію через активацію  $\beta$ -адренорецепторів, ймовірно,  $\beta_1$ -типу. На підтвердження автори приводять результати дослідів E. Ipp et al. [29], в яких при активації всієї симпато-адреналової системи (введенням 2-дезоксиглюкози) відзначено збільшення секреції соматостатину.

Іншим посередником адренергічного пригнічення панкреатичної секреції, мабуть, може бути глюкагон, сильний гальмівний ефект якого на секрецію ферментів і слабкий – на виділення соку і бікарбонатів теж давно відомий [40-42,94]. Це припущення базується на положенні S.R. Bloom et J.M. Polak [7] про глюкагон як один із стресорних гормонів, найпотужнішим стимулятором вивільнення якого виявилась електростимуляція симпатичного панкреатичного нерва, а не гіпоглікемія. Більше того, реакція глюкагону на гіпоглікемію виявилась більше залежною від сигналів вегетативної нервової системи, що виходять із глюкорегуляторного центру мозку, ніж від прямого впливу на  $\alpha$ -клітини залози.

На завершення слід згадати про статтю W.E. Schmidt and W. Creutzfeldt [93], опубліковану ще в 1991 р., яка претендувала на сенсацію, правда, під знаком запитання, поставленим самими авторами. Автори повідомили, що ними виділено з острівців підшлункової залози поліпептид, названий панкреастатином, який колокалізований з інсуліном, глюкагоном і соматостатином. Далі панкреастатин було виявлено також в слизовій гастроінтестинального тракту, наднирниках, аденогіпофізі і ЦНС. Головними біологічними активностями панкреастатину були гальмування вивільнення інсуліну і екзокринної панкреатичної секреції. Проте надалі в ресурсі PubMed про панкреастатин нами не знайдено жодної згадки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Adrian T.E., Bloom S.R., **Polak J.M.** Регуляторные пептиды верхнего отдела пищеварительного тракта // Гастроэнтерология. 1. Пищевод, желудок. -Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985.-С. 75-111.
2. Bado A., Levasseur S., Attoub S. et al. The stomach is source of leptin // Nature.-1998.-394.-P. 790-794.
3. Bayliss W., Starling E. The mechanism of pancreatic secretion // J. Physiol.-1902.-28, №5.-P. 325-353.
4. Beglinger C., Hildebrand P., Adler G., Werth B., Luo H., Delco F., Gyr K. Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man // Eur. J. Clin. Invest.-1992.-22.-P. 827-834.
5. **Bilski J., Konturek S.J.** Role of nitric oxide in the control of pancreatic secretion // Biology of the Pancreas in Growing Animals.- **S.G. Pierzynowski, R. Zabielski** (eds.).- Amsterdam: Elsevier, 1999.-P. 193-212.
6. Bloom S.R., **Polak J.M.** Гормоны желудочно-кишечного тракта и заболевания человека // Физиология и патология желудочно-кишечного тракта. -Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989.- С. 11-16.
7. Bloom S.R., **Polak J.M.** Система кишечник – поджелудочная железа // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы.-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 138-150.
8. Bommelaer G., Rozental G., Bernier C., Vayasse N., Ribet A. Action of secretagogues on amylase release from the dog pancreatic acini // Digestion.-1981.-21.- P. 248-254.
9. **Bubenik G.A.** Thirty years since the discovery of gastrointestinal melatonin // J. Physiol. Pharmacol.-2008.-59 (Suppl. 2).- P. 33-51.
10. Kahir B., Kasimay O., Devseren E., Yegen B.C. Leptin inhibits gastric emptying in rats: role of CCK receptors and vagal afferent fibers // Physiol. Res.-2007.-56.- P. 315-322.
11. Chandra R., Liddle R.A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion // Curr. Opin. Gastroenterol.- 2009.-25,№5.- P. 441-446.
12. Chang R.S.L., Lotti V.J. Biochemical and pharmacological characterization of an extremely potent and selective nonpeptide cholecystokinin antagonist // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1986.-83.-P. 4923-4926.
13. Chang T.M., Chey W.Y. Neurohormonal control of exocrine pancreas // Curr. Opin. Gastroenterol.- 2001.-17,№5.- P. 416-425.
14. Chaudhri O.B., Salem V., Murphy K.G., Bloom S.R. Gastrointestinal satiety signals // Am. J. Physiol.-2008.-70.-P. 239-255.
15. Chey W.Y., Chang T.M. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion // Pancreatol.- 2001.-1,№4.- P. 320-335.
16. Dockray G.I. Vagally mediated actions of CCK // Cholecystokinin antagonists in Gastroenterology.- G. Adler, C. Beglinger (eds.).-Berlin: Springer, 1991.-P. 56-62.
17. Dreiling D.A., Druckerman L.J., Hollander F. The effect of complete vagotomy and vagal stimulation of pancreatic secretion in man // Gastroenterology.- 1952.-20.- P. 578-586.
18. Двиняников Л.И. Работы по физиологии и патологии пищеварения, выполненные в лаборатории И.П. Павлова.- М.: Наука, 1961.-335 с.
19. Eisenberg M.M., Orahod R.C. Vagal stimulation of the exocrine pancreas // Ann. Surg.-1971.-173.-P. 462-466.
20. Flowe K.M., Welling T.H., Mulholland W.M. Gastrin-releasing peptide stimulation of amylase release from rat pancreatic lobules involves intrapancreatic neurons // Pancreas.-1994.-9.-P. 513-517.
21. Grandt D., Siewert J., Sieburg B. et al. Peptide YY inhibits exocrine pancreatic secretion in isolated perfused rat pancreas by Y<sub>1</sub> receptors // Pancreas.-1995.-10,№2.-P. 180-186.
22. Gratzle J., Sternini C., Robin C. et al. Expression of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the rat gastrointestinal tract // Gastroenterology.-2002.-123.-P. 217-226.
23. Grinberg G.R. Нейрогормональная регуляция функций поджелудочной железы у человека и ее нарушения // Физиология и патология желудочно-кишечного тракта. -Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989.- С. 123-134.
24. Hansen L.E. Влияние аропина на высвобождение секретина и выброс бикарбоната поджелудочной железой человека в ответ на ацидификацию содержимого двенадцатиперстной кишки // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы.-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 192-195.
25. Harris D.M., Flanagan C.L., Go F.L., Wu S.V. Regulation of cholecystokinin-mediated amylase secretion by leptin in rat pancreatic acinar tumor cell line AR42J // Pancreas.-1999.-19.- P. 224-230.
26. Holst J.J., Schaffalitzky O.B. de Muckadell, Fahrenkrug J. Nervous control of pancreatic exocrine secretion in pigs // Acta Physiol. Scand.-1979.-105.-P. 33-51.
27. Holst J.J., Knuhtsen S., Jensen S.I., Fahrenkrug J., Larsson L.I., Nielsen O.V. Нейрогормональная регуляция функций желудка и поджелудочной железы // Физиология и патология желудочно-кишечного тракта. -Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989.- С. 106-123.
28. Huenther G., Poeggler B., Reimer A., George A. Effects of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in gastrointestinal tract // Life Sci.-1992.-51.- P. 945-953.
29. Ipp E., Richter H., Carberoglio C. et al. Adrenergic stimulation release of somatostatin // Diabetologia.-1981.-21.-P. 285.
30. **Jaworek J., Nawrot-Porabka K., Leja-Szpak A., Konturek S.J.** Brain-gut axis in the modulation of pancreatic enzyme secretion // J. Physiol. Pharmacol.-2010.-61,№5.- P. 523-531.
31. **Jaworek J., Konturek S.I., Szlachcic A.** The role of CGRP and afferent nerves in the modulation of pancreatic enzyme secretion in the rat // Int. J. Pancreatol.-1997.-22.-P. 137-146.
32. Ji B., Bi Y., Simeone D., Mortensen R.M., Logsdon C.D. Human pancreatic acinar cells do not respond to cholecystokinin.- Pharmacol. Toxicol.-2002.-91,№6.-P. 327-332.
33. **Kaminsky D.L., Ruwart M.J., Willman V.L.** The effect of electrical vagal stimulation on canine pancreatic exocrine function // Surgery.-1975.-77.-P. 545-552.
34. Kapica M., Puzio I., Kato I., Kuwahara A., **Zabielski R.** Role of feed-regulating peptides in pancreatic exocrine secretion // J. Physiol. Pharmacol.-2008.-59(Suppl. 2).-P. 145-159.
35. Kato M., Ohkuma S., Kataoka K., Kashima K., Kuriyama K. Characterization of muscarinic receptor subtypes on rat pancreatic acini: Pharmacological identification by secretory responses and binding studies // Digestion.-1992.-52.-P. 194-203.
36. Kirchgessner A.L., Gershon M.D. Presynaptic inhibition by serotonin of nerved-mediated secretion of pancreatic amylase // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-1995.-268,№2.- G. 339-345.
37. Kirchgessner A.L., Gershon M.D. Innervation of the pancreas by neurons in the gut // J. Neurosci.-1990.-10.-P. 1626-1642.
38. Kirchgessner A.L., Liu M.-T. Neurohormonal regulation of the pancreas // Neurogastroenterology. From the Basics to the Clinics.- M.V. Singer and H.-J. Krammer (eds.). -Dordrecht: Kluwer,2000.- P. 267-287.
39. Kirchgessner A.L., Liu M.-T., Gershon M.D. In situ identification and visualization of neurons that mediate enteric and enteropancreatic reflexes // J. Comp. Neurol.-1990.-371.-P. 270-286.
40. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система.-Л.:Наука, 1983.-272 с.
41. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы.-Л.: Наука, 1986.- 256 с.
42. Климов П.К., Фокина А.А. Физиология поджелудочной железы. Регуляция внешнесекреторной функции.-Л.: Наука, 1987.-152 с.
43. Knuhtsen S., Holst J.J., Jensen S.L., Knigge U., Nielsen O.V. Gastrin-releasing peptide: Effect on exocrine secretion and release from isolated perfused porcine pancreas // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-1985.-248.- G. 281-286.

44. Kojima S., Ueno N., Asakawa A. et al. A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation // *Peptides*.-2007.-28,№2.-P. 459-463.
45. **Konturek P.C., Konturek S.J.** The history of gastrointestinal hormones and the Polish contribution to elucidation of their biology and relation to nervous system // *J. Physiol. Pharmacol.*- 2003.- 54.- Suppl 3.-P. 83-98.
46. **Konturek S.J.** Сомагостатин, секреция и двигательная активность желудочно-кишечного тракта // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы*.-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 199-206.
47. **Konturek S.J., Bilski J., Hlandij M., Krzyzek E., Cai R.Z., Schally A.V.** Role of cholecystokinin, gastrin and gastrin-releasing peptide in the regulation of pancreatic secretion in cats // *Digestion*.-1991.-49,№2.- P. 97-105.
48. **Konturek S.J., Pepera J., Zabielski K., Konturek P.C., Pawlik T., Szlachcic A., Hahn E.G.** Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control // *J. Physiol. Pharmacol.*- 2003.- 54,№3.-P. 293-317.
49. **Konturek S.J., Zabielski R., Konturek J.W., Czarnecki J.** Neuroendocrinology of the pancreas: role of brain-gut axis in pancreatic secretion // *Eur. J. Pharmacol.*-2003.-481,№1.- P. 1-14.
50. **Konturek S.J., Tasler J., Obtulowicz W.** Lokalizacja of cholecystokinin release in intestine of the dog // *Am. J. Physiol.*-1972.-222.-P. 16-20.
51. **Konturek S.J., Bilski J., Konturek P.K., Cieszkowski M., Pawlik W.** Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow // *Gastroenterology*.- 1993.-104.- P. 896-902.
52. Кузнецова О.А., Среда Л.А., Вовченко Е.Г. Влияние блокады альфа- и бета-адренорецепторов на секреторный процесс в поджелудочной железе // *Физиол. журн. СССР*.-1985.-31,№.-С. 83-85.
53. Lee K.Y., Chey W.Y., Tai H.H. Роль блуждающего нерва в эндогенном высвобождении секретина и экзокринной секреции поджелудочной железы у собак // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы*.-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 187-192.
54. Li J.P., Chang T.M., Chey W.Y. Roles of 5-HT receptors in the release and action of secretin on pancreatic secretion in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2001.-280,№4.- G. 595-602.
55. Li P., Song Y., Lee K.Y., Chang T.M., Chey W.Y. A secretin releasing peptide exist in dog pancreatic juice // *Life Sci*.-2000.-66,№14.- P. 1307-1316.
56. Li Y. Sensory signal transduction in the vagal primary efferent neurons // *Curr. Med. Chem*.-2007.-14.- P. 2554-2563.
57. Li Y., Hao Y., Zhu J., Owyang C. Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats // *Gastroenterology*.-2000.-118.-P. 1197-1207/
58. Li Y., Owyang C. Vagal afferent pathway mediates physiological action of cholecystokinin on pancreatic enzyme secretion // *J. Clin. Invest.*-1993.-92.-P. 418-423.
59. Li Y., Owyang C. High affinity CCK-A receptors on the vagus nerve mediate CCK-stimulated pancreatic secretion in the rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-1997.-273.- G. 679-685.
60. Li Y., Wu X., Zhu J., Owyang C. Hypothalamic regulation of pancreatic secretion is mediated by central cholinergic pathways in the rat // *J. Physiol.*-2003.-552 (Pt 2).-P. 571-587.
61. Li Y., Wu X.Y., Zhu J.X. et al. Intestinal serotonin acts as paracrine substance to mediate pancreatic secretion stimulated by luminal factors // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2001.-281,№4.- G. 916-923.
62. Llanos O.L., **Konturek S.J.**, Rayford P.L., Thompson J.C. Реакция секретина, гастрин и бикарбоната поджелудочной железы на пищу с различной pH // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы*.-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 183-187.
63. Love J.A., Szebeni K., Smith T.G. Role of adrenergic receptors in veratridine-stimulated amylase secretion from rabbit pancreatic lobules // *Pancreas*.-2000.-20,№2.- P. 177-183.
64. Love J.A., Yi E., Smith T.G. Autonomic pathways regulating pancreatic exocrine secretion // *Auton. Neurosci.*-2007.-133.-P. 19-39.
65. Messmer B., Zimmerman F.G., Lenz H.J. Regulation of exocrine pancreatic secretion by cerebral TRH and CGRP: role of VIP, muscarinic and adrenergic pathways // *Am. J. Physiol.*-1993.-264 (2 Pt 1).- G. 237-242.
66. Messner M., Huenther G., Lorf T. et al. Presence of melatonin in the human hepatobiliary tract // *Life Sci*.-2004.-69.- P. 543-551.
67. Moran T.H. Gut peptides in the control of food intake // *Int. J. Obes. (Lond.)*.-2009.-33 (Suppl. 1).-S7-S10.
68. Moriarty P., Dimaline R., Thompson D.G., Dockray G.J. Characterization of cholecystokinin A and cholecystokinin B receptors expressed by vagal afferent neurons // *Neuroscience*.-1997.-79.-P. 905-913.
69. Morisset J. Negative control of human pancreatic secretion: physiological mechanisms and factor // *Pancreas*.-2008.-37,№1.- P. 1-12.
70. Morton N.M., Emilsson V., Liu Y.L., Cawthorne M.A. Leptin action in intestinal cells // *J. Biol. Chem*.-1998.- P. 26194-26201.
71. Mussa B.M., Sartor D.M., Verberne A.J.M. Activation of cholecystokinin (CCK<sub>1</sub>) and serotonin (5-HT<sub>3</sub>) receptors increases de discharge of pancreatic vagal afferents // *European J. Pharmacol.*-2008.-601,№13.- P. 198-206.
72. Mussa B.M., Sartor D.M., Verberne A.J.M. Dorsal vagal preganglionic neuron: differential responses to CCK<sub>1</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor stimulation // *Auton. Neurosci.*-2010.-156.- P. 36-43.
73. Nathan J.D., Liddle R.A. Neurohormonal control of pancreatic exocrine secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.*- 2002.-18,№5.- P. 536-544.
74. Nelson D.K., Malferteiner P., Dahmen G., Dominguez-Munoz J.E., Pieramico O., Adler G. Regulation of exocrine and endocrine pancreas via M1-muscarinic pathways // *Gastrointestinal Tract and Endocrine System*.- M.V. Singer, R. Ziegler, G. Rohr (eds.).-Dordrecht: Kluwer, 1995.-P. 570-574.
75. Niebel W., Singer M.V., Hanssen L.E., Goebell H. Effect of atropine on pancreatic bicarbonate output and plasma concentrations of immunoreactive secretin in response to intraduodenal stimulants // *Scand. J. Gastroenterol.*-1983.-18.-P. 803-808.
76. Niebergall-Roth E., Singer M.V. Central and peripheral neural control of pancreatic exocrine secretion // *J. Physiol. Pharmacol.*- 2001.-52,№4 (Pt. 1).- P. 523-538.
77. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Hartel M., Beglinger C., Riepl R.L., Singer M.V. Pancreatic bicarbonate response to intraduodenal tryptophan in dogs // *Int. J. Pancreatol.*-1998.-23.-P. 31-39.
78. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Singer M.V. Blockade of M1 receptors has different effects on endogenously and exogenously stimulated pancreatic protein output in dogs // *Neurogastroenterology. From the Basics to the Clinics*.- M.V. Singer and H.-J. Krammer (eds.). -Dordrecht: Kluwer,2000.- P. 389-393.
79. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Singer M.V. Effects of M1 and CCK antagonists on latency of pancreatic amylase response to intestinal stimulants // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2000a.-279.- G. 411-416.
80. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Singer M.V. Inhibition of nitric oxide synthase has different effects on intestinally,hormonally and vagally stimulated pancreatic enzyme output in dogs // *Neurogastroenterology. From the Basics to the Clinics*.- M.V. Singer and H.-J. Krammer (eds.). -Dordrecht: Kluwer,2000.- P. 315-324.
81. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Wetzel D. et al. Effects of telenzepine and L-364,718 on canine pancreatic secretion before and after vagotomy // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-1997.-272.- G. 1550-1559.
82. Noble M.D., Liddle R.A. Neurohormonal control of exocrine pancreatic secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.*- 2005.-21,№5.- P. 531-537.
83. Owyang C., Logsdon C.D. New insight into neurohormonal regulation of pancreatic secretion // *Gastroenterology*.- 2004. - 127,№3.- P. 957-969.

84. Page A.J., Slattery J.A., Mielte C. et al. Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2007.-292.- G. 1376-1384.
85. Pears A.G.E., Polak J.M. Immunocytochemical localization of substance P in mammalian intestine // *Histochemistry.*-1975.-41.-P. 373-375.
86. **Polak J.M.**, Bloom S.R. Пептидергическая иннервация желудочно-кишечного тракта // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы.*-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 31-53.
87. Radke R., Krammer H.-J. Enteric nervous system. Similarities and differences in the gastrointestinal tract, gallbladder and pancreas // *Neurogastroenterologia.*-1996.-2.- P. 93-105.
88. Rengman S., Westerom B., Ahren B., **Pierzynowski S.** Arterial gastroduodenal infusion of cholecystokinin-33 stimulates the exocrine pancreatic enzyme release via an enteropancreatic reflex, without affecting the endocrine insulin secretion in pigs // *Pancreas.*-2009.-38.-P. 213-218.
89. Sabbatini M.E. Natriuretic peptides as regulatory mediators of secretory activity in the digestive system // *Regulatory Peptides.*-2009.-154,№13.-P. 5-15.
90. Sakata I., Yamazaki M., Inoue K., Hayashi Y., Kangawa K., Sakai T. Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion // *Neurosci. Lett.*-2003.-342.- P. 183-186.
91. Schaffalitzky O.B. de Muckadell, Fahrenkrug J. Современные представления о высвобождении секретина у человека // *Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы.*-Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981.- С. 180-183.
92. Schmid S.W., Modlin I.M., Tang L.H. et al. Telenzepine-sensitive muscarinic receptors on rat pancreatic acinar cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-1998.-274.- G. 734-741.
93. Schmidt W.E., Creutzfeldt W. Pancreastatin – a novel regulatory peptide? // *Acta Oncol.*-1991.-30,№4.- P. 441-449.
94. Schonfeld von J., Muller M.K. The islet-acinar axis of the pancreas: is there a role for glucagon or a glucagon-like peptide? // *Experientia.*-1994.-50,№5.- P. 442-446.
95. Singer M.V. Latency of pancreatic fluid secretory response to intestinal stimulants in the dog // *J. Physiol. (Lond.).*-1983.-339.-P. 75-85.
96. Singer M.V. Neurohormonal control of pancreatic enzyme secretion in animals // *Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease / VLW Go (ed.).*-NY: Raven, 1993.-P. 425-448.
97. Singer M.V., Niebel W., Jansen J.B.M.J. et al. Pancreatic secretory response to intravenous caerulein and intraduodenal tryptophan: Studies before and after stepwise removal of the extrinsic nerves of the pancreas in dogs // *Gastroenterology.*- 1989.-96.- P. 925-934.
98. Singer M.V., Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin // *Cell. Biol. Int.*-2009.-33,№1.-P. 1-9.
99. Singer M.V., Solomon T.E., Wood J., Grossman M.I. Latency of pancreatic enzyme response to intraduodenal stimulation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-1980.-238.-G. 23-29.
100. Склярів О.Я., Косий Є.Р., Склярів Є.Я. Фізіологічні та клінічні основи гастроентерології.-Львів, 1997.-348 с.
101. Solomon T.E. Control of exocrine pancreatic secretion // *Physiology of the Gastrointestinal Tract / L.R. Johnson (ed.).*-NY: Raven, 1994.- P. 1499-1529.
102. Teyssen S., Niebergall E., Chari S.T., Singer M.V. Comparison of two dose-response techniques to study the pancreatic secretory response to intraduodenal tryptophan in the absence and in the presence of the M1-receptor antagonist telenzepine // *Pancreas.*-1995.-10.-P. 368-373.
103. Varga G., Papp M., Vizi E.S. Cholinergic and adrenergic control of enzyme secretion in isolated rat pancreas // *Dig. Dis. Sci.*-1990.-35,№4.- P. 501-507.
104. Viard E., Zheng Z., Wan S. et al. Vagally mediated, nonparacrine effects of cholecystokinin-8s on rat pancreatic exocrine secretion // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2007.-293,№2.- G. 493-500.
105. Wan S., Coleman F.H., Travagli R.A. Cholecystokinin-8s excites identified rat pancreatic-projecting vagal motoneurons // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2007.-293,№2.- G. 484-492.
106. Wang Y., Prpic V., Green G.M., Reeve J.R. Jr., Liddle R.A. Luminal CCK-releasing factor stimulates CCK release from human intestinal endocrine and STCI cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*-2002.-282,№1.- G. 16-22.
107. Williams J.A. Regulation of acinar cell function in the pancreas // *Curr. Opin. Gastroenterol.*-2010.-26.- P. 478-483.
108. **Zabielki R.** Luminal CCK and its neuronal action on exocrine pancreatic secretion // *J. Physiol. Pharmacol.*- 2003.-54.-Suppl. 4.- P. 81-94.
109. Zhu J.X., Zhu X.Y., Owyang C., Li Y. Intestinal serotonin acts as a paracrine substance to mediate vagal signal transmission evoked by luminal factors in the rat // *J. Physiol.*-2001.-530.-P. 431-442.

Дата поступлення: 07.11. 2013 р.