

Травлення – сукупність фізичних, хімічних і фізіологічних процесів, які забезпечують переробку і перетворення харчових продуктів в прості хімічні сполуки, здатні засвоюватися клітинами організму. Ці процеси йдуть у певній послідовності у всіх відділах травного тракту (порожнині рота, глотці, стравоході, шлунку, тонкій і товстій кишках) за участю печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, що забезпечується регуляторними механізмами різного рівня.

Функції травної системи

- **секреторна** – утворення і виділення залозистими клітинами травних соків (слина, шлунковий, підшлунковий і кишковий соки, жовч), які містять ферменти і інші речовини, що забезпечують розщеплення харчових речовин;
- **моторно-евакуаторна або рухова** – здійснюється м'язами травного тракту, забезпечує зміну агрегатного стану їжі (подрібнення, перемішування) і її просування;
- **всмоктувальна** – транспорт кінцевих продуктів травлення, води, солей і вітамінів через слизову оболонку з порожнини травного тракту у внутрішнє середовище організму (міжклітинну рідину, кров, лімфу);
- **екскреторна** – виділення з травними секретами природних метаболітів, солей важких металів, лікарських речовин або їх метаболітів;
- **інкреторна** – виділення ендокринними клітинами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози гормонів, які стимулюють або гальмують функції органів травлення, а також впливають на інші системи організму;

- *захисна (бактерицидна, бактеріостатична, дезінтоксикаційна)* – здійснюється завдяки бар'єрним системам шлунково-кишкового тракту і рефлекторним механізмам;
- *рецепторна (аналізаторна)* – подразнення хемо- і механорецепторів, які оцінюють склад і характер харчових продуктів і хімусу, може включатися не лише в рефлекторні реакції, які впливають на функції органів травлення, але і входити в рефлекторні дуги багатьох вісцеральних і соматичних рефлексів;
- *гемопоетична* – утворення гемаміна (продукт залозистих клітин слизової оболонки шлунка), який стимулює всмоктування ціанкобаламіна, необхідного для дозрівання еритроцитів. Слизова оболонка шлунка, тонкого кишечника і печінки депонує ферритин, який бере участь у синтезі гемоглобіну.

Типи травлення

```
graph TD; A[Типи травлення] --> B[Власне травлення]; A --> C[Симбіонтне травлення]; A --> D[Аутокаталітичне травлення]; B --> E[Позаклітинне (порожнинне)]; B --> F[Внутрішньоклітинне]; B --> G[Мембранне (контактне, пристінкове)];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a light blue box labeled 'Типи травлення'. A horizontal line below it branches into three yellow boxes: 'Власне травлення', 'Симбіонтне травлення', and 'Аутокаталітичне травлення'. From 'Власне травлення', a horizontal line branches into three pink boxes: 'Позаклітинне (порожнинне)', 'Внутрішньоклітинне', and 'Мембранне (контактне, пристінкове)'.

Власне травлення

Симбіонтне травлення

Аутокаталітичне травлення

Позаклітинне (порожнинне)

Внутрішньоклітинне

Мембранне (контактне, пристінкове)

ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ТИПІВ ТРАВЛЕННЯ

- **Власний:** організм використовує власні ферменти для асиміляції їжі. Ділиться на *позаклітинне (порожнинне), внутрішньоклітинне і мембранне (контактне, пристінне) травлення.*
- **Симбіонтний:** беруть участь бактерії і найпростіші, ферменти яких організм хазяїна використовує при недостатності або відсутності власних. Приклад: травлення у жуйних тварин, бактерії і найпростіші розщеплюють пережовані поживні речовини.
- **Аутокаталітичний:** за допомогою ферментів, які входять в склад харчових продуктів (клітини рослин, материнське молоко). Приклад: молоко матері ссавців містить ферменти, необхідні для його подальшого зсичужування в кишечнику малюків.

Особливості основних типів травлення

Внутрішньоклітинне. Еволюційно та філогенетично найстаріше: лізосомальні ферменти гідролізують харчові речовини, які попадають в клітини за допомогою транспортних мембранних механізмів (фагоцитоза та піноцитоза). Обмежене розмірами об'єкту, швидкістю ендоцитозу, у ссавців має допоміжне значення (розщеплення дрібних пептидів). Характерне для одноклітинних і деяких багатоклітинних організмів, які знаходяться на нижчих стадіях еволюційного розвитку (губки, кишковопорожнинні, гідри, медузи, голкошкірі).

Позаклітинне. 1) *Порожнинне* – гідролітична дія ферментів, розчинених в секретах, відбувається в порожнинах травного тракту (ротова, шлункова, просвіт тонкої та товстої кишок), секреторні клітини травних залоз знаходяться на відстані від них. Просторова організація дії ферментів в розчині обмежена законами теплового руху. Створює умови для початкових етапів перетравлення великих харчових полімерів.

2) Мембранне - здійснюється ферментами, фіксованими на апікальній мембрані ентероцитів, є основним механізмом гідролізу дрібних молекул. Посилюється за наявності *глікокаліксу* в щітковій облямівці плазматичної мембрани ентероцитів. Глікокалікс адсорбує ферменти, що виділяються ентероцитами слизової оболонки і ферменти порожнини кишки, куди вони виділяються травними залозами (в основному підшлунковою залозою). Ферменти глікокалікса (лужна фосфатаза, лейцинамінопептидаза, аденозинтрифосфатаза, дисахаридаза, α -глюкозидаза, β -галактозидаза, інвертаза, лактаза, мальтаза, ізомальтаза, естераза і інші) здійснюють проміжні стадії гідролізу харчових речовин.

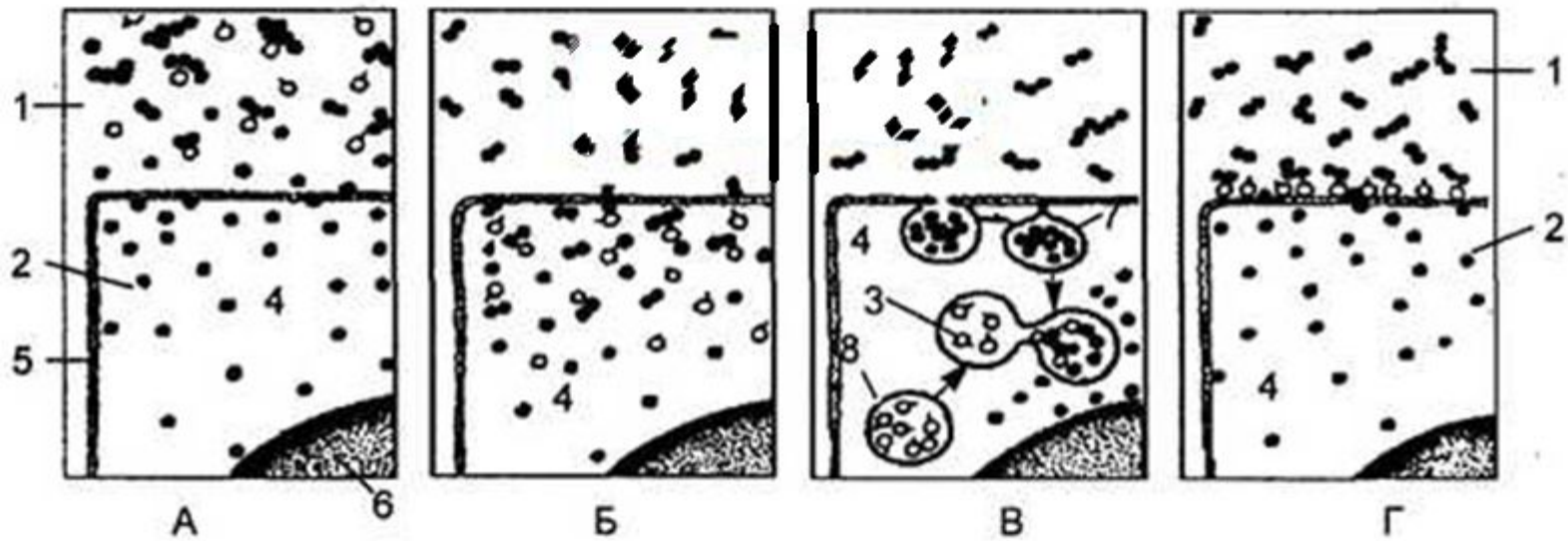


Рис. Схема позаклітинного (А), внутрішньоклітинного (Б) і мембранного (В) гідролізів харчових речовин.

1 — позаклітинне середовище; 2 — субстрат для перетравлення та продукти його гідролізу; 3 — ферменти; 4 — внутрішньоклітинне середовище; 5 — мембрана ентероцита; 6 — ядро; 7 — внутрішньоклітинна травна вакуоль; 8 — мезосома.

А — позаклітинне (дистантне) травлення: полімери та олігомери харчових речовин під дією ферментів травних соків в порожнині кишки гідролізуються до мономерів, які через мембрану ентероцита транспортуються в його цитоплазму. **Б — внутрішньоклітинне травлення:** олігомери харчових речовин проходять крізь мембрану та під дією ферментів цитоплазми гідролізуються до мономерів. **В — внутрішньоклітинне травлення (вакуольне), пов'язане з ендоцитозом:** у мембрані ентероцита утворюється випинання, яке заповнюється субстратом, що перетравлюється, та перетворюється на вакуоль. Вакуоль зливається з мезосомою, заповненою ферментами, які розщеплюють субстрат до кінцевих продуктів гідролізу, що потрапляють через мембрану вакуолі в цитоплазму ентероцита. **Г — мембранне травлення:** адсорбовані на зовнішній поверхні мембрани ентероцита ферменти розщеплюють олігомери харчових речовин до мономерів, які потім надходять в цитоплазму клітини.

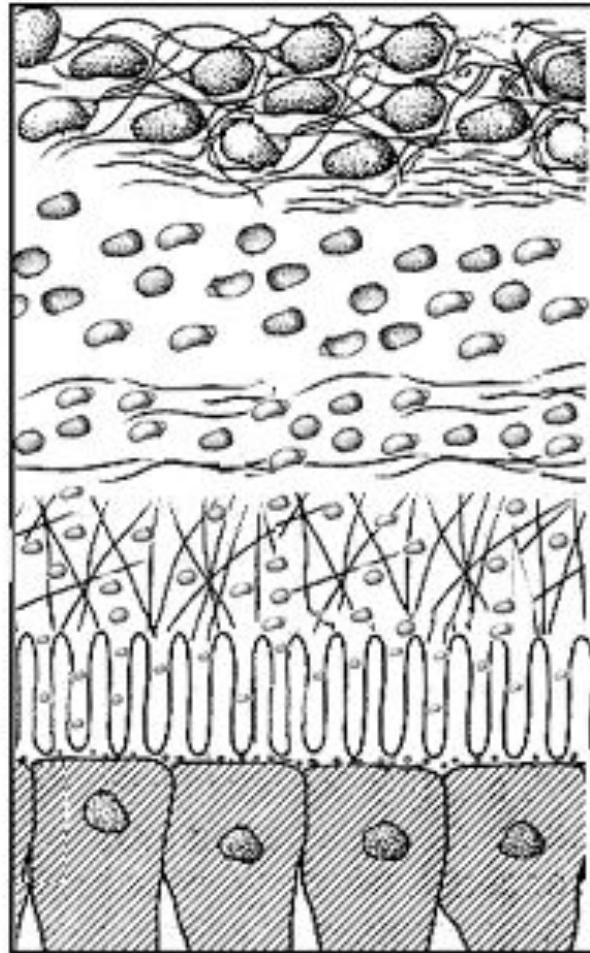
Ферменти щільної
фази хімуса

Ферменти рідкої
фази хімуса

Ферменти слизової

Ферменти
глікокалікса

Ферменти
мікроворсинок і
апикальної мембрани
ентероцитів



Порожнинне
травлення

Мембранне
травлення

Рис. Локалізація процесів порожнинного і мембранного травлення тонкої кишки та ферментів, які їх здійснюють.

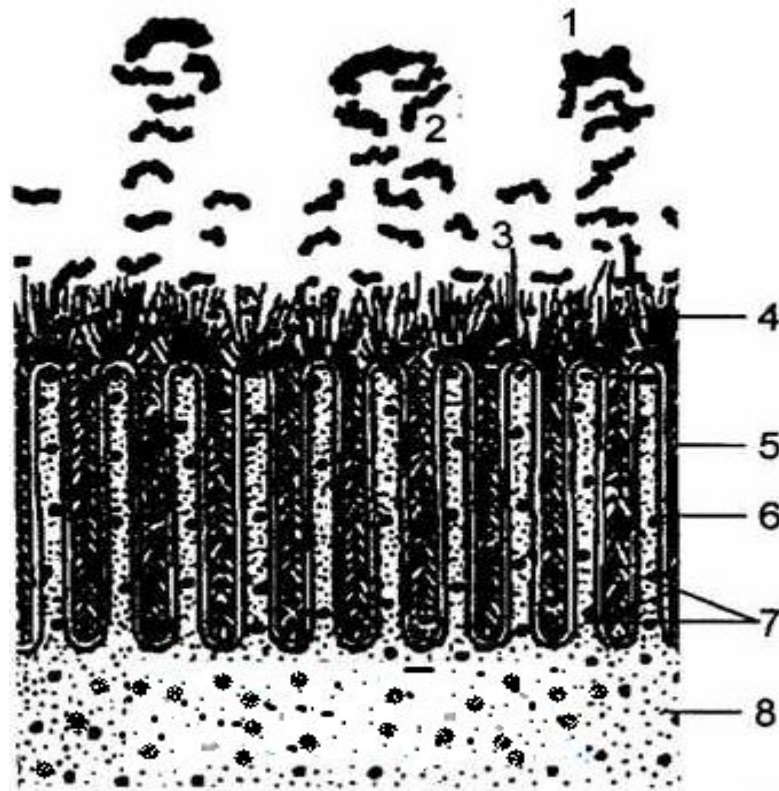


Рис. Схema деполімеризації часточок харчових речовин на поверхні мікроворсинок ентероцита, апікальному та латеральному глікокаліксі.
1—3 — субстрати, що перетравлюється в порожнині кишки; 4 — апікальний глікокалікс; 5 — латеральний глікокалікс; 6 — мембрана мікроворсинки; 7 — мікроворсинки ентероцита. Великі часточки харчових речовин в порожнині кишки під дією ферментів травних соків розщеплюються до олігомерів (1—3). Їх гідроліз на поверхні мікроворсинок та ниток глікокаліксу (4—6) завершується .

Травні залози і секреція

Секреція – це складний процес, під час якого секреторна клітина отримує з крові необхідні речовини, синтезує з них секреторний продукт і разом з водою і електролітами виділяє його в порожнину секреторних протоків травного тракту.

Для секреторних клітин характерні:

- ▣ **власне секреція:** виділення продуктів анаболізму – секреторного продукта;
- ▣ **екскреція:** окремий випадок секреції – виділення продуктів власного метаболізму;
- ▣ **рекреція** : виділення клітинами поглиненого з крові і практично незміненого продукту;
- ▣ **інкреція:** попадання продуктів клітини в кров.

Секреторний цикл - процеси, які послідовно повторюються в секреторних клітинах. Може бути виміряний в одиницях часу, його тривалість в різних клітинах неоднакова і коливається від кількох годин до декількох діб.

Типи секреції за циклами: *безперервна (конститутивна) і перервна (регульована) секреція.*

Етапи секреторного процесу:

- 1) надходження в клітину попередників секрету, субстратів окислення і окислювачів;
- 2) експресія генів і синтез компонентів секрету;
- 3) не везикулярне і везикулярне виведення секрету з клітин.

5 фаз секреторного циклу підшлункової залози за Н.К.

Пермяковим і співавт. (1971):

- 1) надходження в клітини вихідних речовин;
- 2) синтез первинного продукту;
- 3) транспорт і дозрівання секрету;
- 4) накопичення;
- 5) виведення з клітин.

- **I фаза секреторного циклу– надходження первинних речовин**

- **Основні механізми проникнення речовин через плазматичну мембрану: дифузія, пасивний та активний транспорт, ендоцитоз.**

Транспорт води: за осмотичним градієнтом через гідрофільні ділянки мембрани або аквапоринові канали (нирки, слинні залози, печінка).

Іонів: через канали (пасивно), помпи, обмінники.

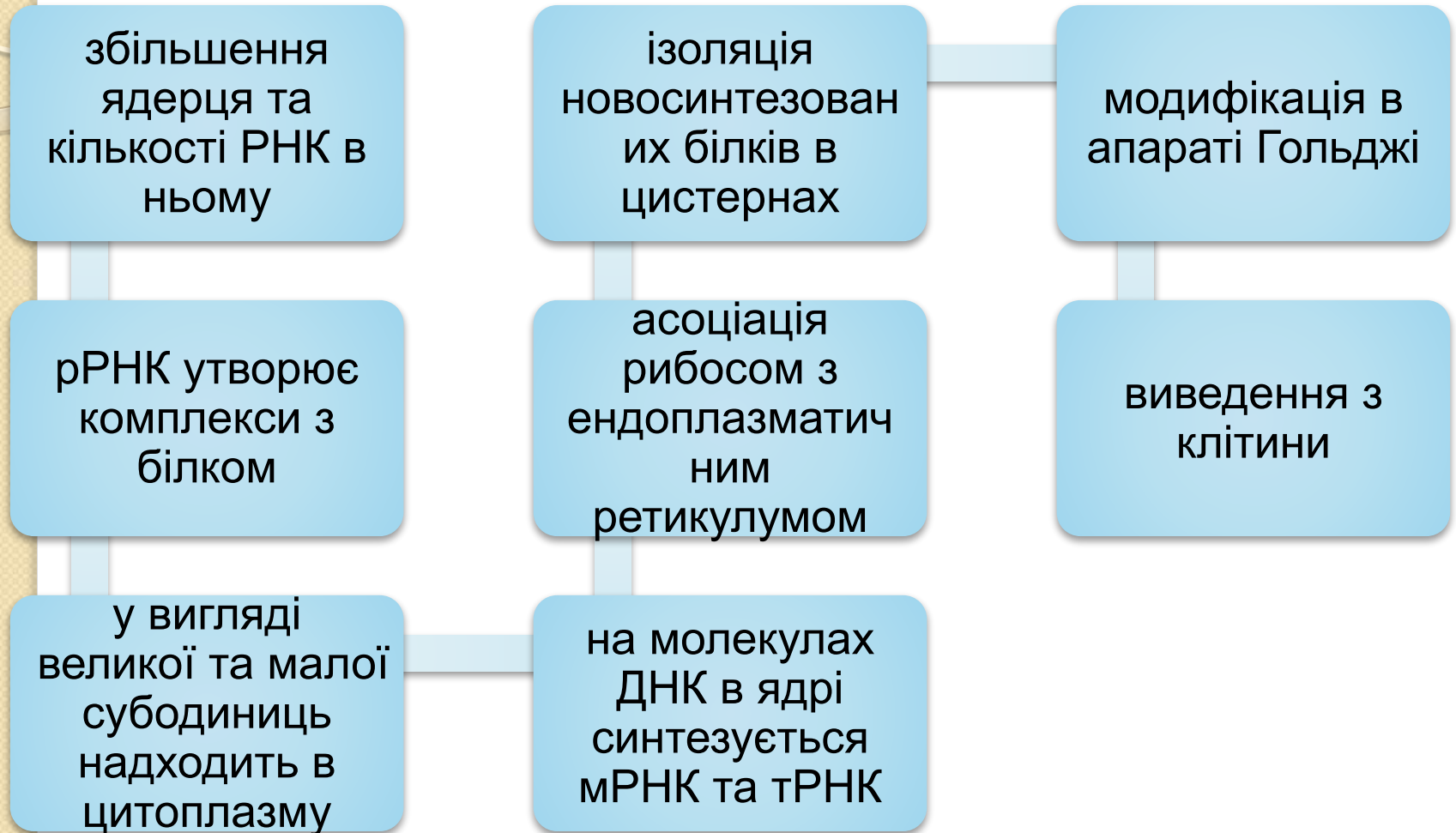
Глюкоза та моноцукри: за допомогою симпорту з іонами натрію та натрій-незалежно.

Амінокислоти: транспортерами натрій-залежно та незалежно.

Жирні кислоти: дифузія.

Ендоцитоз: неспецифічний рідкофазний (речовини та значні об'єми води) та рецепторний (характеризується вибірковістю речовин).

● 2 фаза секреторного циклу – синтез



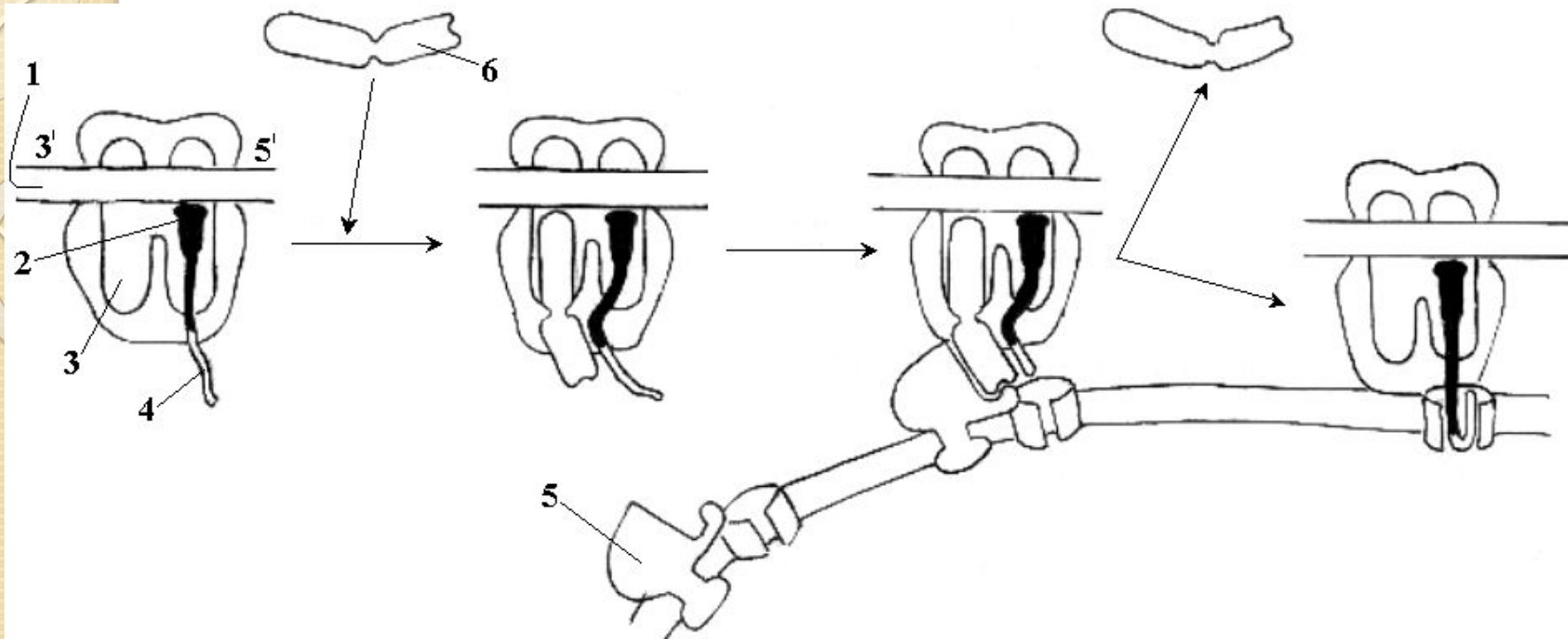


Рис. Механізм спрямування поліпептиду в ендоплазматичний ретикулум: 1 – мРНК; 2 – тРНК; 3 – вільна А-ділянка рибосоми; 4 – сигнальний пептид новосинтезованого білка; 5 – рецептор **SRP** в мембрані шороховатого ЕР; 6 – частка, яка розпізнає сигнал (**SRP**).

● 3 фаза – I) транспорт секреторних продуктів

Сигнальна гіпотеза транспорту синтезованих секреторних білків.



3 фаза секреторного циклу – 2) дозрівання секрету

Модифікація поліпептидів секрету в ендоплазматичному ретикулумі і в апараті Гольджі секреторні продукти проходять через апарат Гольджі від цис- до транс-сітки різні види ковалентної модифікації (укорочення бокових ланцюгових олігосахаридів, фосфорилування, ацилювання, протеолітичне розщеплення).

Апарат Гольджі виконує функцію транспорту, дозрівання, сортування і упаковки білкового секрету.

5 фаза секреторного процесу - виведення (екструзія) секрету з клітин

Сегрегаційна теорія

молекули секрету ізольовані від цитоплазми і знаходяться в секреторних мембранних везикулах – секреторних гранулах

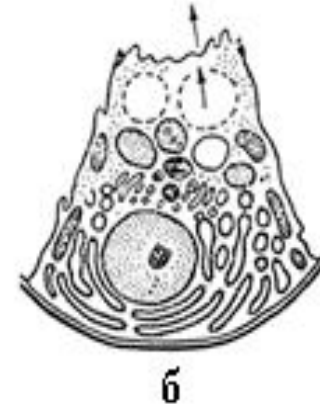
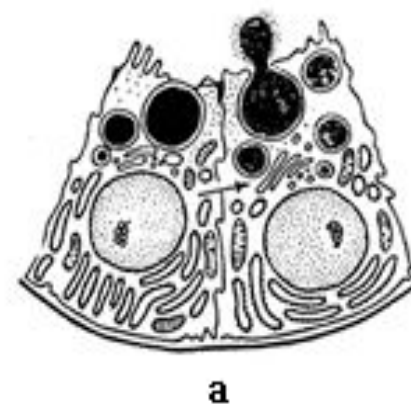
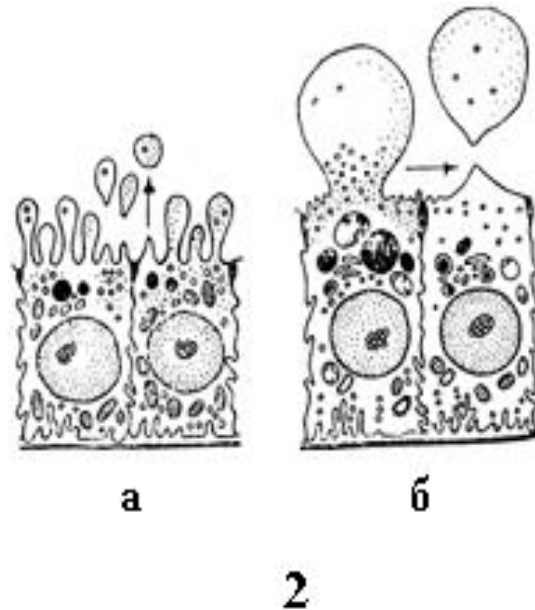
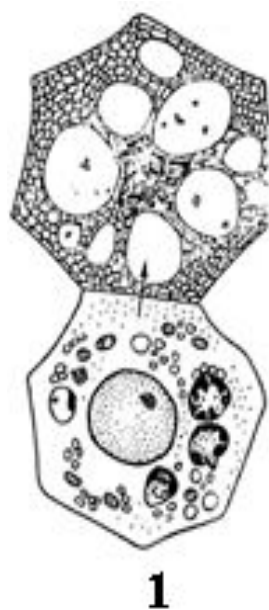
після відбрунькування від транс-сітки апарату Гольджі, гублять клатринову кайму, їх вміст сильно концентрується (завдяки закисненню середовища в порожнині пухірця за рахунок роботи АТФ-азної протонної помпи в його мембрані)

надходження сигналу

виведення секрету

Секреторні клітини за типом виділення секрету:

- ❖ **голокринові** (клітини епітелію шлунка), які характеризуються тим, що вся клітина перетворюється в секрет в результаті їх дегенерації;
- ❖ **апокринові** – клітини проток слинних залоз людини в ембріогенезі, які виділяють секрет з частиною протоплазми;
- ❖ **мерокринові** – клітини більшості залоз травної системи, виділення секрету у них не супроводжується руйнуванням клітини або відривом деякої її частини, а здійснюється при злитті ліпопротеїнової оболонки секреторної гранули з клітинною мембраною (екзоцитоз) або шляхом дифузії секрету через мембрану



3

Рис. Типи виділення секрету травними клітинами: 1 – голокриновий; 2 – мікро- і макроапокриновий тип (а,б); 3 – мерокриновий, виділення секрету з утворенням екзоцитозних пухірців (а), та виділення секрету через плазматичну мембрану шляхом дифузії (б).

Речовини, які поступають в клітину, використовуються як вихідний матеріал для секреторного продукту і для забезпечення обміну речовин в самій клітині разом із секреторним продуктом із клітини виділяються:

- вода;
- розчинені в воді неорганічні речовини;
- метаболіти (екскрети);
- рекрети.

Травні клітини рекретують різні травні ферменти з крові, куди вони виділились шляхом інкреції. Секреторну здатність мають всі травні залози з певними особливостями виділення тих чи інших речовин

Секретовані речовини виводяться з клітини за **конститутивним та регульованим механізми** (молекули зберігаються у секреторних пухирцях, які не взаємодіють з плазматичною мембраною і не вивільняють вміст, поки відсутній позаклітинний сигнал).

Регульована секреція відбувається лише в секреторних клітинах, а **конститутивний механізм секреції** існує в усіх клітинах і постійно доставляє молекули до плазматичної мембрани.

Регульована секреція відбувається вибірково та забезпечує надходження до апікального та базолатерального доменів плазматичної мембрани різні набори молекул, що секретуються.

5 етапів регульованого екзоцитозу:

- 1) **спряження стимул-секреція** – це послідовність процесів, що викликаються дією стимула на секреторну клітину. Стимули, що викликають секрецію в слинних залозах – нервові імпульси або медіатори парасимпатичної та симпатичної нервової системи;
- 2) **транспорт секреторних гранул** до району екзоцитоза (згідно механо-хімічної концепції екзоцитозу, в ацинарних клітинах до апікальної мембрани забезпечується тубуліновими мікротрубочками та актиновими мікрофіламентами (Глібов Р.М., 1987));
- 3) **зчеплення секреторних гранул з зовнішньою поверхнею плазматичної мембрани** (здійснюється з комплементарними поверхнями мембрани, які називають центрами зчеплення);
- 4) **злипання та злиття секреторних гранул з плазмалемою та виведення їх вмісту;**
- 5) **припинення збудження та реполяризація мембран.**

Захисні механізми травного тракту

Органи травного тракту виконують захисну функцію завдяки центральним рефлекторним механізмам і місцевим імунним системам.

ЗАХИСНІ РЕФЛЕКТОРНІ РЕАКЦІЇ ТРАВНОГО ТРАКТУ

- 1) зригування;
- 2) нудота;
- 3) блювота.

Зригування – *самовільне виділення в порожнину рота газу з шлунка або стравоходу, іноді разом з незначним вмістом шлунка.*

В нормі в шлунку завжди присутній газ, який попадає в нього під час їжі і утворюється в результаті травлення таких продуктів як свіжий хліб, капуста, горох, квасоля. При збільшенні поглинання газу або його утворенні, в шлунку збільшується тиск, який приводить до розтягнення м'язів. При рефлекторному скороченні м'язів шлунково-стравохідний сфінктер розслаблюється і з'являється зригування.

Нудота – неприємне, суб'єктивне відчуття, формується в ЦНС при значному підвищенні збудження нейронів ретикулярної формації, викликане подразненням рецепторів ШКТ токсинами або метаболітами внутрішнього середовища, або еферентними імпульсами, які поступають з вищих відділів ЦНС (корковий відділ зорового, слухового, нюхового і вестибуляторного аналізаторів). Виникає перед блювотою, супроводжується змінами дихання, салівацією, появою ковтальних рухів, посиленням потовиділення і звуженням шкірних судин.

Форми нудоти:

1) мозкова;

2) **рефлекторна** виникає під час механічного або токсичного подразнення кореня язика, тильної стінки глотки, шлунка, кишки, печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози. Аферентні імпульси по волокнам блукаючого нерва, менше – діафрагмального, досягають стовбура мозку і звідти передаються на нейрони ретикулярної формації;

3) **токсична** виникає під впливом екзо- і ендогенних речовин на периферичні, центральні рецептори і структури головного мозку. Виникає вона при передозуванні фармакологічних препаратів (анестетики, цитостатики, еуфілін), а також при захворюваннях, які супроводжуються накопиченням в організмі токсичних речовин (при печінковій і нирковій недостатності);

4) **обмінна.**

При патології органів травної системи нудота буває рефлекторного і токсичного походження. Нудота супроводжує різні захворювання, а саме, гастрити, виразкову хворобу, рак шлунка, харчові інтоксикації, а також холецистити і панкреатити.

Блювота – це захисна складнокоординована системна рефлекторна реакція. Вона виникає при збудженні центру блювоти, локалізованого в дорсальному відділі латеральної і ретикулярної формації довгастого мозку і викликається подразненням рецепторів ШКТ, токсичними метаболітами внутрішнього середовища або речовинами, введеними ззовні, а також подразненням рецепторів вестибулярного апарату. Може бути обумовлена нюховими, зоровими, смаковими подразниками, які викликають відчуття відрази, а також подразненням нейронів центру блювоти при підвищенні внутрішньочерепного тиску.

В акті блювоти бере участь **хеморецепторна триггерна зона (ХТЗ)**, яка розміщена на дні четвертого шлуночка. ХТЗ активується гуморальними речовинами і не збуджується при електричній стимуляції центру блювоти. Блювотний рефлекс блокується при хірургічному видаленні ХТЗ або центру блювоти.

Аферентні впливи. На блювотний рефлекс впливають вищі відділи стовбуру мозку і кора. Окремі запахи, смакові відчуття, зорові образи збуджують *кортико-бульбарні нейрони, які стимулюють роботу центра.* Блювоту можуть викликати *аферентні сигнали*, які поступають *з глотки, серця, очеревини, судин брижі, жовчовивідних шляхів.* *Імпульси від рецепторів органів травлення поступають в центр блювоти по сенсорним волокнам блукаючого і язикоглоткового нервів.*

Центральна нервова регуляція блювотного рефлексу включає багаточисленні нейрони і медіатори: дофамін, гістамін, ацетилхолін, серотонін, γ -аміномасляну кислоту, субстанцію Р, опіати, що використовуються при фармакологічній корекції зняття блювоти.

Ефекторні впливи по доцентровим волокнам в складі блукаючого і черевного нервів передаються до кишечника, шлунка, стравоходу, а також по моторним нервам – до м'язів стінки очеревини і діафрагми.

Під час блювоти дихання стає рідким і більш глибоким, піднімається під'язикова кістка і гортань, що сприяє відкриттю верхнього сфінктера стравоходу, опусканню надгортанника, підйому м'якого піднебіння і закриттю хоан. Діафрагма і зовнішні косі м'язи живота скорочуються, тиск в грудній і черевній порожнинах підвищується, розслабляються нижній і верхній сфінктери стравоходу, скорочується пілорус, що сприяє виходу вмісту шлунка через стравохід і ротову порожнину назовні.

Акту блювоти *передує* виникнення *нудоти і антиперистальтики*. Антиперистальтика в кишечнику фізіологічно обумовлена надмірними подразненнями або розтягненням стінки шлунково-кишкового тракту і може виникати задовго до появи блювоти.

Антиперистальтичні рухи виникають в дистальних відділах травного тракту, поширюються із швидкістю 2-3 см/с і можуть вертати вміст кишечника в шлунок за 5-6 хвилин.

Блювотний рефлекс супроводжується гіперсалівацією, що пов'язано з близьким розташуванням центру блювоти і ядер язикоглоткового і лицьового нервів. Виникає тахікардія, пригнічується секреція шлункового соку, в зв'язку з близьким розташуванням ХТЗ до ділянок мозку, стимулюється акт дефекації.

НЕСПЕЦИФІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ

З харчовими речовинами в травну систему попадають різноманітні шкідливі речовини (токсини, канцерогени, солі важких металів і ін.) і мікроорганізми, які можуть провокувати виникнення патологічного процесу. Попереджують вплив цих факторів **неспецифічні і специфічні захисні механізми** органів травної системи.

Неспецифічні захисні механізми:

- ❖ **СОЛЯНА КИСЛОТА**, що виробляється парієтальними клітинами шлунка. В кислому середовищі більшість бактерій гине, а кількість життєздатних знаходиться нижче рівня, викликаючого інфекційне захворювання;
- ❖ ферменти секретів травних залоз – **лізоцим і лактоферин**. **Лізоцим** проявляє бактеріологічну дію, виділяється залозами антрального відділу слизової оболонки шлунка та **Брунеровими залозами і клітинами Панета** тонкого кишечника. **Лактоферин** проявляє бактеріостатичний вплив на певні грампозитивні і грамнегативні бактерії;

- ❖ **нормальна рухова і секреторна активність тонкого кишечника.** Постійна секреція рідини в криптах ворсинок вимиває бактерії в порожнину кишечника, звідки вони видаляються завдяки перистальтиці. Слиз на поверхні ворсинок, може містити антитіла і інші антибактеріальні речовини;
- ❖ **кишковий епітелій** синтезує секреторний компонент, що локалізується на апікальній і латеральній поверхнях мембрани клітин і діє як рецептор при транспорті SIgA і SIgM. Але деякі мікроорганізми можуть пенетрувати епітелій і проникати у власний слой пейєрових бляшок і регіональні лімфовузли;
- ❖ **нормальна мікрофлора тонкого і товстого кишечника** попереджує проникнення патологічних мікроорганізмів, конкурує з ними за вживані речовини і місце на поверхні слизової оболонки, виділяє токсичні для них метаболіти і підтримує низький окислювально-відновний потенціал, виділяючи бактеріоцини (коліцини, речовини на зразок антибіотиків, які синтезують *E. coli*). Порушення балансу між представниками нормальної флори кишечника при лікуванні, наприклад, антибіотиками полегшує рост умовно патогенних мікроорганізмів і приводить до діареї.

Захисні механізми ентероцита: ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, в яких частина харчових речовин піддається метаболічним перетворенням і детоксикації за участю цитохрому Р450.

В міжклітинному просторі епітелія і у власній пластинці слизової оболонки тонкого кишечника є імунокомпетентні клітини, які реагують на бактеріальні і вірусні тіла і на хімічний склад хімусу. Лімфоцити слизової оболонки проявляють фагоцитарну активність: поглинають хіломікрони і, таким чином, здійснюють постійний контроль за хімічним складом їжі в групових лімфатичних фолікулах і на рівні звичайного епітелію.

Механічна або пасивна система захисної системи ШКТ:

- ❖ **обмеження проникності слизової оболонки** для водорозчинних молекул, молекулярна маса яких знаходиться в межах 300-500 мм і непроникненість для полімерів;
- ❖ **імунна система**, представлена груповими лімфатичними фолікулами тонкого кишечника і лімфоїдною тканиною червоподібного відростка;
- ❖ **глікокалікс** – забезпечує ефективне відсортування дрібних молекул від великих і зниження цим потоку антигенів і токсичних продуктів;
- ❖ **система внутрішньоклітинних пептидаз**, як механізм захисту від фізіологічно активних пептидів;
- ❖ **система зірчатих ретикулоендотеліоцитів печінки**, які поглинають токсичні речовини і профодять їх детоксикацію.

СПЕЦИФІЧНІ ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ

Специфічні імунні механізми забезпечуються

імунокомпетентною “лімфоїдною тканиною”:

- **інтраепітеліальні Т і В-лімфоцити**, які локалізуються базально між епітеліальними клітинами слизової оболонки (від 10 до 39 на 100 епітеліальних клітин);
- **лімфоцити власного шару тонкого кишечника**, в основному, **В-лімфоцити** (500-11000/мм²);
- **специфічні скупчення лімфоїдних клітин** в слизовій оболонці тонкого кишечника (пейєрові бляшки), які складаються з **В-лімфоцитів** (50 - 70%) і **Т-лімфоцитів** (11 - 40%). Антигени пейєрових бляшок акцептують антигени з просвіту кишечника активуються В-лімфоцити мігрують у власний шар кишечника і інші ділянки синтез IgA;
- **солітарні лімфоїдні фолікули** слизової оболонки (складаються з **Т -, В – клітин і макрофагів**): синтез і виділення імуноглобулінів – Ig A, Ig G, Ig E, Ig M.

Вплив імуноглобулінів:

- антивірусний;
- антитоксичний;
- протимікробний;
- місцевий імунітет;
- антипаразитарний.

Первинна імунна нейтралізація антигенів відбувається в пристінковому шарі в процесі порожнинного гідролізу і на апікальній мембрані ентероцитів.

Основний імунологічний захист слизової оболонки шлунка і тонкої кишки забезпечує **секреторний імуноглобулін А (SIgA)** (димер, складається із секреторного компоненту і j-ланцюга – дисульфіду, який приєднується до секреторного компоненту кінцевим цистеїном).

SlgA складається з підкласів $SlgA_1$ (25-30%), $SlgA_2$ (60-70%), $SlgA$ – мономер (5%). В шлунковому соці химерний імуноглобулін А складає біля 95% і є основним імунологічним компонентом.

$SlgA_1$ в більшій мірі пов'язаний зі слизом, а $SlgA_2$ діє в порожнині кишечника (в слизовій оболонці органів травного тракту складає біля 70%). $SlgA$ підвищує бактеріостатичний ефект лактоферина і антимікробну активність пероксидази. $SlgA$ стійкий до дії протеаз, що обумовлює його значення при русі хімусу в дистальному напрямку по травному каналу.

Секреторний імуноглобулін М ($SlgM$) знаходиться в молозиві, слині, вмісті 12-палої кишки, калі. Нестійкий, швидко інактивується в просвіті кишки і виконує локальну захисну роль.

Секреторні $SlgA$ і $SlgM$ виділяються в просвіт шляхом екзоцитозу.

Імуноглобулін G попадає в склад секрету травних залоз з крові і незначна його частина секретується епітеліальними клітинами. Швидко розщеплюється і тому його роль, як і роль Ig D і Ig E потребує подальшого вивчення.

Недиференційовані лімфоцити, розташовані у власному шарі або пейєрових бляшках **продукують секреторні антитіла Ig A і Ig M**. Стимульовані інородним антигеном, В і Т-лімфоцити попадають в грудний лімфатичний проток, кровоносне русло і вертаються в кишечник, де накопичуються у власному шарі.

Активовані лімфоцити продукують специфічні антитіла (Ig A і Ig M), які декретуються на поверхню слизової оболонки через 4-8 днів після стимуляції лімфоцитів.

Специфічні антитіла утворюють комплекси з антигенами, нейтралізують токсини, попереджують контакт вірусу з клітинами хазяїна, створюють умови для швидкого виведення мікроорганізмів з травного тракту завдяки їх аглютинації і бактеріостазу.

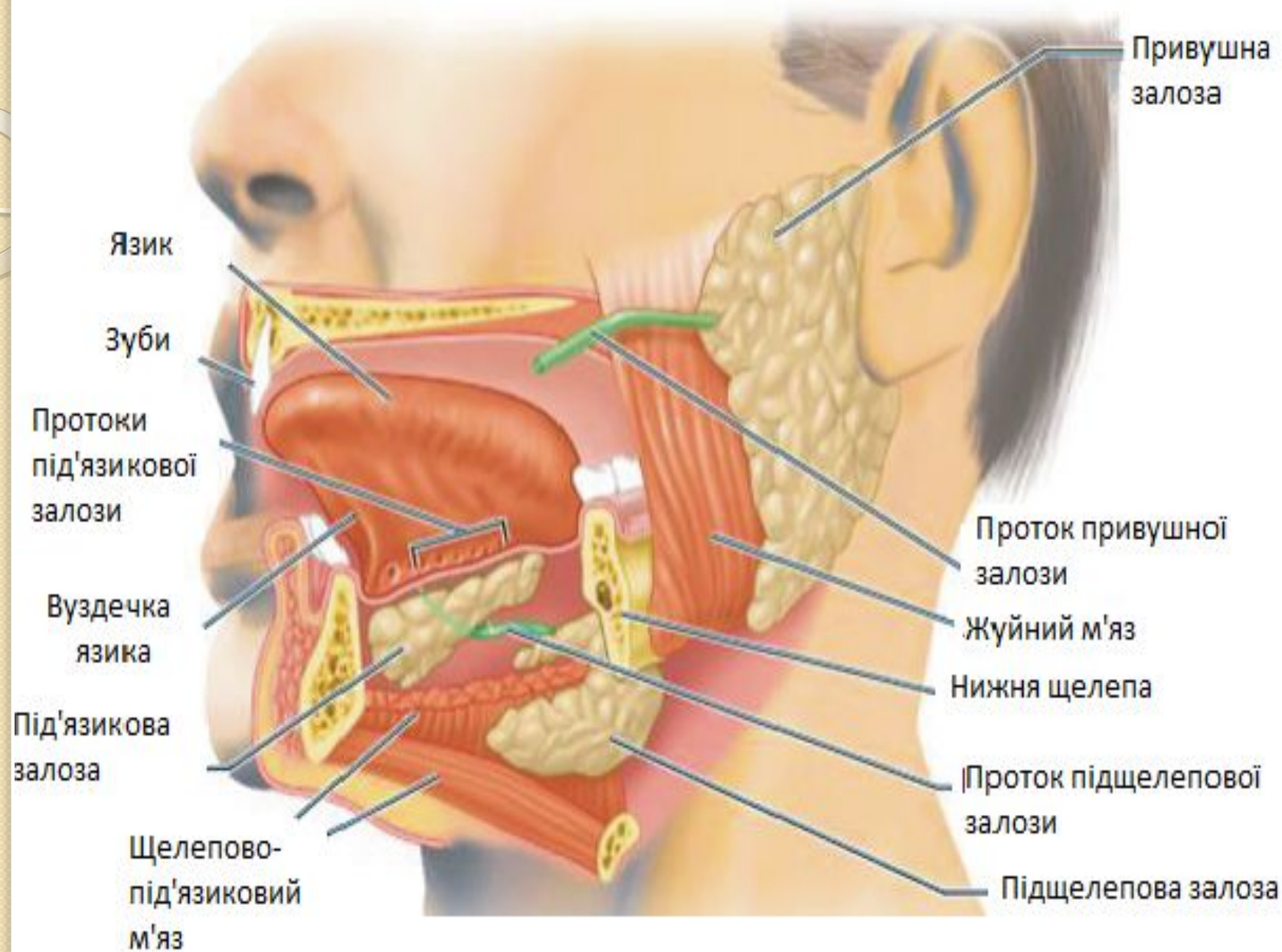
*Т-лімфоцити руйнують клітини, мембрани яких уражені вірусом. У хворих з дефектом Т-клітин часто розвивається стійка діарея, викликана інфікуванням кишечника вірусами або грибами *Monilia*.*

Імунна система організму, кишечні гідролітичні ферменти і система тканинної детоксикації

(апарат окислювального гідроксилування і лізосомальну систему печінки і нирок) беруть участь у нейтралізації харчових антигенів і токсичних компонентів їжі, які попали у внутрішнє середовище.

Зниження рівня порожнинного гідролізу часто супроводжується збільшенням всмоктування в кров фрагментів білкових молекул, які мають антигенні властивості. *В ранньому постнатальному періоді зниження порожнинного гідролізу призводить до збереження в активному стані імуноглобулінів материнського молока, які при всмоктуванні в кров забезпечують формування у дитини пасивного імунітету.*

ТРАВЛЕННЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ



Ротова порожнина, глотка і стравохід - функціональний комплекс, який забезпечує первинну обробку їжі.

Цей комплекс забезпечує:

- подрібнення їжі;
- змочування її слиною;
- визначення смакових та запахових особливостей;
- класифікація їжі на “прийнятну” та “неприйнятну”;
- захищає від отруйних та неякісних речовин, мікроорганізмів та вірусів;
- забезпечує утворення харчової грудки і початкові ферментативні процеси;
- регулює функцію наступних відділів ШКТ і травних залоз через інформони та рецептори.

СКЛАД І ВЛАСТИВОСТІ СЛИНИ

Слина – сукупний зовнішньо-секреторний продукт привушних, підщелепних, під'язикових великих слинних залоз і численних дрібних.

Головна функція: змочування їжі для полегшення жування та ковтання та часткова деградація полімерів їжі.

Кінцева осмолярність слини – $\frac{2}{3}$ осмолярності плазми крові.

Внесок окремих залоз людини в загальний обсяг слини: підщелепові – 71%; привушні – 25%; під'язикові – 4%.

Слина містить близько 99% води та 1% сухого залишку.

Сухий залишок містить: неорганічні та органічні речовини (>50%). **Неорганічні компоненти:** Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Li^+ , Mg^{2+} . Склад електролітів залежить від швидкості секреції (при підвищенні – підвищується $[\text{Na}^+]$ і $[\text{Cl}^-]$, а $[\text{K}^+]$ – зменшується)

Органічні компоненти: ферменти, вільні амінокислоти, вуглеводи, муцин, креатинін, сечова кислота, сечовина.

В слині привушних та підщелепових залоз виявлені білки: α -, β -, γ -глобуліни, лізоцим та α -амілаза. В слині підщелепових залоз виявлені нейтральний та кислий глікопротеїни.

I-ний секрет ацинусів – ізотонічний плазмі крові, при проходженні по протоках – гіпотонічний (реабсорбція Na^+ , пасивне всмоктування

РЕГУЛЯЦІЯ СЛИНОВИДІЛЕННЯ

Секреторна функція слинних залоз і слиновиділення регулюються рефлексорно. Розрізняють безумовно- і условнорефлексорні впливи на слиновиділення.

Безумовно-рефлексорні впливи: починаються внаслідок подразнення рецепторів ротової порожнини харчовими і нехарчовими речовинами. При слабкому подразненні рецепторів ротової порожнини слиновиділення починається через 20–30, а при сильному — через 1–3 с. Цей час називають *латентним періодом слиновиділення*.

Від рецепторів ротової порожнини імпульси передаються в ЦНС аферентними волокнами V, VII, IX і X парю черепномозкових нервів. Викликають секрецію слини центри слиновиділення довгастого мозку. Сюди надходять сигнали з ротової порожнини (смакові), носа (запахи) і вищих відділів головного мозку (уявлення про їжу). Електричне подразнення центру слиновиділення супроводжується інтенсивним виділенням слини.

До слинних залоз імпульси передаються *парасимпатичними і симпатичними* нервовими волокнами.

Парасимпатична іннервація привушних слинних залоз здійснюється волокнами **вушно-височного нерва**, а підщелепної і під'язичних— барабанною струною (гілка лицьового нерва). **Подразнення парасимпатичних** нервових волокон супроводжується **інтенсивною секрецією** великої кількості рідкої слини з низьким вмістом білка.

Тривале подразнення парасимпатичних волокон веде до **виснаження слинних залоз**: у слині зменшується вміст органічних речовин, у секреторних клітках зменшується кількість секреторних гранул. **Перерізка**

парасимпатичних волокон тимчасово збільшує секрецію слини (паралітична секреція), досягає максимуму на 7–8 день, через 5–6 тижнів припиняється, а сама залоза зменшується в розмірах.

Симпатична іннервація слинних залоз здійснюється **волокнами**, що відходять від **верхніх шийних симпатичних гангліїв**.

Подразнення цих волокон **підсилює** формування в клітинах секреторних гранул і **секрецію** невеликої кількості в'язкої слини підщелепними і під'язичними залозами. Отже, **парасимпатичні волокна – секреторні**, а **симпатичні — трофічні**.

Слиновиділення у відповідь на перебування в ротовій порожнині їжі **є безумовно-рефлекторним**, а ротова порожнина — **основне рецептивне поле**. Вживання їжі збільшує слиновиділення. Чим менше води містить їжа, тим більше слиновиділення.

У слині, що виділяється у відповідь на харчові подразники, міститься в 4 рази більше органічних речовин, чим у слині, що виділяється при попаданні в рот неїстівних речовин. Посилене слиновиділення викликають кислоти і гіркоти. Збільшується слиновиділення при жуванні. Більше слини виділяється на тій стороні рота, де відбувається жування. Під час страху, у стані стресу кількість слини зменшується. Під час сну і при наркозі слиновиділення майже припиняється. Зменшується слиновиділення при виконанні фізичної і розумової роботи, не збільшується при усному мовленні.

Умовно-рефлекторне слиновиділення викликають вид і запах їжі, а також звуки, пов'язані з годівлею. Умовно-рефлекторне слиновиділення у відповідь на зорове, слухове, нюхове й інші подразнення виникає тільки тоді, коли вони попередньо збігалися з вживанням їжі.

У людини виникає слиновиділення при думках про їжу.

У собаки, кішки, вівці й інших тварин подразнення периферичних і центральних терморецепторів приводить до виділення рідкої слини, що грає також роль у терморегуляції.

Деякі фармакологічні речовини впливають на слинні залози в зв'язку з механізмом передачі нервових імпульсів з парасимпатичних і симпатичних нервових закінчень на секреторні клітки. Наприклад, пілокарпін, прозерин і інші речовини стимулюють слиновиділення, а атропін гальмує його.

МЕХАНІЧНІ ПРОЦЕСИ: ЖУВАННЯ І КОВТАННЯ

Жування — це процес механічної обробки їжі, що полягає в її подрібненні і перемішуванні зі слиною. Полегшує подальшу хімічну обробку їжу. Жування сприяє оцінці смакових якостей їжі і стимуляції секреції слини і шлункового соку, а також ковтанню і переварюванню вуглеводів.

Жування регулюється нервовим центром довгастого мозку (центр жування). Після подразнення в порожнині рота тактильних, температурних і смакових рецепторів імпульси передаються аферентними волокнами трійчатого нерва в центр жування. У процесі жування координується діяльність жувальних м'язів, язика, щік, твердого піднебіння і дна рота завдяки руховим ядрам трійчатого і під'язикового нервів.

У людини і більшості тварин верхня щелепа нерухома, тому жування здійснюється рухами нижньої щелепи зверху вниз і знизу нагору, попереду назад і в сторони за допомогою жувальних м'язів. *Регуляція рухів нижньої щелепи здійснюється при участі пропріорецепторів жувальних м'язів.* М'язи язика і щік забезпечують утримання їжі між жувальними поверхнями.

У жуванні їжі беруть участь щелепи, зуби, жувальні м'язи, язик, щоки, дно ротової порожнини і тверде піднебіння. У противагу силі тяжіння щелепи звичайно зімкнуті. При зіткненні часток їжі з піднебінням і зубами виникає рефлексорний жувальний рух, при якому їжа переміщається з однієї сторони на іншу, а також уперед та назад.

Жування відбувається мимоволі, однак включає і довільні компоненти. Регуляція здійснюється на різних рівнях ЦНС, у тому числі і на рівні кори великих півкуль.

Тверду їжу людина подрібнює жуванням до часток діаметром у кілька міліметрів. Для максимального подрібнювання їжі необхідний повний набір зубів. Відсутність декількох зубів не можна компенсувати більш інтенсивним і тривалим жуванням. *Подрібнення їжі при жуванні не є абсолютно необхідним для її переварювання й всмоктування, але значно полегшує ці процеси.* Дискутується питання, наскільки корисно ретельне пережовування їжі. Вважають, що тільки у людей ковтання погано пережованої їжі негативно виявляється на її засвоєнні і сприяє розвиткові захворювань шлунково-кишкового тракту.

У результаті жування формується **харчова грудка**, що потім проковтується.

Ковтання — складний рефлекторний акт, у процесі якого їжа переходить з ротової порожнини в стравохід, а потім — у шлунок. При цьому їжа проштовхується через три відділи — ротову порожнину, глотку і стравохід.

Акт ковтання включає три фази: ротову (довільну), глоткову

Рис. Фази ковтання у людини:

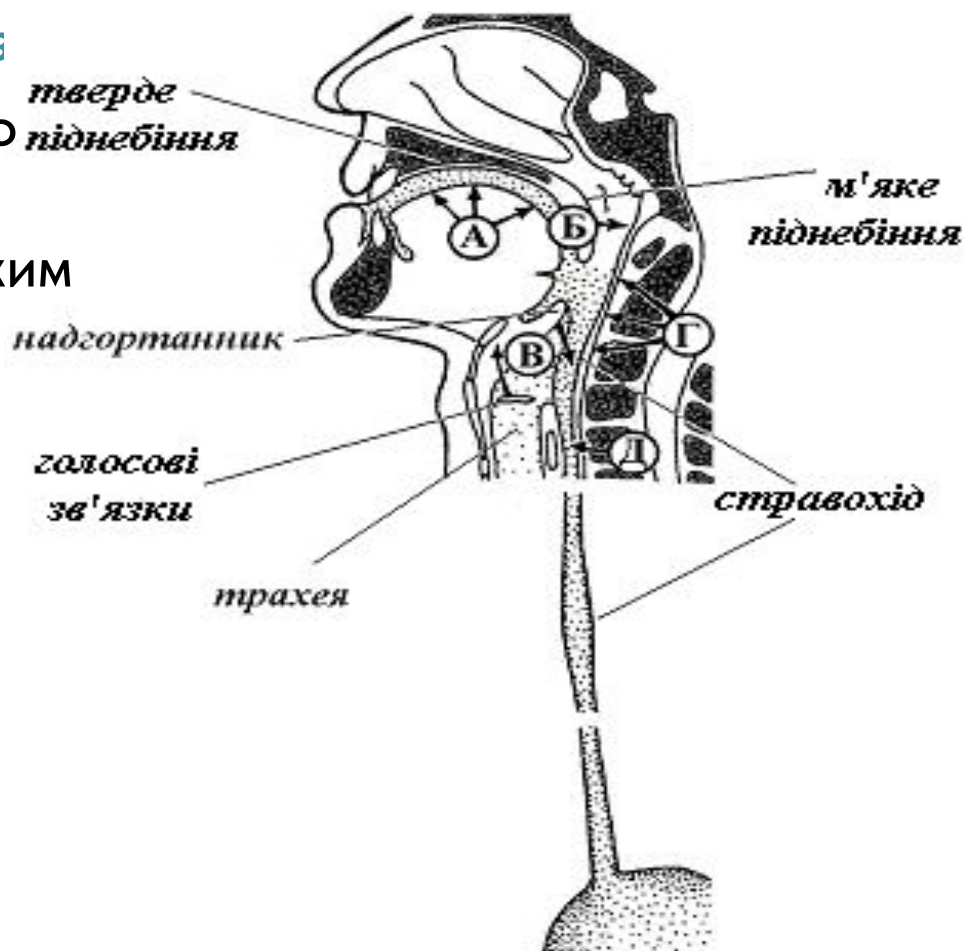
А — язик притискається до твердого піднебіння;

Б — носоглотка перекривається м'яким піднебінням;

В — гортань піднімається і надгортанник перекриває вхід у трахею;

Г — м'язи глотки починають скорочуватися;

Д — рефлекторно відкривається верхній сфінктер стравоходу.



У глоткову фазу: харчова грудка на корені язика подразнює чутливі нервові закінчення трійничних, верхніх і нижніх гортанних і язикоглоткових нервів аферентні імпульси передаються в центр ковтання (дно IV шлуночка довгастого мозку), що має зв'язок з центром дихання спостерігається затримка дихання центр ковтання зв'язаний з центром регуляції серцевої діяльності підвищення ЧСС під час ковтання.

Еферентні імпульси від центра ковтання волокнами під'язикових, трійничних, язикоглоткових і блукаючих нервів проводяться до м'язів ротової порожнини, глотки, гортані і стравоходу. Після надходження **аферентних імпульсів** у центр ковтання, сам процес ковтання здійснюється мимоволі шляхом виникнення послідовних рефлексів. *Щоб запобігти попаданню їжі в носоглотку, рефлекторно скорочуються м'язи, що піднімають м'яке піднебіння. Щоб запобігти попаданню їжі в трахею, скорочуються м'язи, що зміщують під'язичні кістки і піднімають гортань.*

Стравохідна фаза: потрапивши в стравохід, харчову грудку проходить в шлунок, що складає стравохідну фазу ковтання і є основною функцією стравоходу.

Верхній сфінктер (фарінгоезофагальний) стравоходу володіє високою тоничною напругою і запобігає попаданню в стравохід повітря під час дихання. *Нижній сфінктер (гастроезофагальний)* стравоходу перешкоджає закиданню в стравохід вмісту шлунка.

Верхня частина стравоходу, що складається з поперечносмугастої мускулатури, *інервується соматичними нервовими волокнами*, а *гладенькі м'язи нижнього відділу* — вегетативними. *Регуляція рухової діяльності стравоходу здійснюється еферентними волокнами блукаючих і симпатичного нервів*. Певну роль відіграють і *інтрамуральні нервові плевти*. Стравохід має сильно розвинену чутливу іннервацію. *Чутливі нервові закінчення розташовуються на всьому його протязі і у всіх шарах*.

Перистальтика стравоходу

Рухи стравоходу взаємопов'язані з рухами ковтального апарату і викликаються рефлексорно при кожному ковтальному акті. Після попадання їжі в стравохід його верхній сфінктер скорочується і виникає *первинна перистальтична хвиля*, що поширюється убік шлунка. Встановлено також, що на рівні перетинання з дугою аорти в стравоході виникає *вторинна перистальтична хвиля*, що доходить до нижнього сфінктера. Як по зовнішніх проявах, так і по механізмах вторинна перистальтика ідентична первинній.

У процесі утворення перистальтичної хвилі послідовно скорочуються кільцеві м'язи стравоходу, пересуваючи харчову грудку, що знаходиться в трохи розширеній частині стравоходу убік шлунка. Довжина перистальтичної хвилі складає 2–4 см, а швидкість поширення — 2–4 см/с.

Швидкість поширення перистальтичної хвилі залежить від консистенції харчової грудки і положення тіла.

При вертикальному положенні тіла вода доходить до шлунка за 1 с, слизиста маса — 5 с, тверді частки— 9–10 с. Під час поширення перистальтичної хвилі збільшується тиск і у відділі стравоходу він досягає 30–120 мм рт.ст.

Перед тим як перистальтична хвиля досягає нижнього сфінктера, він розслаблюється і їжа надходить у шлунок. Вторинна перистальтична хвиля може викликатися залишком харчової грудки в нижній третині стравоходу. **Після надходження їжі в шлунок нижній сфінктер закривається.** Завдяки перистальтиці стравоходу їжа може надходити в шлунок, навіть якщо він розташований вище рівня голови. У вертикальному положенні просуванню їжі по стравоходу допомагає сила тяжіння.

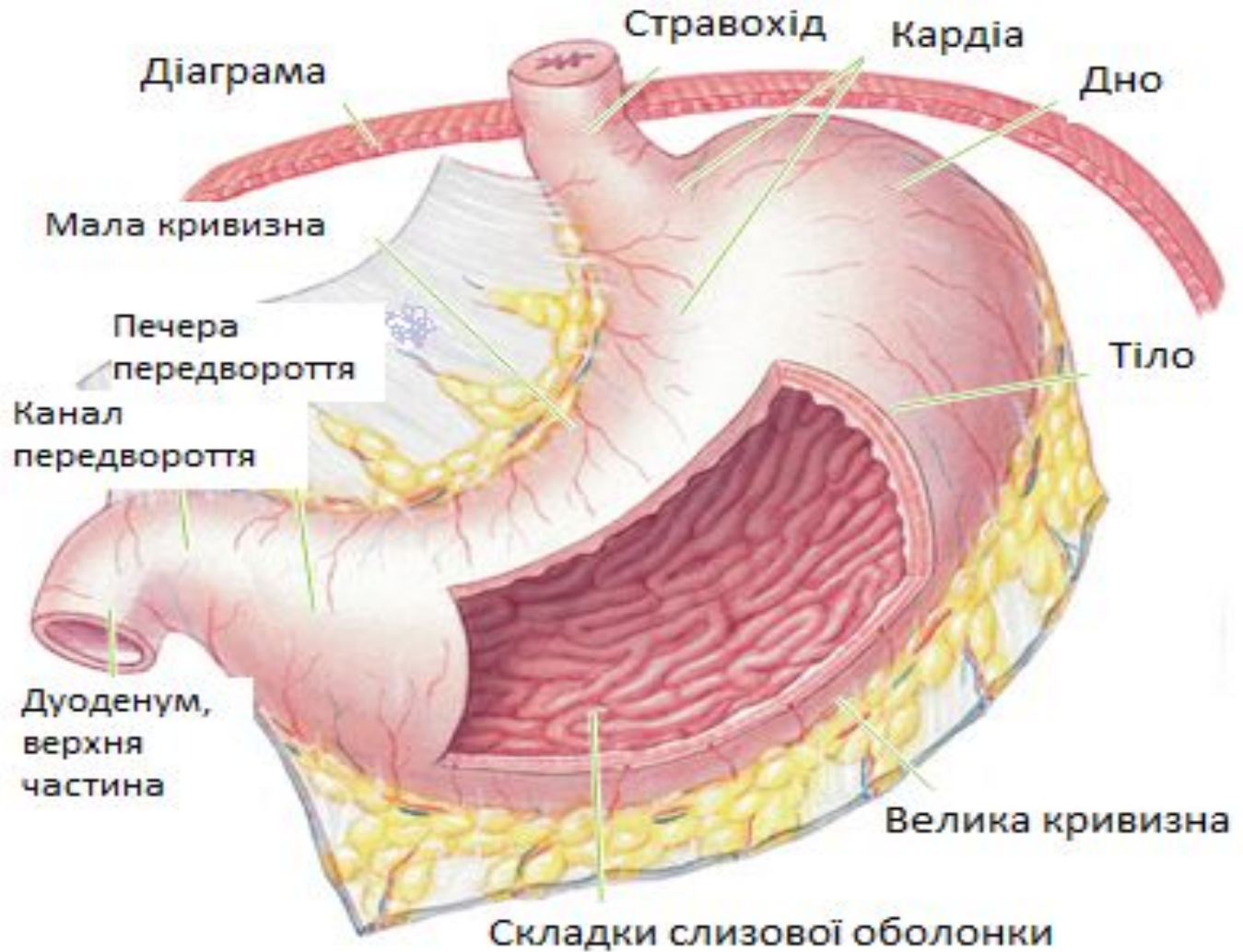
ПОРУШЕННЯ НОРМАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СТРАВОХОДУ


При **ахалазії** (спазм кардіального відділу стравоходу і розширення його відділів, розташованих вище) порушується координація перистальтики і нижній сфінктер не відкривається в достатньому ступені. У результаті цього їжа затримується в стравоході і він розтягується. Причиною цього розладу служать **дегенеративні зміни в аурбаховому плетиві**. Нижній сфінктер стравоходу може не повністю закриватися, унаслідок чого вміст шлунка закидається в стравохід, викликаючи ушкодження його слизової. Гострі за грудинні болі викликають безладні інтенсивні скорочення стравоходу (третинні скорочення).

Скорочення м'язів стравоходу пов'язані зі збудженням холінергічних нейронів. Їх розслаблення не обумовлене ні холінергічним, ні адренергічним механізмом. Припускають, що в розслабленні м'язів стравоходу роль медіатора може відігравати або дофамін, або якийсь пептид, або АТФ. Перерізка обох блукаючих нервів супроводжується частковим паралічем рухів стравоходу. Через 9–24 години у кішок відновлюються рухи середньої і нижньої частини стравоходу, але верхня частина залишається паралізованою. Припускають, що руху нижньої частини стравоходу відновлюються за рахунок інтрамуральних нервових плетив.

Ковтання — складний рефлексорний акт, що носить ланцюговий характер. Якщо корінь язика і глотку змазати кокаїном, чим ліквідується чутливість слизової, ковтання не буде здійснюватися. Воно неможливо і після денервації глотки. *Другу фазу ковтання не можна запустити, якщо в ротовій порожнині відсутня їжа чи слина.* У цьому можна легко переконатися, якщо зробити кілька послідовних ковтальних рухів: перший рух здійснюється легко, а наступні не вдається здійснити.

ТРАВЛЕННЯ В ШЛУНКУ






Шлунок – це відділ травної системи, в якому накопичується проковтнута їжа. Вона змішана зі слиною і в'язким слизом залоз стравоходу. Під дією шлункового соку їжа піддається хімічній обробці та механічному подрібненню, в результаті чого їжа перетворюється на хімус, який спочатку поступає з шлунку в дванадцятипалу кишку, а потім в кишечник для подальшого перетравлення і всмоктування.

ФУНКЦІЇ ШЛУНКУ:

▣ **Депонування їжі:** в проксимальному відділі шлунка відсутній ритм збудження і перистальтики. В залежності від наповнення шлунка в ньому підтримується певний тонус. Зберігання їжі, що попадає в шлунок – основне призначення проксимального відділу шлунка. Ще до попадання харчової грудки з стравоходу в шлунок тиск в ньому падає – явище *рецептивної релаксації або рецептивного розслаблення*. Об'єм їжі в шлунку впливає на рецептори розтягнення тонус м'язів шлунка змінюється об'єм збільшується без підвищення тиску (*адаптивне розслаблення*). Цей механізм контролюється гальмівними нехолінергічними, неадренергічними волокнами блукаючого нерва і гормонами, наприклад холецистокініном.

- **Секреторна функція:** виділення соку шлунковими залозами. Сік містить іони і макромолекули, забезпечує хімічну обробку їжі. **Кардіальний відділ** містить трубчаті залози з багаточисленними звитими розгалуженнями. **Дно і тіло** шлунка містять **парієтальні (обкладові, парієтальні гландулоцити) клітини**, які виділяють *хлористоводневу кислоту*; **головні (головні гландулоцити, зимогенні) клітини**, які виділяють *пепсиноген I і II*; **додаткові (мукоцити, аргентофінні) клітини**, які виділяють *мукоїдний секрет (слиз)*. В **пілоричному відділі** знаходяться залози, які виділяють, в основному, *слиз*, і **G-клітини**, які виділяють в кров гормон *гастрин*.

- ▣ **Рухова функція:** перемішування їжі з шлунковим соком і її просування в дванадцятипалу кишку. **В тілі шлунка знаходяться міогенні пейсмейкери:** генерують повільні хвилі (трьохфазні циклічні потенціали), які починаються на великій кривизні і поширюються на антральний відділ (поширюються з частотою 3 за хв), забезпечують перемішування їжі в шлунку.
- ▣ **Всмоктування:** в кров всмоктуються незначна кількість речовин, що надійшли з їжею. У першу чергу всмоктуються речовини, розчинні в спирті та алкоголь.
- ▣ **Екскреторна :** виділення в порожнину шлунка разом зі шлунковим соком метаболітів (сечовина, сечова кислота, креатин, креатинін) і речовин, що надходять в організм ззовні (фармакологічні препарати, йод, солі важких металів).

- 
- **Інкреторна:** утворення біологічно активних речовин (гормонів): **гастрину, гістаміну, соматостатину, мотиліну** й інших речовин, що беруть участь у регуляції шлункової секреції, моторики шлунка й інших травних залоз.
 - **Захисна функція:** шлунковий сік має бактерицидні властивості, серед яких ведуче значення має **соляна кислота**. Бактерицидність шлункового соку забезпечують також **лізоцим (мурамідаза)** і продукти розпаду лейкоцитів. Шлунок захищає кишечник від потрапляння в нього великих часток і недоброякісної їжі.

СКЛАД І ВЛАСТИВОСТІ ШЛУНКОВОГО СОКУ

Шлунковий сік — продукт зовнішньо секреторної і екскреторної діяльності залоз шлунка. Загальна кількість шлункового соку складає 1,5-2,5 л у добу. Це безбарвна прозора рідина без запаху з питомою масою 1,002-1,007. Колір і властивості соку змінюються в присутності *слини, жовчі, крові, панкреатичного і кишкового соків*. Жовч, панкреатичний і кишковий соки попадають у шлунок завдяки *дуодено-гастральному рефлюксу* (закид вмісту дванадцятипалої кишки в шлунок). Шлунковий сік має **кислу реакцію** за рахунок вмісту в ньому соляної кислоти.

Кількість **води** в соку складає 99,0-99,5%, **твердого залишку** — 0,5-1,0%. **Твердий залишок** складається з **органічних і неорганічних речовин**. **Органічні речовини** — це ферменти і мукоїди (шлунковий слиз).

Кількість соку визначається числом функціонуючих залозистих клітин і їхнім станом. Її враховують при обчисленні **дебіту кислоти і дебіту пепсину**, що виділилися за одиницю часу, при відомій їхній концентрації.

Неорганічні речовини: хлориди, сульфати, фосфати, бікарбонати натрію, калію, кальцію, магнію. **Соляна кислота** майже вся дисоційована і розглядається як “вільна кислота”. Невелика частина соляної кислоти зв'язана з білком і утворює протеїнову сіль соляної кислоти, називається “зв'язаною кислотою”. “Вільна кислота” і “зв'язана кислота” разом утворюють “загальну кислотність” шлункового соку, виражається звичайно в міліеквівалентах або мілімолях.

У шлунковому соку є невелика кількість азот-вмісних речовин небілкової природи (сечовина, сечова і молочна кислоти) і амінокислоти, поліпептиди. Методом хроматографії в шлунковому соку людини і собаки виявлені всі амінокислоти, що входять до складу білків.

При порушенні шлункового травлення в соці з'являється масляна кислота і підвищується вміст молочної. Наприклад, у хворих раком шлунка різко збільшується вміст у шлунковому соку небілкових азотомісних речовин. У таких випадках з діагностичною ціллю проводиться їх спеціальне кількісне і якісне визначення.

Табл. Амінокислотний склад (в мг на 1 г азоту) шлункового соку здорової людини та соку з ізольованого Павловського шлуночку собаки

Амінокислота	Шлунковий сік людини	Шлунковий сік собаки
Лізин	34,8±4,9	37,7±2,0
Гістидин	69,7±15,3	66,0±4,5
Аргінін	21,6±5,1	23,2±4,0
Аспарагінова кислота	61,4±8,4	20,3±4,2
Серин	13,6±3,2	4,2±0,4
Гліцин	19,8±4,2	8,7±2,6
Глютамінова кислота	43,8±8,2	20,2±4,3
Треонін	34,6±6,4	17,3±5,4
Аланін	15,6±2,6	16,3±2,6
Тирозин	26,9±7,9	20,6±2,0
Валін + метіонін	16,7±4,1	17,0±2,9
Фенілаланін	44,9±5,3	51,4±4,7
Лейцин	27,7±6,4	22,0±1,5
Триптофан	20,5±5,4	21,9±3,9

Осмотичний тиск шлункового соку вище, ніж плазми крові. Створення гіпертонічності плазми, незалежно від роду хімічної речовини, що збільшує осмотичний тиск крові, зменшує об'єм секреції і відповідно підвищує концентрацію в соці H⁺ і Cl⁻.

Ферменти шлункового соку. Виявлено щонайменше 8 протеолітичних ферментів. 5 швидко мігруючих пепсиногенів складають **групу I** і виявляються **тільки в області головних і обкладових клітин**. Інші пепсиногени складають **групу II**: розподілені по всьому шлунку, а також присутні в брунерових залозах тонкого кишечнику.

У порожнині шлунка пепсиногени активуються НСІ шляхом відщиплення інгібуючого білкового комплексу. При розвитку секреторного процесу активація пепсиногена відбувається аутокаталітично під впливом пепсину, що утворився раніше. Пепсин діє тільки в кислому середовищі (рН — 1,5-2,0 і 3,3-4,0).

Основними **пепсинами** шлункового соку є:

- пепсин А;
- гастриксин, пепсин З, шлунковий катепсин;
- пепсин В, арапепсин, желатиназа;
- ренін, пепсин Д, хімозин.

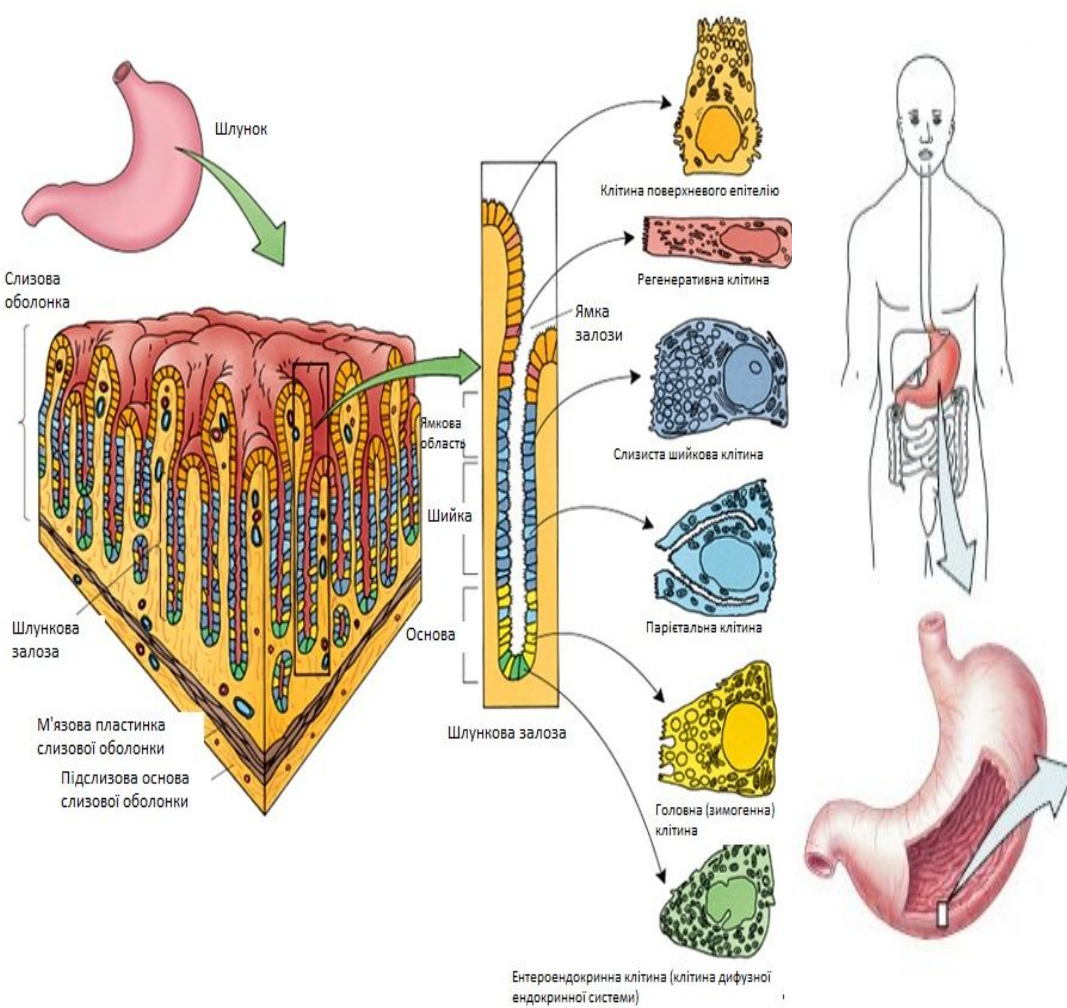
*Шлунковий сік містить і деякі не протеолітичні ферменти. Наприклад, малоактивна **шлункова ліпаза**, що розщеплює жири, які знаходяться в емульгованому стані (жири молока), лізоцим і деякі ін.*

Важливий компонент шлункового соку — **слиз**, що захищає слизову від механічного і хімічного ушкодження.

Основною складовою слизу є глікопротеїн з молекулярною масою 2 млн Да, полімер, складається з білкової основи і численних вуглеводних бічних ланцюгів. Склад його кінцевої вуглеводної послідовності має індивідуальні генетично визначені розходження, що корелюють з імунологічними групами крові системи АВО.

До компонентів шлункового соку відноситься **внутрішній фактор Кастла**, глікопротеїн з молекулярною масою 42 000.

Секретується *обкладовими клітинами*. **Внутрішній фактор і транспортний R-білок необхідні для всмоктування вітаміну В12**. У кислому середовищі шлункового соку вітамін В12 зв'язується переважно з R-білком. У проксимальній частині тонкого кишечника комплекс R-білок і вітамін В12 розщеплюється під впливом ферментів панкреатичного соку. Вітамін, що вивільняється, взаємодіє з внутрішнім фактором і утворюється новий комплекс, що стійкий до протеолізу і не всмоктується в проксимальній частині тонкого кишечника. У порожній кишці цей комплекс взаємодіє зі специфічними рецепторами, після чого вітамін В12 всмоктується в кров ворітної вени. Частина вітаміну В12 депонується в печінці, а частина у виді комплексу з В12-транспортним білком (**транскобаламином II**) циркулює з кров'ю.



Клітини	Секрет	Стимули	Функція
Залозисті клітини	Слиз	Подразнення слизової	Створює бар'єр між слизовою та вмістом шлунка
	Бікарбонат		Нейтралізує соляну кислоту та запобігає пошкодженню епітелія
Парієтальні клітини	Соляна кислота	Ацетилхолін, гастрин, гістамін	Активує пепсиноген, бактеріцидна дія
	Внутрішній фактор		З'єднується з B12 для здійснення всмоктування
Ентерохромафін оподібні клітини	Гістамін	Ацетилхолін, гастрин	Стимулює секрецію соляної кислоти
Головні клітини	Пепсиноген	Ацетилхолін, соляна кислота, секретин	Розщеплення білків
	Шлункова ліпаза		Розщеплення жирів
D-клітини	Соматостатин	Шлункова кислота	Гальмування секреції соляної кислоти
G-клітини	Гастрин	Ацетилхолін, пептиди, амінокислоти	Стимуляція секреції соляної кислоти

Рис. Схематичне зображення шлункових залоз

РЕГУЛЯЦІЯ ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ

Переривчастість або безперервність шлункової секреції залежить від умов харчування, що властиві різним тваринам.

Безперервне соковиділення властиве жуйним і гризунам, у яких шлунок ніколи до кінця не спорожняється. Переривчаста секреція, відсутня в міжтравні періоди і виникає на прийом їжі, характерна для м'ясоїдних, котрі споживають їжу великими порціями через значні проміжки часу. У деяких всеїдних хід секреції залежить від режиму харчування і змісту. При вільному утриманні міжтравні періоди практично зникають. У вольєрних і домашніх умовах секреція збуджується під час прийомів їжі і зовсім відсутня у міжтравні періоди. У собак відсутня базальна, тобто міжтравна, секреція. У людини секреція шлункового соку натще складає 10% тієї кількості, що секретується при максимальній стимуляції.

Шлункова секреція регулюється комплексом ендокринних, паракринних, нейрональних і місцевих механізмів (парасимпатических, симпатичних, метасимпатических рефлекторних дуг).

На секреторний апарат шлунка від різних зон травної системи здійснюється **два типи нервово-гуморальних впливів: пускові і коригуючі. Пускові переводять залози зі стану відносного функціонального спокою в активний стан; коригуючі змінюють рівень поточної діяльності, регулюють її по ряду параметрів.** *В цефалічну фазу здійснюються пускові впливи, в кишкову, в основному, коригуючі.*

Весь процес шлункової секреції умовно можна розділити на три фази, що накладаються одна на одну в часі: **складнорефлекторну (цефалічну), шлункову (нейрогуморальну) і кишкову.** *Кожна з цих фаз має збудливі і гальмівні компоненти, співвідношення між якими дуже динамічне.*

ПЕРША ЦЕФАЛІЧНА (СКЛАДНОРЕФЛЕКТОРНА) ФАЗА ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ

умовнорефлекторний компонент фази: очікування їжі, уявлення про неї, її виду або запаху

безумовнорефлекторний компонент фази: подразнення рецепторів ротової порожнини, глотки, стравоходу при влученні їжі в ротову порожнину, її жуванні і ковтанні

аферентні зорові, слухові і нюхові подразнення у таламусі, гіпоталамусі, лімбічній системі і корі великих півкуль головного мозку

до ядер блукаючих нервів у довгастому мозку

по блукаючих нервах до слизової шлунка, стимулюючи виділення кислоти. При перерізці блукаючих нервів цефалічна фаза зникає

Важливу роль у нейрогенній стимуляції секреторних процесів відіграє **гастрин**. Видалення пілоричного відділу шлунка у собак викликало значне зниження кислотності шлункового соку. **Блукаючий нерв є основним активатором діяльності G-клітин антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки, які продукують гастрин. Однак, у регуляції шлункової секреції бере участь тільки гастрин, що виділяється в антральному відділі; той, що виділяється G-клітками дванадцятипалої кишки, лише підтримує базальний рівень гастрину в сироватці крові.**

Таким чином, ще в той час, коли їжа піддається механічній обробці і зволоженню в ротовій порожнині, включаються функції наступного відділу. При цьому важливу роль виконує один з гастроінтестинальних гормонів — гастрин.

Швидкість секреції в цефалічну фазу складає 40-50% від максимальної. Це було докладно вивчено І.П. Павловим в хронічних експериментах з удаваним годуванням на езофаготомованих собаках (тварини з фістулою стравоходу) і ізольованим шлуночком, викроєним з тіла і дна шлунка.

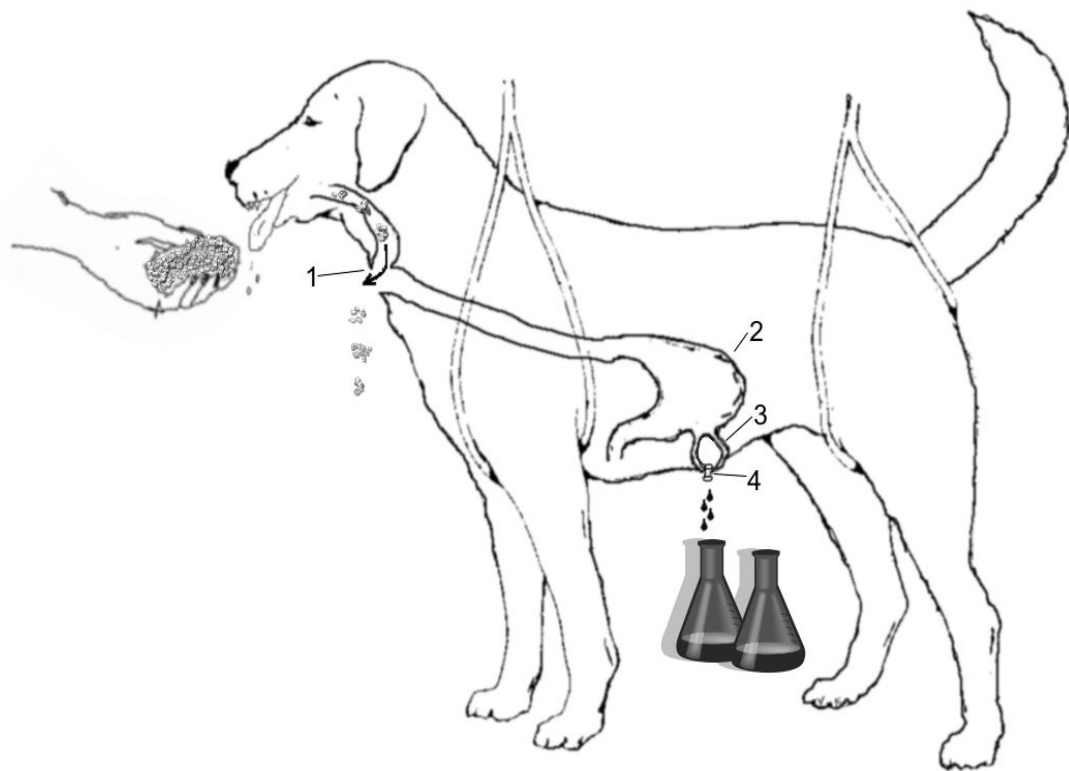


Рис. Дослід, який демонструє вплив центральної нервової системи на секрецію шлункового соку в собаки з фістулами стравоходу та ізольованого шлуночка:

- 1 - фістула стравоходу;
- 2 - шлунок;
- 3 - ізольований гейденгайновський шлуночок;
- 4 - фістула ізольованого шлуночка.

Удаване годування, що викликає збудження блукаючих нервів, здійснює як гальмівний, так і стимулюючий вплив на загально іннервовану кислотопродукуючу слизову оболонку шлунка людини.

У регуляції шлункової секреції беруть участь **латеральний і вентромедіальний гіпоталамус та лімбічна система.**

Пептиди, що беруть участь у регуляції шлункової секреції шляхом впливу на ЦНС:

- **тиротропін-релізінг гормон і гастрин збільшують шлункову секрецію,**
- **бомбезин, кальцитонін, ендогенні опіоїдні пептиди і нейротензин гальмують.**

Усі гальмівні нейропептиди, окрім бомбезина, справляють свій вплив на шлункову секрецію через систему блукаючих нервів (через зменшення тонічної вагальної активності), що приводить до зменшення виділення ацетилхоліну нервовими закінченнями в області секреторних клітин.

Бомбезин при інтрацеребровентрикулярному введенні **збуджує симпато-адреномедулярну систему** і таким шляхом **гальмує шлункову секрецію** через синтез оксиду азоту (*NO*) (Белтран, 1999). Для реалізації цього ефекту необхідне збереження цілісності і інтегративної функції спинного мозку.

Бомбезин є пусковою ланкою в центральному гальмуванні шлункової секреції.

ДРУГА (НЕЙРОГУМОРАЛЬНА) ШЛУНКОВА ФАЗА СЕКРЕЦІЇ

їжа потрапляє в шлунок

завдяки фізичним властивостям їжі (об'єм, консистенція, температура, склад) викликає подразнення механо-, хемо- і терморецепторів в стінках шлунка

рефлекторне виділення шлункового соку

Фактори регуляції шлункової секреції у другу (нейрогуморальну) фазу

гормони: гастрин, серотонін, гістамін, бомбезин, соматостатин, субстанція П, вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), гастроінтестинальний пептид

нервові центри стовбурового відділу мозку і гіпоталамуса, інтрамуральні ганглії

біологічно активні речовини: простагландини, енкефаліни

виділення шлункового соку

ЗАХИСНІ МЕХАНІЗМИ ДЛЯ СЕКРЕТОРНОГО АПАРАТУ ШЛУНКА



ВПЛИВ РОЗТЯГНЕННЯ ШЛУНКУ НА СЕКРЕЦІЮ ШЛУНКОВОГО СОКУ

1. Розтягнення шлунку
(збільшення V)

2. Збудження механорецепторів

3. Блукаючий нерв (АХ)

Посилення виділення гастрину

Посилення секреції кислоти в шлунку

Посилення виділення NO

Пригнічення ECL клітин

Пригнічення виділення гістаміну

Пригнічення секреції кислоти в шлунку

Збудження секреторних клітин шлунку

Гіперсекреція шлункового соку

Зниження рН

Збудження капсаїцин-чутливих аферентних нервових волокон

Участь
капсаїцин-
чутливої
системи у
регуляції
шлункової
секреції

I-ша група: у відповідь на збудження з сенсорних нервових закінчень виділяється кальцитонін-ген зв'язаний пептид (КГЗП)

II-га група: аферентна ланка автономних антисекреторних рефлексів

Зв'язується з КГЗП рецепторами I типу на D-клітинах

Зв'язується з КГЗП рецепторами I типу на G-клітинах

Виділення капсаїцину (алкалоїд, нейротоксин)

Виділення соматостатину

Виділення гастрину

Порушення сенсорних нейронів

Гальмування шлункової секреції

Гальмування шлункової секреції

ШЛУНКОВА ФАЗА ГАЛЬМУВАННЯ

Це гальмування звільнення гастринна при омиванні антральної слизової кислим розчином. **Закислення антральної слизової гальмує звільнення гастринна**, викликане удаваним годуванням, розтягненням антрального відділу та омиванням антральної слизової такими речовинами як екстракт печінки. При рН 3 виділення базального гастринна зменшується на 70%, значне гальмування спостерігається при рН 2, а при рН 1 виділення гастринна цілком припиняється.

Закислення антральної слизової гальмує також дію стимуляторів гастринна, омивання антральної слизової діє як фактор, що усуває гальмування. Кислота у фундальному відділі шлунка стимулює виділення соматостатина, що приводить до зменшення секреції на гистамин і гастрин.

Соматостатин виявлений у тілах нейронів і нервових закінчень у центральній і периферичній нервовій системі, в D-клітинах підшлункової залози, слизової шлунка і кишечнику.

Дія соматостатину:

- ❖ гальмує виділення гормонів гіпофіза;
- ❖ гальмує виділення інсуліну і глюкагона, стимульоване усіма видами їжі;
- ❖ зменшує гіперглікемічний ефект, викликаний введенням бомбезину в шлуночки мозку;
- ❖ зменшує виділення всіх циркулюючих у крові гастроінтестинальних гормонів;
- ❖ при внутрішньовенному введенні гальмує секрецію кислоти і пепсину в шлунку, стимульовану екзогенним і ендогенним гастрином, холіноміметиками і порушенням блукаючих нервів. Гістамін-стимульовану шлункову секрецію гальмує менше. Аналогічне гальмування спостерігається після ваготомії;
- ❖ суттєво гальмує базальне, стимульоване їжею і лугами виділення гастрина.

Шлунковий соматостатин – паракринний гальмівний регулятор секреції кислоти в шлунку. Виділяється в присутності кислоти у фундальному відділі шлунка, у результаті чого секреція у відповідь на гістамін і гастрин зменшується. *Виділення соматостатину в шлунку регулюється активністю холінергічних нейронів* (які гальмують виділення соматостатина і секрецію кислоти), а також *активністю нехолінергічних (бомбезинових/гастрин-рилізінг-пептидних) нейронів*, що стимулюють виділення соматостатина, у результаті чого секреція кислоти зменшується. Подібний механізм існує в дистальній частині антрального відділу шлунка для паракринної регуляції виділення гастрину за участю соматостатина. *Ендогенний соматостатин викликає тонічне базальне гальмування як парієтальних, так і G-клітин.*

ІІІ-ТЯ (КИШКОВА) ФАЗА ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ

- Подразнення 12-палої кишки слабкокислим хімутом

Подразнення механо-, хемо-, осморорецепторів 12-палої та порожньої кишок

Посилення шлункової секреції

- Посилення аферентної імпульсації
- В 12-палій кишці досягається $pH \leq 4$

- Імпульси надходять від 12-палої кишки в шлунок

Шлункова секреція гальмується

Ентеро-гастральний рефлекс

Подразнення механорецепторів в 12-палої кишки розтягненням стінок хімутом

Посилення аферентної імпульсації

Гальмування шлункової секреції

Гальмування шлункової секреції продовжується під дією секретину, що звільняється S-клітинами слизової оболонки проксимального відділу дванадцятипалої кишки під впливом соляної кислоти хімуса. Це супроводжується підвищенням концентрації секретину в портальній і периферичній крові.

Докази участі секретину в гальмівному впливі соляної кислоти:

- а) кислота в шлунку й екзогенний секретин однаково гальмують секрецію кислоти, стимульовану гастрином, і не впливають на секрецію, стимульовану гістаміном;
- б) градуальні швидкості інфузії кислоти в дванадцятипалу кишку градуально збільшують панкреатичну секрецію бікарбонатів і секрецію кислоти, кожна з яких може бути імітована градуальними дозами екзогенного секретину;
- в) гальмування секреції соляної кислоти в шлунку соляною кислотою вмісту дванадцятипалої кишки і екзогенним секретином — неконкурентне.

У собак видалення проксимального відділу тонкої кишки, зменшує рівень секретину в плазмі крові з 229+38 до 134+16 пг/моль і збільшує секрецію кислоти в шлунку, стимульовану пентагастрином.

Один з механізмів гальмування секретином шлункової секреції включає модуляцію звільнення гістаміна:

- ✓ може бути прямим через вплив на ентерохромаффінні клітини, що містять гістамін;
- ✓ непрямым через вивільнення соматостатина.

НСІ потрапляє в
12-палу кишку



Збільшується
виділення
простагландинів
(ПГЕ2)



Стимулюється
синтез
бікарбонатів для
нейтралізації
кислоти

Гальмівний вплив секретину не залежить від вагальної іннервації фундального відділу шлунка. Однак, гальмування секретином секреції кислоти, стимульованої пентагастрином, реалізується за участю капсаїцин-чутливих аферентних волокон блукаючих нервів.

Таким чином, кислота дванадцятипалої кишки гальмує шлункову секрецію як нервовим, так і гуморальним шляхом через стимуляцію виділення гальмівних агентів (секретин і простагландини ПГЕ₂).

Жир, введений у тонкий кишечник, гальмує секрецію кислоти в шлунку. Механізм гальмування жиром шлункової секреції включає:

нервовий і гуморальний компоненти.

У щурів жир із дванадцятипалої кишки гальмує секрецію кислоти в шлунку *через вагальні капсаїцин-чутливі аферентні шляхи*. Жир ефективний тільки в тому випадку, якщо він гідролізований до жирних кислот і моногліцеридів.

Ефект жиру не змінюється після денервації шлунка і кишечника. Отже, цей ефект, принаймні, *частково регулюється гуморальним механізмом*: під дією жирних кислот і моногліцеридів у слизовій оболонці кишечника виділяється кілька *гальмівних поліпептидів*, що відносять до *ентерогастронів*.

До ентерогастронів відносять:

- ✓ гастрингібуючий поліпептид,*
- ✓ секретин,*
- ✓ глюкагоно-подібні пептиди 1 і 2,*
- ✓ пептид YY,*
- ✓ холецистокінін,*
- ✓ нейротензин,*
- ✓ аполіпротеїн А-IV.*

ШЛУНКОВИЙ СЛИЗ: УТВОРЕННЯ І ВИДІЛЕННЯ

Слиз – складна динамічна система колоїдних розчинів високомолекулярних біополімерів, що включає також низькомолекулярні органічні і мінеральні речовини, лейкоцити, лімфоцити і відшарований епітелій.


Основа шлункового слизу й інших слизуватих секретів травної системи — високомолекулярні біополімери (розряд мукоїдних речовин, зустрічаються у всіх тканинах і рідинах тваринного організму).

Продукується клітинами поверхневого циліндричного епітелію, додатковими клітинами шийок залоз дна і тіла, мукоїдними клітинами кардіальних і пілоричних залоз; деякі мукозубстанції виділяються головними й обкладовими клітинами. Найбільшу мукоїдпродукуючу активність виявляють *додаткові клітини (мукоцити)*, що розташовуються у всіх відділах слизової оболонки.

До складу слизу входять *нейтральні мукополісахариди, сіаломуцини, глікопротеїди і протеоглікани (кислі мукополісахариди).*

Слиз покриває всю внутрішню поверхню шлунка (0,6 мм), захищає слизову оболонку від механічного і хімічного ушкодження. При механічному видаленні слизоватого шару або його пептичному перетравлюванні він утворюється знову.

Іони H^+ у процесі секреції HCl поступово зв'язуються з негативно зарядженими групами муцину, що супроводжується зниженням рН. Значна буферна ємність: необхідно 40 мол $0,1$ н розчину HCl , щоб у 100 мол слизу знизити рН із 7,5 до 3,5.



При значеннях рН між 7,0 і 7,9 шлунковий слиз має мінімальну в'язкість; по мірі зниження рН слизу в'язкість його зростає і досягає максимуму при рН=5,0. При рН нижче 5,0 в'язкість слизу зменшується. Він розчиняється і частково переходить у шлунковий сік. Одночасно віддаляються зв'язані зі слизом іони H^+ і протеїнази.

Завдяки великій буферній ємності слиз здатний адсорбувати значні кількості екзо- і ендогенних детергентів, таких як ацетилсаліцилова кислота і жовчні кислоти, що закидаються в шлунок.

ОСНОВНІ ЕТАПИ БІОСИНТЕЗУ І СЕКРЕЦІЇ СЛИЗУ

речовини-попередники надходять у мукоцит з капілярного русла

синтез білкового ланцюга з амінокислот здійснюється на рибосомах ендоплазматичної сітки

білки по каналах ендоплазматичної сітки переносяться в апарат Гольджі

таким же чином рухаються до апарату Гольджі і полісахариди, де і з'єднуються з білком, утворюючи глікопротеїд

рух секреторних пухирців до апікальної мембрани направляється мікротрубочками (активний процес, з затратами енергії АТФ)

в секреторних пухирцях відбувається остаточне формування муцину

муцин, відділений від клітинного вмісту мембраною, мігрує у вигляді секреторних пухирців (гранул) в апікальну зону клітини

глікопротеїд сульфатується і перетворюється в попередник муцину — муциген

екзоцитоз слизу в результаті взаємодії цитоплазматичної мембрани і мембран секреторних пухирців

після такої взаємодії вміст пухирців виходить на поверхню клітини (важливу роль відіграють іони Ca^{2+})

Шлунковий слиз утворюється в результаті взаємодії мукоїдних речовин, що надходять у просвіт шлунка, з іншими компонентами шлункового соку: водною фазою, електролітами, ферментами.

Складається з двох фракцій — нерозчинної, або видимої, і розчиненого слизу, що відрізняються один від одного за фізико-хімічними властивостями і, в меншій мірі, за молекулярним складом. Дві основні фракції шлункового слизу знаходяться в безперервній взаємодії і здійснюють важливі фізіологічні функції.

Нерозчинний слиз (видимий, епітеліальний) секретується додатковими клітинами і клітинами поверхневого епітелію шлункових залоз. *Муцин звільняється* через *апикальну мембрану*, утворює шар слизу, що обгортає слизову оболонку шлунку і захищає її від механічного і хімічного ушкодження.

Мукоцити одночасно з муцином продукують бікарбонат. *Муцин взаємодіє з бікарбонатом, в результаті чого утворюється мукозо-бікарбонатний бар'єр, що охороняє слизову від аутолізу під впливом соляної кислоти і пепсинів.*

Нерозчинний слиз містить ферменти й електроліти в адсорбованому стані. Під впливом фізичних і хімічних факторів частина нерозчинного слизу переходить у шлунковий сік у вигляді різних конгломератів (хлопьев, грудочок, ниток і т.п.).

Розчинний слиз утворюється із секрету різних клітин секреторного епітелію шлункових залоз і продуктів перетравлювання видимого слизу. Розчинний слиз можна одержати тільки шляхом осадження.

На підставі гістохімічного аналізу виділено **чотири основних класи біополімерів**, що утворюють нерозчинний і розчинний слиз:

1. **Нейтральні мукополісахариди** складають основну частину нерозчинного і розчинного слизу. Вони є складовою частиною групових антигенів крові, фактора росту й антианемічного фактора Кастла.
2. **Кислі мукополісахариди** забезпечують ліпотропну активність слизу. До цього класу мукополісахаридів належать і сульфатовані мукополісахариди, що відіграють **роль у секреції пепсиногену**.

3. **Сіаломуцини беруть участь у синтезі соляної кислоти.**

Сіалові сульфоглікопротеїни синтезуються поверхневим епітелієм тільки у м'ясоїдних. Сульфатовані глікопротеїни, на відміну від нейтральних, мають “активні” властивості. Вони можуть як безпосередньо інактивувати пепсин, зменшуючи його протеолітичні можливості, утворювати резистентні до пепсину комплекси із субстратом. Вони з'являються в шийному епітелії (додаткові клітини) при гіперсекреції соляної кислоти і пепсину. Людина в процесі філогенезу втратила здатність до синтезу кислих вуглеводів, і шлунок її зазнав своєрідного гістохімічного регресу, хоча протеолітичні властивості шлункового соку збереглися такими ж, як у м'ясоїдних.

4. **Глікопротеїди типу дигексо-гексозамінів проникають у шлунковий сік разом із глобулінами сироватки крові, виявляють властивості антитіл і гальмують секрецію КИСЛОТИ.**

Шлунковий слиз, бікарбонати, фосфоліпиди і вода утворюють гель, що створює фізико-хімічний бар'єр для епітеліальних клітин шлунку. Це перша ланка захисту слизової шлунку від пошкоджуючих факторів.

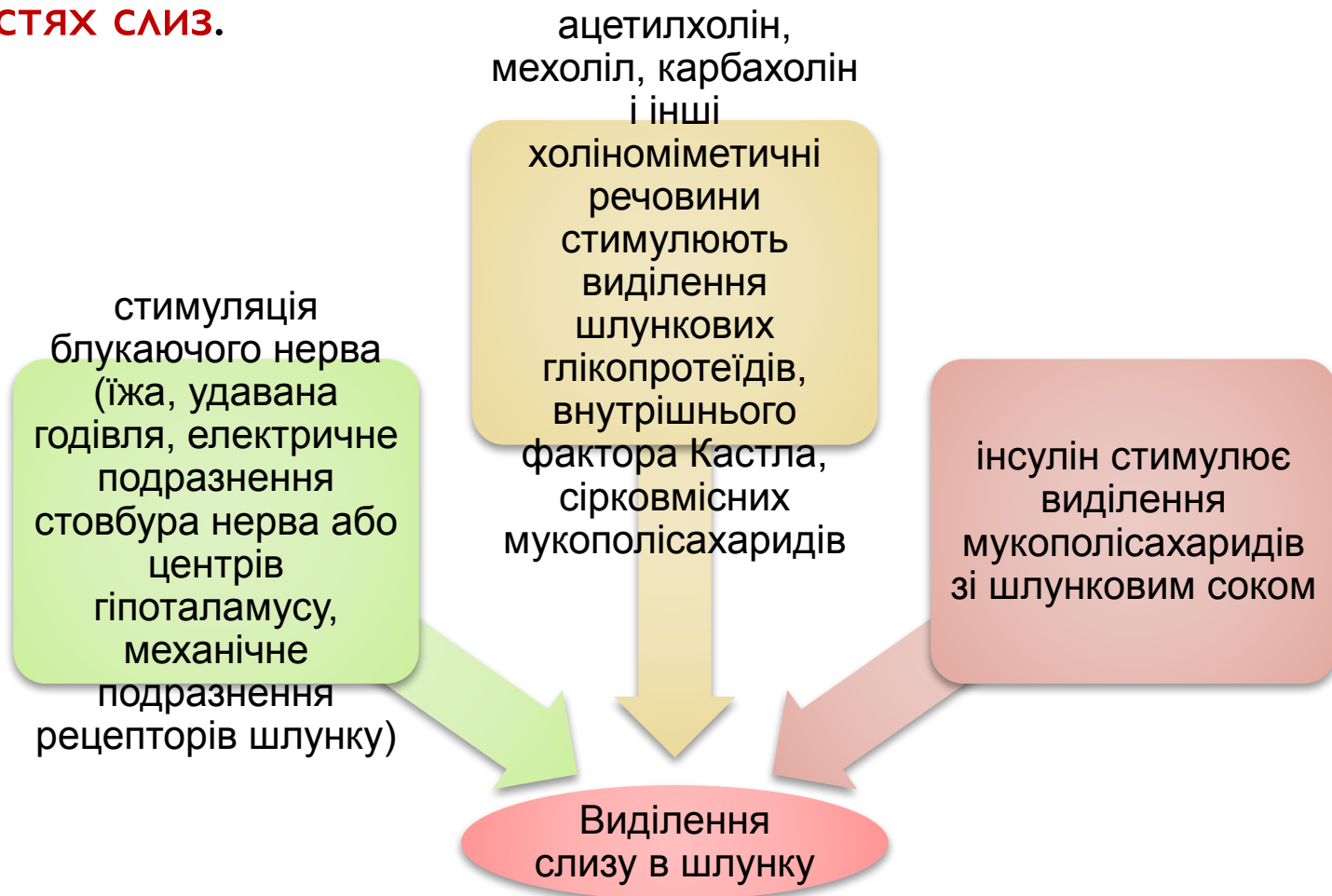
У нормі гель має градієнт рН, що підтримує нейтральний рН біля клітинної поверхні, у той час як в порожнині шлунку рН вмісту може досягати 1,0.

Шлунковий слиз бере участь у контролі вільно-радикального окислення. Компоненти шлункового слизу зв'язують вільні радикали. Збільшення синтезу глікопротеїнів шлункового слизу у відповідь на генерацію вільних радикалів системою гіпоксантиноксантиоксидази є варіантом адаптивного механізму антиоксидантної системи.

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ВИДІЛЕННЯ СЛИЗУ

Фактори, які стимулюють синтез пепсину і соляної кислоти, одночасно стимулюють і виділення слизу.

Існує безперервна (базальна, спонтанна) секреція слизу в шлунку, коли за відсутності подразнень мукоїдні клітини шлунку виділяють у помірних кількостях слиз.



МЕХАНІЗМ ВПЛИВУ ІНСУЛІНУ НА СЕКРЕЦІЮ ТА ВИДІЛЕННЯ ШЛУНКОВОГО СЛИЗУ

викликає гіпоглікемію, яка збуджує глюкосенситивну зону гіпоталамусу

збудження передається до ядер блукаючого нерва

передача нервових імпульсів до ефекторів (клітин слизової оболонки шлунку)

виникає секреція чистого (без домішки соляної кислоти) напіврідкого нейтрального слизу

через 30-45 хв після введення інсуліну починає виділятися соляна кислота

викликає посилення синтезу і виділення слизу в шлунку. Ваготомія усуває цей ефект інсуліну

Інсулін стимулює також секрецію внутрішнього фактора Кастла за механізмом, аналогічним стимуляції секреції пепсину: *в результаті прямого центрального вагусного подразнення клітин, що виробляють внутрішній фактор.* Максимальна секреція внутрішнього фактора досягається на 20-40 хв раніше, ніж максимальна концентрація соляної кислоти.

Регуляція секреції слизу в антральному відділі має свої особливості: пілокарпін, ацетилхолін, холінолітик атропін, адреналін і ефедрин не впливають на базальну секрецію слизу ізольованим антральним відділом шлунку у собак незалежно від цілісності блукаючих нервів, що іннервують антральний відділ. *Інсулін її знижує* (через особливості регуляції мукоїдних клітин антральних залоз). *Клітини циліндричного епітелію фундального відділу шлунку, як і антрального відділу, слабо реагують або зовсім не реагують на холінергічну стимуляцію.*

Місцеве механічне подразнення значно стимулює секрецію слизу мукоїдними клітинами антрального і фундального відділів шлунку.

Це пов'язано зі спеціальним захисним значенням слизу, що продукується мукоїдними клітинами, і зумовлено розбіжностями в механізмах регуляції секреції видимого слизу і розчинених мукополісахаридів.

Помірне *подразнення черевних нервів або невеликі дози адреноміметиків* (адреналін, ефедрин) збільшують утворення і нагромадження глікопротеїдів в мукоїдних клітинах слизової оболонки шлунку. Посилення подразнення нервів або підвищення доз адреноміметиків підвищує виділення слизу в просвіт шлунку, особливо з мукоїдних клітин пілоричного відділу шлунку.

Холінергічні нерви контролюють переважно виділення слизу, а адренергічні нерви — внутрішньоклітинний синтез і накопичення секрету.

ГОРМОНАЛЬНІ ФАКТОРИ РЕГУЛЯЦІЇ СЕКРЕЦІЇ СЛИЗУ

Істотну роль відіграють гормони гіпофізарно-адреналової системи. **АКТГ** стимулює інкрецію **глюкокортикоїдів**, що безпосередньо **регулюють синтез і виділення мукополісахаридів і глікопротеїдів** у шлунку.

Тривале введення глюкокортикоїдів посилює внутрішньоклітинний синтез мукополісахаридів і глікопротеїдів та виснажує запаси слизуватих речовин в епітеліальних клітинах, мукоїдних клітинах крипт і головних клітин залоз. Це призводить до порушення захисних властивостей бар'єру слизової і утворенню так званих стероїдних виразок. При виразковій хворобі вміст нейтральних мукополісахаридів також знижується.

- **Серотонін** (5-гідрокситриптамін) є однією з ланок гормональної регуляції секреції мукоїдних речовин. Він стимулює секрецію слизу в шлунку. **Кортизон** зменшує концентрацію серотоніну в тканинах. Можливо, це є однією з причин зміни секреції слизу в шлунку і порушення захисних функцій бар'єру слизової і утворення виразок.

Центральний рефлексорний контроль процесів синтезу і секреції шлункового слизу.

Удаване годування, вигляд і запах їжі у собак і людини стимулюють секрецію слизу.

Участь місцевого подразнення слизової оболонки шлунку

Механічне і хімічне (гормони, нейротропні речовини, ліки) подразнення:

- етиловий спирт, гірчична і гвоздикова олії, антизапальні засоби, розчини кухонної солі стимулюють секрецію шлункового слизу;
- соляна кислота при аплікації на слизову оболонку шлунку збуджує секрецію мукоїдних речовин;
- деякі компоненти слизу виробляються самими обкладовими клітинами.

Підсумок: слиз є продуктом взаємодії органічних і неорганічних складових частин секрету шлункових залоз. Доведено, що секреція мукоїдних речовин тонко узгоджена з виділенням соляної кислоти.

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ СЕКРЕЦІЇ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ І ЇЇ РОЛЬ В ТРАВЛЕННІ

Обкладові клітини мають унікальну здатність до утворення і секреції сильно концентрованої соляної кислоти. В період максимальної секреції, викликаній їжею або специфічними стимуляторами (гістамін, гастрин, інсулін) концентрація іонів H^+ у шлунковому соці може сягати 150-170 ммоль/л.

Обкладові клітини секретують соляну кислоту з рН близько 0,8, тоді як рН у клітині складає 7,2.

Концентрація іонів H^+ у крові (або всередині клітини) при рН 7,3 складає лише 0,05 мкмоль/л \Rightarrow процес утворення HCl у слизовій оболонці шлунка відбувається при наявності високих концентраційних градієнтів.

Місцем утворення HCl слугує периканаликулярна зона обкладових клітин.

БУДОВА ОБКЛАДОВИХ КЛІТИН

Обкладові клітини містять численні великі мітохондрії, характерні внутрішньоклітинні канальці, вистелені мікроворсинками, що відкриваються на апікальній поверхні клітин у просвіт залози, і особливі трубчасто-пухирчасті структури (*tubulovesicules*), що належать до плазматичних мембран. За допомогою мукополісахаридів тубуловезикули з'єднуються з секреторною поверхнею периканаликулярної зони обкладових клітин. Протягом 10 хв після стимуляції в клітинах відбуваються виражені морфологічні зміни. Вміст в їх цитоплазмі тубуловезикулярних структур, що переважають у спокої, зменшується майже на 90%, а діаметр мікроворсинок у канальцях і отворах проток збільшується в 4-6 разів (рис).

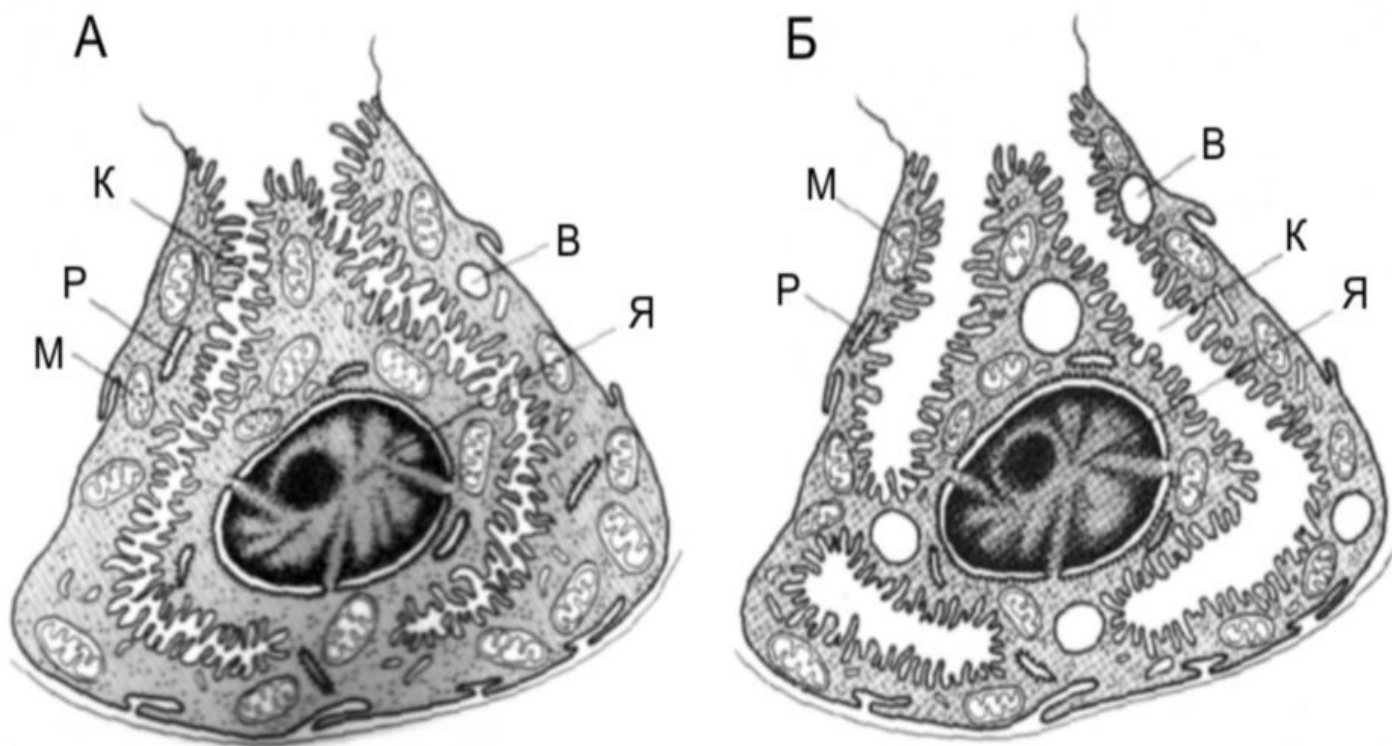


Рис. Обкладочна клітина в спокої (А) і при стимуляції (Б):
Я – ядро, Р – гладкий ендоплазматичний ретикулум, М – мітохондрія, К – внутрішньоклітинний каналець, що відкривається в просвіт залози, В – вакуоль. При стимуляції каналці розширюються, а вакуолі збільшуються в розмірах.

В мікроворсинках каналців локалізована H^+, K^+ -АТФаза, що транспортує іони H^+ . Обкладові клітини утворюють соляну кислоту за участю механізмів активного транспорту протонів. Джерелом енергії для активного транспорту служить АТФ, а каталізує цей процес H^+, K^+ -АТФаза. В результаті цей фермент виводить водневий іон з клітини, а іон калію надходить всередину обкладової клітини через апікальну мембрану. *Іони H^+ утворюються в еквівалентних з HCO_3^- кількостях при дисоціації H_2CO_3 і в дуже невеликій кількості — при дисоціації H_2O .* Іони HCO_3^- переміщуються за градієнтом концентрації в кров і на базолатеральній ділянці мембрани клітина міняє HCO_3^- на позаклітинний Cl^- . Це збільшує вміст внутрішньоклітинного хлору, який транспортується до апікальної ділянки мембрани і одночасно з іонами H^+ виводиться в просвіт шлунка проти градієнта концентрації й електричного градієнта шляхом активного транспорту.

Просвіт

Клітина

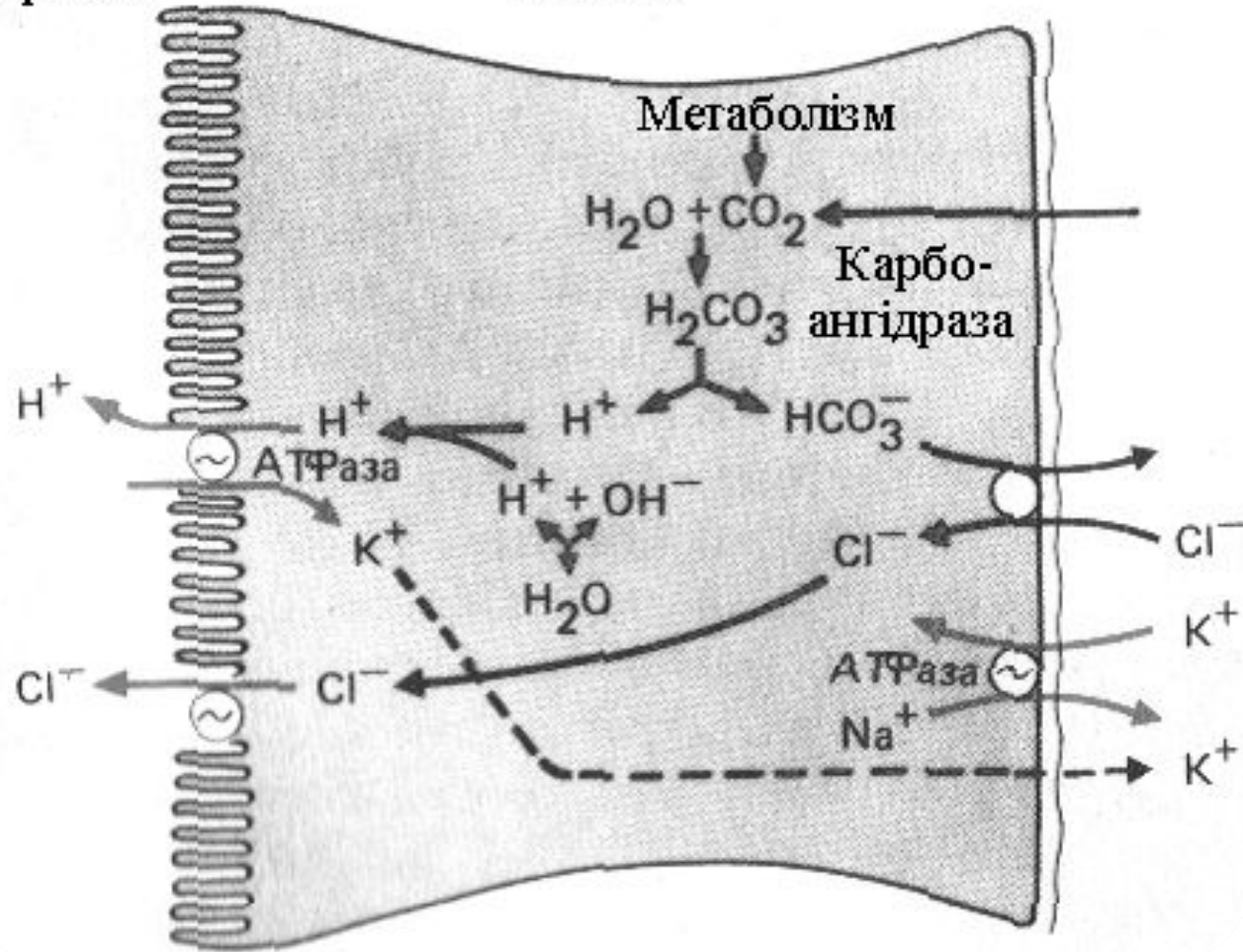


Рис. Секреція HCl обкладовою клітиною

В секреторній фазі секретується більше іонів Cl^- , ніж іонів H^+ .

У стані спокою секреція іонів Cl^- в сполученні з активним транспортом іонів Na^+ всередину клітини є основним механізмом, що визначає різницю електричних потенціалів величиною 40-60 мВ між внутрішньою областю шлунка (негативний заряд) і серозною поверхнею шлунка (позитивний заряд).

Активний транспорт Na^+ в клітину здійснюється за допомогою Na^+, K^+ -АТФази. Різниця потенціалів величиною 40-60 мВ — свідчення цілісності мембрани обкладових клітин.

При порушенні її цілісності, наприклад під дією алкоголю, салицилату, жовчних кислот, відбувається зворотна дифузія іонів H^+ у клітини з просвіту шлунка, а іонів Na^+ і білків— у просвіт шлунка і зменшується різниця потенціалів.

Активація секреторного процесу в обкладових клітинах є результатом інтеграції нейрогуморальних механізмів.

Медіатори-первинні посередники в індукції секреції:

ацетилхолін,

гістамін,

гастрин.

Вторинні посередники: Ca^{2+} і цАМФ.

Стимуляція секреції кислоти починається з підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} і/або цАМФ з послідуною активацією каскада цАМФ залежних протеїнкіназ, які завершують транслокацію і включення H^+ , K^+ -АТФази в апікальну плазматичну мембрану парієтальної клітини.

Гуморальні чинники регуляції шлункової секреції

На обкладовій клітині знаходиться три види рецепторів, збудження яких стимулює секрецію соляної кислоти:

- ✓ *M₃-мускаринові ацетилхолінові рецептори* (родина ацетилхолінових рецепторів),
- ✓ *H₂-гістамінові рецептори* (родина гістамінових рецепторів)
- ✓ *рецептори гастрину* (родина холецистокінінових рецепторів).

Усі три типи відносяться до мембранних рецепторів, зв'язаних з G-білком.

Гістамін є одним з найбільш сильних збудників кислої секреції шлунка. У слизовій оболонці шлунка відсутні досить ефективні механізми для інактивації гістаміну.

У більшості видів тварин у слизовій оболонці шлунка немає гістамінази, ферменту, що руйнує гістамін (виключенням є шлунок пацюка). Однак в інших частинах травної системи цей фермент присутній.

Слизова оболонка містить піридоксальзалежний фермент *гістидиндекарбоксилазу*, необхідний для синтезу гістаміну.

Гістидиндекарбоксилаза активується гастрином.

Вихід з клітин гістаміну залежить від входження в них іонів Ca^{2+} .

Максимальна концентрація гістаміну в слизовій оболонці шлунка виявлена в місцях найбільшої щільності парієтальних клітин, менша — у м'язовому шарі. В інших частинах шлункової стінки утримується невелика кількість гістаміну.

У порівнянні з іншими тканинами слизова оболонка шлунку має найбільшу здатність синтезувати гістамін.

У шлунку ссавців виділяють два **депо гістаміну: гладкі і ентерохромафіно-подібні (ECL) клітини**. Крім того, він міститься в базофілах, тромбоцитах, еозинофілах, ендотеліальних клітинах, центральній нервовій системі і периферійних волокнах блукаючого нерва.

Співвідношення між кількістю ECL-клітин і гладких клітин відрізняється в різних видів тварин: так, у шлунку щурів і інших гризунів до 80% припадає на ECL-клітини, у той час як у кішок, собак, свиней і в людини — всього 20%. У фундальному відділі шлунка щурів концентрація гістаміну складає 75-80 мкг на 1 г тканини, у собаки — 70 мкг/г, а в людей — всього 10-44 мкг/г.

Тучні клітини рівномірно розподілені між дном, тілом і антральним відділом шлунка, концентрація гістаміну в антральному відділі в 2 рази нижча, ніж в інших відділах. **Звільнення гістаміну з тучних клітин не викликає шлункової секреції і не змінює вмісту гістаміну в шлунку.**

В нормальних регуляторних процесах бере участь **гістамін ЕСL-клітин**.

ЕСL-клітини — це маленькі *аргірофільні* клітини, у великій кількості локалізовані на рівні середньої третини фундальних шлункових залоз. Як і інші ендокринні клітини слизової оболонки фундального відділу, **ЕСL-клітини** не мають прямого контакту з просвітом шлунка, тобто вони **відносяться до ендокринно-паракринних клітин**.

На ESL-клітинах локалізовані рецептори, збудження яких впливає на секрецію гістаміну:

- МІ- мускаринові ацетилхолінові рецептори,
- VPAC — рецептори, чутливі до вазоактивного інтестинального пептиду,
- ССК2/гастринові (ССК–холецистокінін) рецептори, що збуджуються гастрином і холецистокініном.

Рецептори, що гальмують активність на ECL-клітинах:

SST₂ чутливі до соматостатину

CGRP, чутливі до кальцитонін ген-зв'язаного пептиду

VPAC-рецептори: належать як до VIP (вазоактивний інтестинальний пептид), так і ПАКАП (гіпофізарний пептид, що активується аденілат-циклазою) рецепторів, відносяться до родини VIP-рецепторів підкласу секретин-зв'язаних рецепторів класу G-білок-зв'язаних рецепторів.

На поверхні ECL-клітин знаходяться також **H₂ і H₃-гістамінові рецептори**.

H₂-рецептори стимулюють, а **H₃-гістамінові рецептори за допомогою аутокринного механізму пригнічують шлункову секрецію**.

Гістамін опосередковує свою дію в організмі через взаємодію з гістаміновими рецепторами H_1 -, H_2 -, H_3 - і H_4 - типів, що належать до родини G-білок-зв'язаних рецепторів.

Лише H_2 -гістамінові рецептори беруть участь у механізмі стимуляції гістаміном шлункової секреції.

при взаємодії гістаміну з H_2 -гістаміновими рецепторами плазматичної мембрани обкладових клітин активується аденілатциклаза

збільшення цАМФ

в цитоплазмі збільшується концентрація Ca^{2+} ,

відбувається процес синтезу і виділення соляної кислоти

активація H^+ , K^+ -АТФази

відбувається стимуляція цАМФ-залежного фосфорилування

H₂-блокатори гальмують стимульовану гістаміном секрецію кислоти в шлунку людини, собак, кішок, щурів, мурчаків, жаб.

H₁-рецептори не беруть участі в регуляції шлункової секреції.

H₃-тип рецепторів вперше був описаний Ерренг і спів. в 1983 р. (Arrang, 1983) в корі головного мозку пацюків як пресинаптичний рецептор нервових закінчень, що за допомогою аутокринного механізму справляє негативний модулюючий вплив на синтез і звільнення гістаміну з закінчень гістамінергічних нейронів.

H₃-гістамінові рецептори широко представлені в периферичних тканинах, у тому числі й у ШКТ. Ідентифіковані в холінергічних, адренергічних, нехолінергічних і неадренергічних нейронах мієнтерального і підслизового плетив, ендокринних і/або паракринних клітинах слизової шлунка.

В міжхарчову фазу секреторного процесу гістамін зберігається, головним чином, в секреторних гранулах ECL-клітин, однак невелика кількість гістаміну постійно виділяється клітинами і зв'язується з H_3 -гістаміновими рецепторами, що пригнічує синтез гістаміну.

Під час секреторного процесу нейро-гуморальні фактори стимулюють виділення великої кількості гістаміну, що шляхом зворотного негативного контролю через вплив на H_3 -гістамінові рецептори обмежує збудливий сигнал. У той же час, зворотна негативна регуляція синтезу гістаміну зменшена, що дає можливість відновити запаси гістаміну.

Ацетилхолін виділяється з терміналей постгангліонарних холінергічних нейронів і впливає на обкладові клітини прямо й опосередковано.

Пряма дія ацетилхоліну:

збудження M_3 -мускаринових ацетилхолінових рецепторів на базолатеральній мембрані обкладових клітин

відбувається збільшення в клітині концентрації Ca^{2+} за рахунок внутрішньоклітинних джерел зв'язаного Ca^{2+}

розщеплення фосфоінозиту-4,5-біфосфату з утворенням інозитол-1, 4, 5-трифосфату і діацилгліцеролу

діацилгліцерол посилює активність протеїнкінази С

протеїнкіназа С фосфорилує білки мембрани, в тому числі і H^+ -, K^+ -АТФазу

відбувається транспорт іонів H^+ із клітини в просвіт шлунка

Непрямий вплив ацетилхоліну реалізується через його дію на ECL- клітини і G- клітини (гастроноцити), що призводить до збільшення виділення відповідно гістаміну і гастрину, і стимуляції ними обкладових клітин.

Гастрин виділяється G-клітинами в двох формах: “великий гастрин” (34 амінокислотні залишки, G-34) і “малий гастрин” (17 амінокислотних залишків, G-17), який є більш ефективним.

Механізм дії гастрину: з кров'ю гастрин досягає секреторних клітин і **стимулює обкладові клітини** через взаємодію з гастриновим рецептором. Гастрин також взаємодіє з гастриновими рецепторами **ECL- клітин**, що призводить до **стимуляції синтезу і виділення гістаміну**.

Швидкість секреції соляної кислоти під впливом гастрину зростає у 8 разів. Застосування гастрину в лабораторних дослідженнях обмежене; більш широко використовується його синтетичний аналог пентагастрин.

Феномен потенціації

Ефект дії між гістаміном і гастрином, між гістаміном і ацетилхоліном, згідно з яким *ВІДПОВІДЬ НА КОМБІНАЦІЮ СТИМУЛЯТОРІВ ЗНАЧНО СИЛЬНІША, НІЖ СУМА ІНДИВІДУАЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ.*

В експериментах на ізольованих обкладових клітинах щурів і кролів показано, що для секреторної відповіді обкладової клітини по Ca^{2+} -залежному шляхові необхідний певний рівень цАМФ.

Тобто, **механізм потенціюючої дії гістаміну, гастрину й ацетилхоліну є результатом взаємодії між внутрішньоклітинними сигнальними трансдукційними шляхами – гістамінергічним цАМФ-каскадом і гастрин/холінергічним Ca^{2+} -залежним шляхом.**

Роль соляної кислоти у травленні:

- сприяє перетворенню пепсиногену в пепсин шляхом дисоціації інгібуючого білкового комплексу;
- створює оптимальний рН для дії протеолітичних ферментів шлункового соку;
- викликає денатурацію і набрякання білків, що сприяє їх розщепленню ферментами;
- зумовлює антибактеріальні властивості соку;
- створює оптимальні умови для зсичужування молока;
- бере участь в регуляції секреції шлункових залоз і підшлункової залози завдяки гальмівному впливу на утворення гастрину і стимулюючому впливу на синтез секретину;
- у дванадцятипалій кишці стимулює секрецію ферменту ентерокинази ентероцитами;
- впливає на моторно-евакуаторну активність шлунка.

Патології, викликані порушеннями секреції соляної кислоти

Гіперсекреція соляної кислоти є однією з важливих ланок патогенезу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Гіпосекреторні стани шлунку призводять до зменшення всмоктування вітаміну B_{12} , в результаті чого порушується утворення еритроцитів і розвивається *перниціозна* анемія.

Цілий ряд інших захворювань пов'язаний з порушенням секреторного процесу в шлунку.

РУХОВА АКТИВНІСТЬ ШЛУНКА І ЕВАКУАЦІЯ ЙОГО ВМІСТУ

Шлунок виконує важливу транспортну функцію: накопичує, перетирає і переміщує в нижче розташовані відділи ШКТ прийняту їжу.

У шлунку є три різних м'язових утворення:

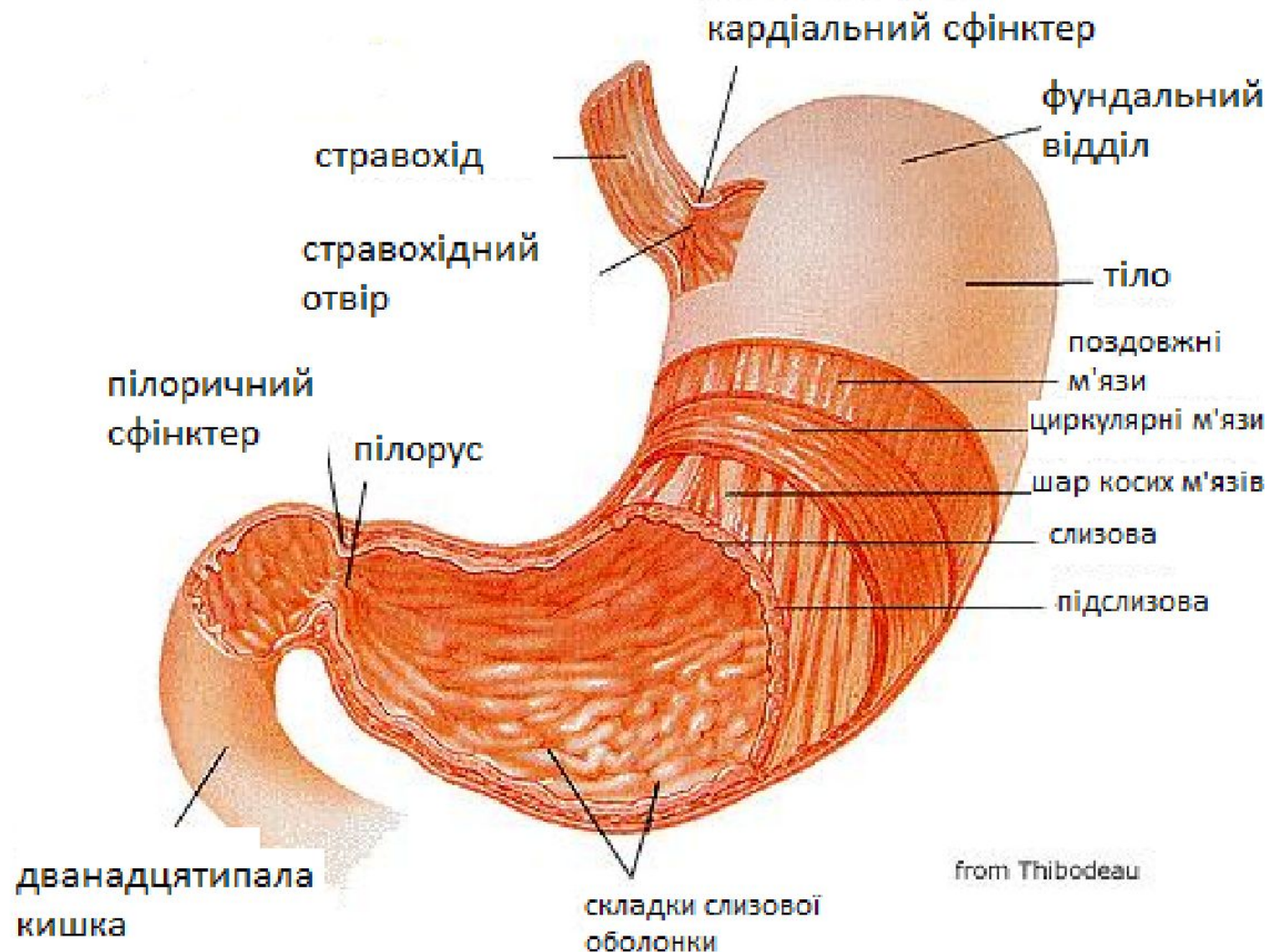
- ✓ дно (тіло),
- ✓ антрум (антральний відділ),
- ✓ пілорус,

що виконують кожний свою функцію у визначеному порядку.

Саме з цим пов'язана моторно-евакуаторна активність шлунка.

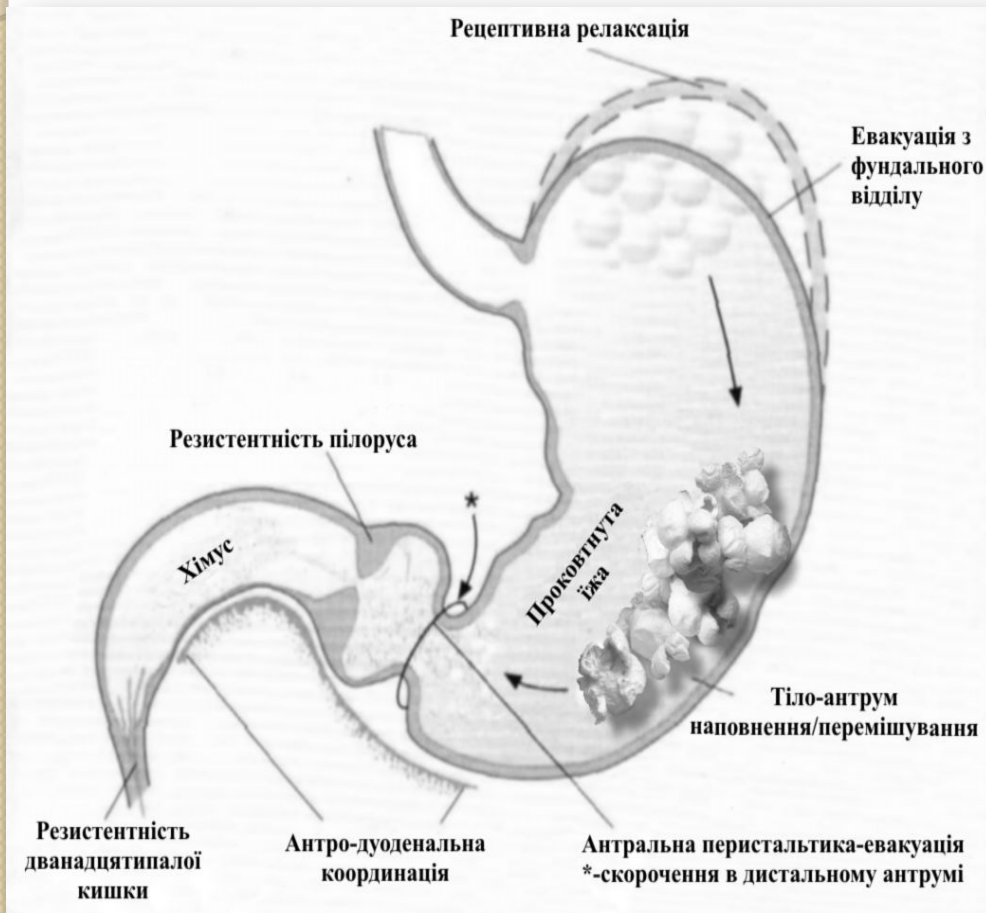
Стінка дна шлунка складається з трьох шарів:

- зовнішнього шару поздовжніх м'язів,
- середнього шару циркулярних м'язів
- внутрішнього шару косих м'язів.



Приймання їжі, акт ковтання і проходження їжі по стравоходу викликають розслаблення дна шлунка, яке називається **рецептивною релаксацією**.

Рецептивна релаксація виникає в результаті активності ефферентних, неадренергічних, нехолінергічних волокон блукаючого нерва.



Збудливими медіаторами неадренергічних, нехолінергічних нейронів є **вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), оксид азоту (NO) і аденозинтрифосфат (АТФ)**. Рецептивна релаксація дозволяє шлункові вміщувати значні об'єми їжі без збільшення внутрішньошлункового тиску.

Рис. Харчова моторика шлунка

Властивість шлунка зберігати постійний рівень внутрішньопорожнинного тиску, незважаючи на прогресивне збільшення або зменшення об'єму шлунка називається **пластичним тонусом шлунка**.

В досліджах in situ показано, що пластичний тонус шлунка в кішок і кролів при поступовому збільшенні об'єму шлункового вмісту спочатку підвищується, а потім залишається постійним аж до розриву шлунка. І тільки перед самим розривом тиск починає швидко підвищуватися.

Неодмінною передумовою для здійснення пластичного тонусу шлунка є синхронне зі збільшенням об'єму шлунка розслаблення черевної стінки.

Розслаблення стінки шлунка і розслаблення черевної стінки є рефлекторними реакціями, перша здійснюється через аурбахове плетиво, а друга забезпечується симпатичними нервами через центральну нервову систему. В нормі рівень пластичного тонусу в собак відповідає 10-15 мм рт.ст.

На відміну від пластичного тонусу, **тонічні хвилі є фазними скороченнями**, сила і тривалість яких варіюють у значних межах. Тонічні хвилі реєструвалися в шлунку в кішок, собак і в людей.

У шлунку людини виникає 3 типи тонічних хвиль. Тривалість хвиль першого типу перевищує 1 годину, тривалість хвиль другого типу вкладається в межі 5-20 хв і, нарешті, до третього типу, так званого *хвилинного ритму*, входять хвилі тривалістю 2, 1 і 0,5 хв. Тривалість тонічних хвиль у шлунку в собак складає 3-3,33 хв.

Перистальтичні скорочення тіла й антрального відділу шлунка мають міогенну природу і можуть розвиватися за умов параліча інтра- і екстрамуральної нервової системи. Перистальтичні скорочення контролюються водієм ритму (міогенним пейсмейкером), що знаходиться на великій кривині тіла шлунка, близько середини шлунка – між дном і антральним відділом. Пейсмейкер генерує електричні потенціали, що також називають повільними хвилями (хвилі деполяризації).

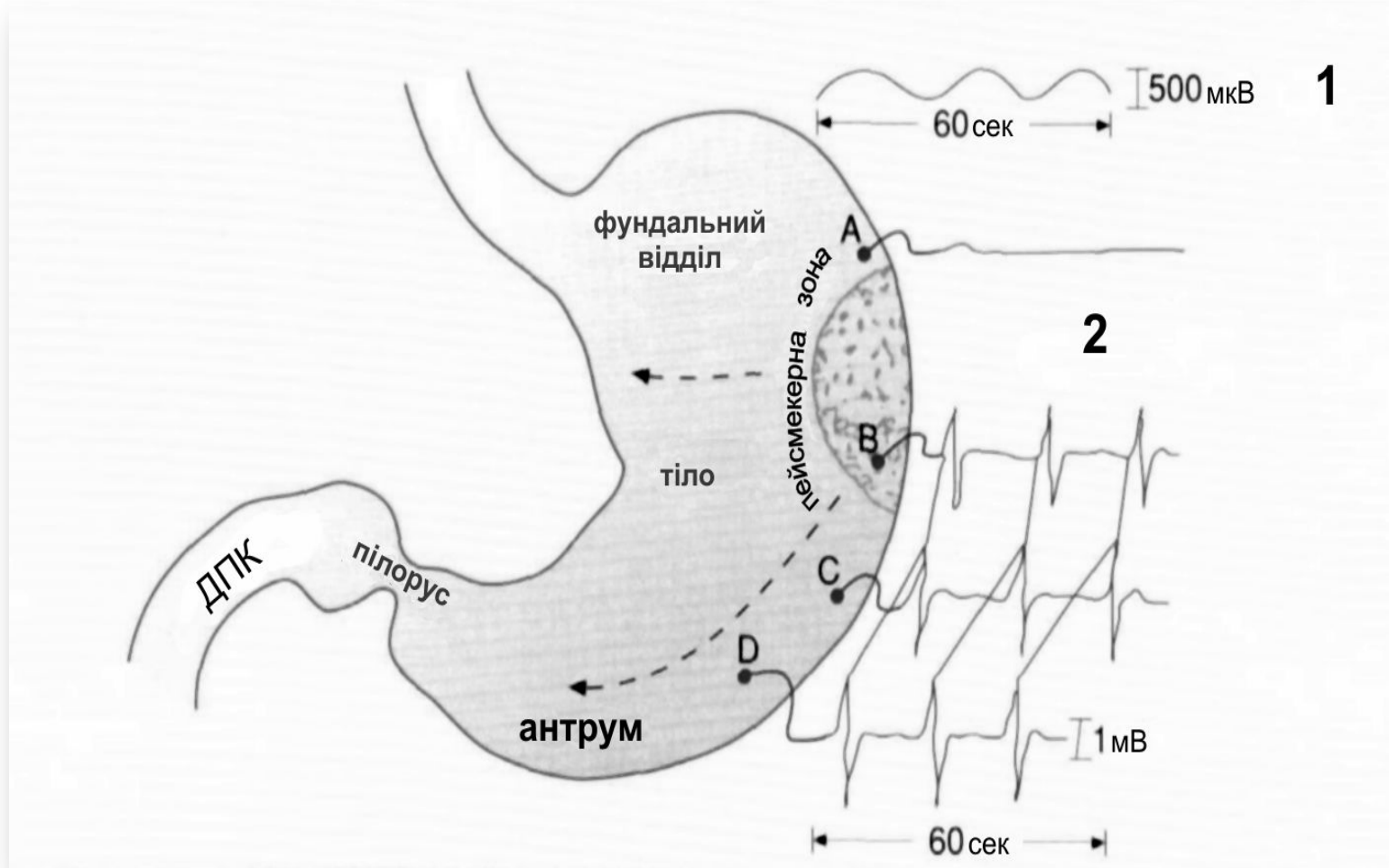


Рис. Пейсмерні потенціали шлунка (повільні хвилі):

1 – 3 скорочення за хвилину, хвилі, які реєструються електрогастрографічним методом за допомогою шкірних електродів;

2 – 3 скорочення за хвилину, повільні хвилі, точки А, В, С, D – місця відведення електродів в серозній оболонці;

ДПК – дванадцятипала кишка.

Пейсмеркерні потенціали:

- ✓ контролюють в шлунку кількість скорочень за хвилину;
- ✓ впливають на поріг скорочень циркулярних м'язів: не кожен пейсмеркерний потенціал пов'язаний зі скороченням, у м'язах він створює потенціал, близький до порога активації, а нервові і гуморальні впливи викликають скорочення;
- ✓ контролюють швидкість поширення перистальтичних скорочень.

Таким чином, нормальна скорочувальна активність шлунка й евакуація зі шлунка зумовлені міоелектричними подіями в шлунку.

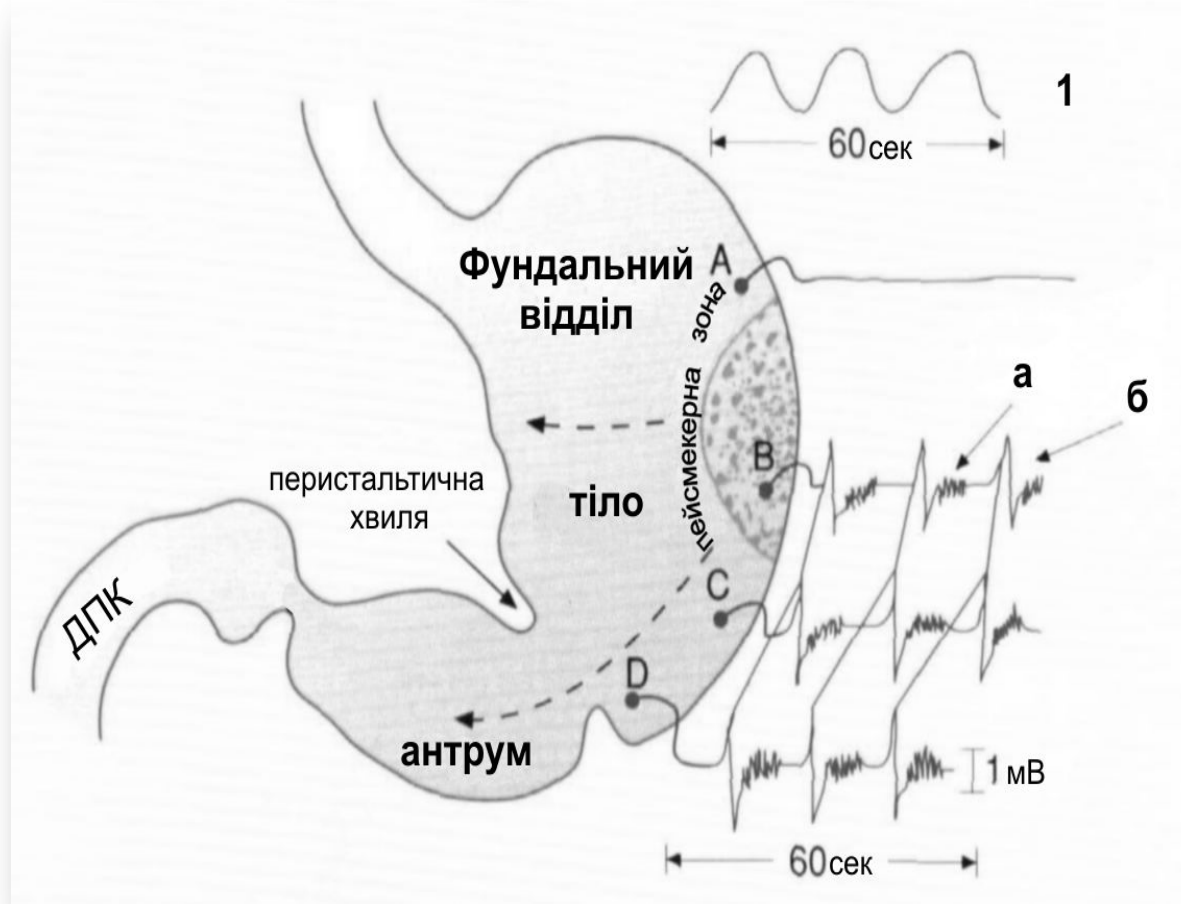


Рис. Перистальтичні скорочення шлунка:

1 – 3 скорочення в хвилину, хвилі, які реєструються електрогастрографічним методом за допомогою шкірних електродів;

2 – 3 скорочення в хвилину, повільні хвилі (а) + потенціал дії (б), точки А, В, С, D – місця відведення електродів у серозній оболонці;

ДПК – дванадцятипала кишка.

Скорочення виникає в результаті надходження імпульсів в антрум, але не кожна хвиля деполяризації призводить до скорочення. Воно виникає тільки в тому випадку, коли плато потенціалу досягає певного значення, а амплітуда і тривалість кожного скорочення залежать від часу, протягом якого плато потенціалу залишається вище заданого значення.

Характер моторики шлунка залежить від виду тварини. Перистальтичні однофазні скорочення характерні, головним чином, для кішок і кролів у собак і, особливо, в людей вони зустрічаються рідше. Основним видом моторики шлунка в людей і собак є двофазні хвилі, тобто перистальтична хвиля, що завершується в пілоричному відділі систолічним скороченням. У собак однофазні хвилі складають усього 25% від усіх скорочень.

Частота появи перистальтичної хвилі у шлунку відносно стала серед представників одного виду.

Для виникнення перистальтики вирішальне значення має наявність визначеної тонічної напруги стінок шлунка. Чим вище тонус, тим сильніше перистальтика і навпаки.

Для антрума і дна шлунка, характерними є фазова (тонічна) і перистальтична скорочувальна активність, що визначає функцію антрума як насоса і подрібнювача їжі.

Скорочення антрума приводить до здрібнювання твердих часток їжі до розміру 1 мм, достатнього для проходження їх через пілорус і евакуації твердої їжі зі шлунка.

Внутрішньопорожнинний тиск у пілоричному відділі шлунка в стані спокою в голодних собак коливається від +3 до -3 див вод.ст., перистальтичні скорочення викликають підвищення внутрішньопорожнинного тиску до 60 див вод.ст. На цей фон накладаються підйоми тиску величиною близько 2 див вод.ст., що виникають з кожним вдихом, і додаткові “хвильки”, обумовлені пульсовим ритмом. Після годівлі собак (150 м каші) базальний антральний тиск складає 4-6 див вод.ст., зі збільшенням обсягу з'їденої каші до 1 л антральний тиск підвищується до 7-8 див вод.ст. Під час проходження перистальтичних хвиль по пілоричному відділу внутрішньопорожнинний тиск у ньому підвищується до 20-30 див вод.ст., але може досягати і 90 див вод.ст.

Перистальтичні хвилі виникають і передаються у бік пілоруса. Пілорус є воротами шлунка і працює як м'язове кільце, здатне змінювати свій просвіт і в такий спосіб обмежувати вихід вмісту зі шлунка.

Пілорус практично являє собою дві м'язові петлі, схрещені у виді цифри вісім. М'язові волокна проксимальної петлі тонкі та не відрізняються від м'язових волокон антрального відділу, однак, у людини волокна дистальної м'язової петлі значно товще. Реакція пілоруса на нервові і гормональні стимули відрізняється від такої антрума. Кільце пілоруса не є “пасивним ситом”, що обмежує вихід зі шлунка рідини або твердої їжі визначеного розміру. За допомогою рентгенологічних досліджень з використанням сучасної техніки встановлено, що пілорус змінює свій діаметр у залежності від виду вмісту в шлунку і цілком стискується в момент могутнього скорочення антрума.

Коли хімус готовий до евакуації, кожна перистальтична хвиля евакуює 3-4 мол хімуса в дванадцятипалу кишку. **Евакуація зі шлунка забезпечується координацією між антральними перистальтичними хвилями і моторикою дванадцятипалої кишки.** Це забезпечує ефективне надходження нутрієнтів у дванадцятипалу кишку.

Надходження їжі в дванадцятипалу кишку відбувається в момент проходження хвилі скорочення в проксимальній частині антрума. Коли ж вона досягає приблизно середини антрума, пілорус закривається і вміст, що знаходиться між закритим пілорусом і стінками, що скорочуються, термінальної частини антрума, піддається сильному стисканню. При цьому, більші часточки їжі руйнуються, а потім при розслабленні антрума закидаються назад у шлунок. Раннє закриття пілоруса настає під час проходження піка хвилі деполяризації через пілорус, коли плато цієї хвилі викликає перистальтичне скорочення антрума.

Концепція, що пояснює, чому ефективному стисканню піддаються лише великі частки їжі: вони мають більшу інерцію, ніж дрібні, і тому залишаються в крайовій частині потоку шлункового вмісту, що спрямовується через вузький пілорус. Дрібні часточки завихреннями спрямовуються в середину потоку і виходять у кишку, великі ж часточки стискаються, а потім ретропульсивно повертаються в неповністю розслаблений антрум. При поверненні великих часток їжі в порожнину шлунка їхнє перетравлення продовжується. Кислота і пепсини легко проникають у зовнішні шари харчової грудки, руйнуючи їх, а при потраплянні між пілорусом і антрумом поверхневий, більш м'який шар знімається механічно при терті об стінки антрума. Цей процес повторюється багаторазово, що забезпечує ефективне роздрібнення доволі великих, у порівнянні з діаметром пілоруса, грудок їжі. Тверді компоненти їжі не проходять у дванадцятипалу кишку доти, поки не будуть здрібнені до часток, розміром не більш 2-3 мм. 90% часток, що залишають шлунок, мають у діаметрі не більш 0,25 мм.

Рідини евакуюються зі шлунка значно швидше, ніж тверда їжа, яка звичайно залишається в шлунку доти, поки більшість рідин, що утримується в ньому, не евакуюється.

Потім тверда їжа перемішується в шлунку з дуже невеликою кількістю рідини, яку іноді називають залишковою. Таким чином, для одержання суспензії зі шлункового вмісту визначеної дисперсності потрібна невелика кількість води, тому шлунок спочатку „рятується” від надлишку рідини, а потім приступає до роздрібнення і змішування твердої їжі.

Затримка в часі евакуації твердої їжі в порівнянні з евакуацією рідкої обумовлена необхідністю роздрібнення їжі до часток визначеного розміру, тобто надання шлунковому вмістові визначеної дисперсності для проходження пілоруса.

У багатьох роботах, присвячених фізіології шлунка, показано, що **скорочення дна шлунка обумовлює евакуацію зі шлунка рідин, а скорочення антрума — твердої їжі**. Факти на користь чільної ролі дна шлунка в евакуації рідин були отримані при проведенні хірургічних утручань на шлунку.

Резекція дна шлунка або денервация його проксимальних відділів у собак збільшували внутрішньошлунковий тиск і прискорювали евакуацію їжі зі шлунка. Аналогічне явище можна було спостерігати й у хворих, яким виконувалася проксимальна ваготомія без дренувальних операцій. Однак **прискорення евакуації рідкої їжі могло бути викликане пригніченням секреції соляної кислоти, що у нормі впливає на рецептори дванадцятипалої кишки. Це викликає гальмівний ентеро-гастральний рефлекс, що обумовлює уповільнення евакуації зі шлунка.**

Довгий час наявність градієнта тиску між шлунком і дванадцятипалою кишкою, що є причиною евакуації рідин зі шлунка, нікому не вдавалося знайти. *У нормі внутрішньошлунковий тиск складає приблизно 6 мм вод.ст., проте такий тиск сам по собі виявляється недостатнім, щоб викликати евакуацію рідини зі шлунка.* Було показано, що масивна евакуація рідин зі шлунка зв'язана зі скоординованими скороченнями антрума, пілоруса і дванадцятипалої кишки. *Якщо скорочення антрума викликаються шляхом стимуляції блукаючих нервів – спостерігається прискорення евакуації рідини зі шлунка.* Уповільнення евакуації рідини зі шлунка спостерігається в хворих цукровим діабетом, у яких знижена активність антрума, але нормальний тонус дна шлунка. **Усе це спростовує провідну роль дна шлунка в евакуації рідин.** Безумовно, допоміжні функції він у цьому процесі виконує. Під час діастоли антрума *дно шлунка сприяє наповненню рідким вмістом “антрального насоса”, а під час систоли робить її більш ефективною, попереджаючи зворотнє попадання вмісту в проксимально розташовані відділи шлунка.*

На швидкість евакуації рідин впливає їхня кількість і хімічний склад. Збільшення усередині шлунка рідкого вмісту приводить до посилення скорочень антрума і збільшенню викида рідини в кишку в результаті **фундо-антрального моторного рефлексу**: адекватне подразнення будь-якої ділянки викликає порушення моторики в ній та нижче розташованих ділянках і прискорення просування вмісту. *Вміст шлунка евакуюється в дванадцятипалу кишку зі швидкістю, обумовленою темпами переварювання й абсорбції живильних речовин.* У зв'язку з цим, переварювання рідин, що містять поживні речовини, пов'язано з уповільненням евакуації зі шлунка і воно пропорційне енергетичній цінності їжі.

Уповільнення евакуації зі шлунка не завжди здатне вберегти від потрапляння в дванадцятипалу кишку надлишкових на даний момент калорій, особливо це характерно, коли їжа приймається у великій кількості і висококалорійна.

Уповільнення евакуації зі шлунка в цьому випадку зв'язано, мабуть, зі **складним впливом ряду компонентів їжі на рецептори, що знаходяться в кишці**. Ефект висококалорійної їжі на евакуаторну функцію шлунка можна простежити в експерименті з введенням **жирів або гіперосмолярного розчину глюкози в дванадцятипалу кишку**, при цьому спостерігається: **розслаблення дна шлунка, що дозволяє повертатися вмісту з дистальних у проксимальні відділи шлунка, рухова активність антрального відділу пригнічується, тонус пілоруса зростає, у той час як фазні пілоричні скорочення переривають потік вмісту в кишку**.

Структура і функції рецепторів кишки, зв'язаних з евакуаторною функцією шлунка складні.

Існують спеціальні рецептори для глюкози, зв'язування гексози з якими сповільнює евакуацію.

Підвищення концентрації глюкози в крові також супроводжується подібним явищем, що свідчить про наявність визначених центральних механізмів.

Існують також особливі рецептори, чуттєві до зміни рН, що впливають на евакуацію. Кислий вміст евакуюється зі шлунка повільніше, ніж нейтральний, гіперосмолярний вміст — повільніше, ніж гіпоосмолярний, а ліпіди — повільніше, ніж продукти розщеплення білків (крім триптофану).

Швидкість евакуації зі шлунка не є постійною. За інших рівних умов вона пропорційна розтягання шлунка.

Евакуація зі шлунка регулюється вегетативною, інтрамуральною нервовими системами і гормонами.

Під час відсутності імпульсів від блукаючого нерва (наприклад, при його перерізанні) перистальтика шлунка значно слабшає і спорожнювання шлунка сповільнюється. Перистальтика шлунка підсилюється під дією таких гормонів, як холецистокинин і, особливо, гастрин, і пригнічується секретином, глюкагоном, ВІП і соматостатином.

$$E = (P_{ш} - P_{д}) / R_{п}, \text{ де}$$

- E – швидкість спорожнювання шлунка;
- $P_{ш}$ – тиск у шлунку;
- $P_{д}$ – тиск у дванадцятипалій кишці;
- $R_{п}$ – резистентність пілоричного відділу.

Швидкість евакуації рідини залежить від різниці тисків $P_{ш}$ – $P_{д}$. Основний регулятор – тиск у проксимальному відділі шлунка. Евакуація твердих часток їжі зі шлунка залежить в основному, від резистентності пілоричного відділу (R), а отже, від розмірів часток.

Уповільнення евакуації їжі зі шлунка називається **гастропарезом**. Він може виникнути внаслідок порушення нейрогуморальної регуляції, патології гладенької мускулатури шлунка і, можливо, пейсмекера шлунка (наприклад, унаслідок хірургічного перерізання блукаючого нерва). Перерізання стовбура блукаючого нерва приводить до підвищення тону проксимальних відділів шлунка з одночасним зниженням фазної активності дистальних відділів. Наслідком цього є прискорена евакуація рідини й уповільнена евакуація твердої їжі зі шлунка.

Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка приводить до ряду захворювань, наприклад до гастро-езофагального рефлюкса, при якому відбувається закид кислого вмісту шлунка в стравохід. Порушення моторики шлунка (шлунковий стаз) учені розглядають як одну з головних причин виразкоутворення в шлунку.

ТРАВЛЕННЯ В ТОНКОМУ КИШЕЧНИКУ

Ферментативне перетравлення їжі (корму) завершується в тонкому кишечнику. *Всі білки, жири і вуглеводи їжі розщеплюються на пептиди й амінокислоти, гліцерин, жирні кислоти і моносахариди, що всмоктуються разом з водою, вітамінами і неорганічними іонами. Для здійснення цих процесів необхідна велика кількість ферментів, електролітів, жовчних кислот і інших біологічно активних речовин. Ці речовини секретуються не тільки дванадцятипалою кишкою, але і підшлунковою залозою і печінкою.*

Таким чином, початкова частина тонкого кишечника (дванадцятипала кишка) у комплексі з підшлунковою залозою і печінкою є “центром” у травленні і регуляції функцій травного тракту.

СЕКРЕЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Підшлункова залоза синтезує і секретує у дванадцятипалу кишку більш 25 травних ферментів і проферментів, воду, гідрокарбонати й інші електроліти. Останні забезпечують нейтралізацію кислого шлункового вмісту, що створює в кишечнику оптимальні рН для панкреатичних і кишкових ферментів.

ПАНКРЕАТИЧНИЙ СІК

Підшлункова залоза людини за добу виділяє близько 1 л (іноді до 2 л) підшлункового соку зі швидкістю 4,6–4,8 мл/хв. у собаки аналогічного соку за добу виділяється 600-800 мл зі швидкістю 2,3 мл/хв.

Сік містить багато білків-ферментів, слизуватих речовин, електролітів (натрій, калій, кальцій, хлор, фосфор, цинк, мідь і марганець), у т.ч. бікарбонати, що додають соку лужну реакцію (рН ~8,0).

Характеристика панкреатичного соку: не має запаху, ізоосмотичний плазмі крові, його питома вага $\sim 1,008$,
Неорганічні компоненти: висока концентрація **бікарбонатів** (у собаки і в людини досягає 150 мМ), продукується залозою зі швидкістю $0,6 \text{ мМ/хв}$, **іони хлору**. Концентрація аніонів у підшлунковому соку залежить від швидкості секреції: HCO_3^- — прямо, а Cl^- обернено пропорційно. Сума бікарбонатів і іонів хлору завжди постійна і дорівнює сумі концентрацій іонів калію і натрію. Однак при тривалій штучно викликаній секреції підшлункової залози у собак концентрація бікарбонатів може зменшуватися при постійній швидкості секреції. *Змінюється концентрація бікарбонатів при дії деяких факторів (секретин) і інгібіторів карбоангідрази — цинквмісного ферменту, що локалізований в епітеліальних клітинах вставних відділів проток і дрібних проток підшлункової залози.*

Основні катіони підшлункового соку: Na^+ , концентрація якого в соці відрізняється від концентрації в плазмі крові. Натрій складає 95% усіх катіонів (у собаки його концентрація досягає 155 мМ). Концентрація іонів **калію** в соці близька до його концентрації в плазмі крові і складає ~ 4 мМ. Що стосується Ca^{2+} , то його концентрація зв'язана з загальною концентрацією іонів у плазмі і секрецією ферментів. У середньому концентрація іонів кальцію в базальному соці складає 0,9-1,5 мМ.

Секреція води здійснюється пасивно і залежить від різниці осмотичного тиску в крові та у тканинах підшлункової залози. Основним регулюючим фактором є концентрація електролітів і білків у панкреатичному соці. Транспорт води спочатку відбувається після транспорту іонів у протоки. У просвіт проток вода проходить пасивно під впливом осмотичного тиску. Чим більше осмотичний тиск у протоках, тим більше до них надходить води з крові.

В основі секреції електролітів лежить два активних транспортних механізми:

- 1) пов'язаний з транспортом натрію — натрій-калієвий насос, що підтримує низьку концентрацію натрію і високу концентрацію калію усередині клітин. Цей транспорт забезпечується мембранною Mg^{2+} -залежною, Na^+ , K^+ -АТФазою;
- 2) пов'язаний з аналогічною транспортною АТФазою, що активується, в основному, бікарбонатами й іонами хлору. Та, що активується бікарбонатами HCO_3^- АТФаза забезпечує транспорт іонів HCO_3^- у сік підшлункової залози в обмін на іони хлору.

Підшлункова залоза синтезує і виділяє багато **ферментів**, що беруть участь у розкладанні полісахаридів (**амілаза**), білків (**трипсин, хімотрипсин, еластаза, карбоксипептидази**), жирів (**ліпази, естерази**), нуклеїнових кислот (**рибо-і дезоксирибонуклеази**) і ін. *Синтез і виділення ферментів у систему проток відбувається відносно постійно, збільшуючись у відповідь на прийом їжі.*

Синтез ферментів в ацинарних клітинах включає транспорт білків у цистерни шорсткуватого ендоплазматичного ретикулума, потім в апарат Гольджі, де фермент виявляється вмістом зимогенних гранул. Останні екзоцитуються через апікальну мембрану клітки. Основний спосіб виведення секрету з ацинарної клітини — мерокриновий, для виходу однієї гранули досить 7 мс. За здатністю синтезувати білки-ферменти підшлункова залоза набагато перевершує печінку.

ФЕРМЕНТИ ПІДШЛУНКОВОГО СОКУ

Протеолітичні ферменти синтезуються в ацинарних клітинах у неактивній формі — зимогенні, активує їх трипсин.

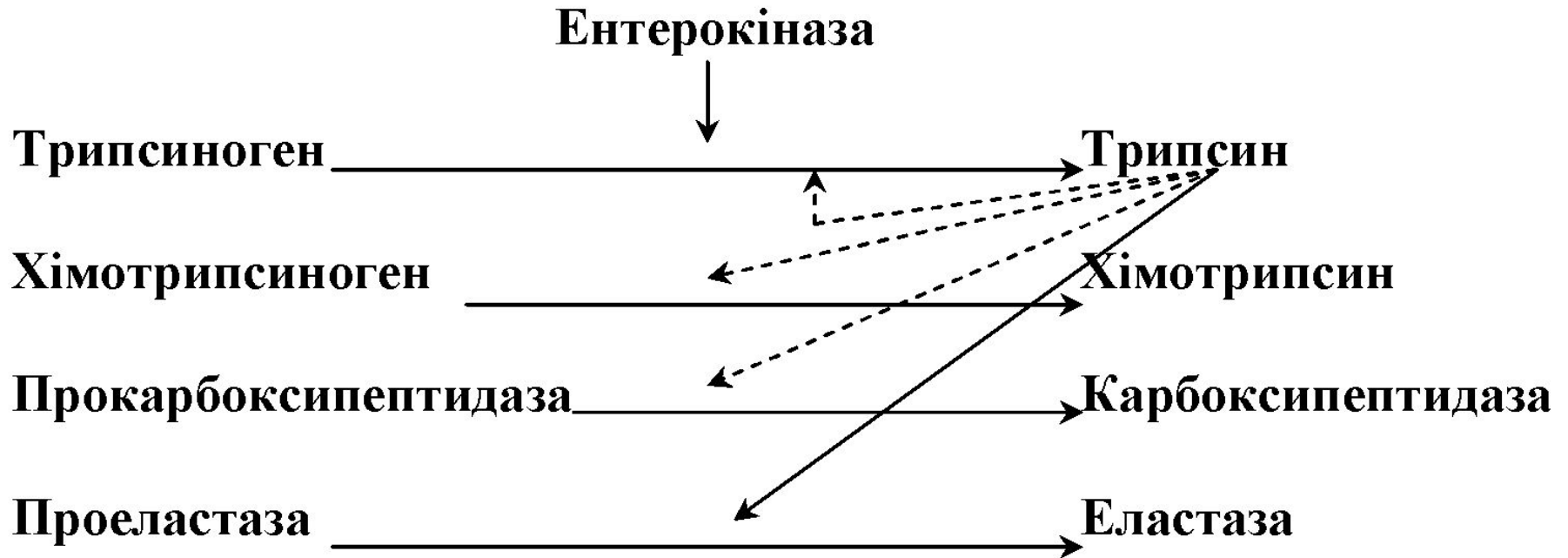


Рис. Механізм активації протеолітичних ферментів підшлункової залози у дванадцятипалій кишці.

Процеси активації є високоспецифічними й в основному складаються з розщеплення пептидного зв'язку у визначеному місці поліпептиду. Так, трипсин утворюється при розщепленні попередника в положенні 7 (Ліз 6-Іле 7), хімотрипсин — у положенні 16 (Арг 15-Іле 16), фосфоліпаза А — у положенні 8 (Арг 7-Ала 8) і т.п.

Трипсин має високу специфічність і з найбільшою здатністю гідролізує зв'язки в поліпептидах, утворені **аргініном і лізином**. Він також гідролізує зв'язки, утворені **орнітином, амінокапроною і гуанідиномасляною кислотами**. За основними властивостями *близький до трипсину калікреїн і гідролізує субстрати — похідні аргініну*. У порівнянні з трипсином хімотрипсин володіє більш широкою субстратною специфічністю. З високою швидкістю він гідролізує зв'язки, утворені **тирозином, триптофаном, фенілаланіном, а також лейцином і метіоніном**. Трипсин і хімотрипсин з підшлункових залоз різних тварин за субстратною специфічністю досить подібні.

Еластаза (панкреатопептидаза) має меншу

специфічність, ніж два попередні ферменти.

Карбоксипептидази гідролізують С-кінцеві амінокислотні залишки в молекулах білків і поліпептидів.

Карбоксипептидаза А більш специфічна до амінокислот з ароматичними або великими аліфатичними ланцюгами, а *карбоксипептидаза В* — до лізину й аргініну (діамінокислотам).

У підшлунковій залозі синтезуються й **інгібітори протеолітичних ферментів**. Прикладом таких білків можуть бути два інгібітори трипсину. Ці низькомолекулярні білки (м.м. 6-7 кДа) **утворюють неактивний комплекс з трипсином, а також знижують активність хімотрипсинів і калікреїна.**

Один з цих білків— **інгібітор Казаля** — **активний тільки стосовно трипсину**. Він локалізований в ацинарних клітинах усередині зимогенних гранул разом із трипсиногеном і зимогенами інших протеїназ. Фізіологічна роль цих (і інших) інгібіторів у першу чергу полягає в запобіганні клітин підшлункової залози аутолізу.

Взаємодія аутолітичних ферментів виявляється насамперед у процесах активації їх зимогенів. Синергізм у роботі цих ферментів чітко простежується в процесах гідролізу білків у дванадцятипалій кишці. *Пептиди, що утворюються під дією трипсину, є субстратами для карбоксипептидази В, а продукти гідролізу, що протікає під дією хімотрипсина і еластази, стають субстратами для карбоксипептидази А.*

РЕГУЛЯЦІЯ СЕКРЕЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Регуляція поживними речовинами

Підшлункова залоза людини і тварин бере участь у періодичному функціонуванні травного тракту в залежності від характеру харчування і наявності (відсутності) їжі в шлунку.

У собак періодична секреція залози найбільш чітко виражена в перші години після звільнення шлунка від їжі. При тривалому голодуванні (8-10 днів) вона стає менш регулярною, вміст ферментів у соку зменшується. Після початку їжі (годовлі) секреція підшлункового соку з'являється через 1-3 хв і стає безперервною, але коливається в часі. На м'ясні продукти виділяється сік більш лужної реакції, ніж на хліб і молоко.

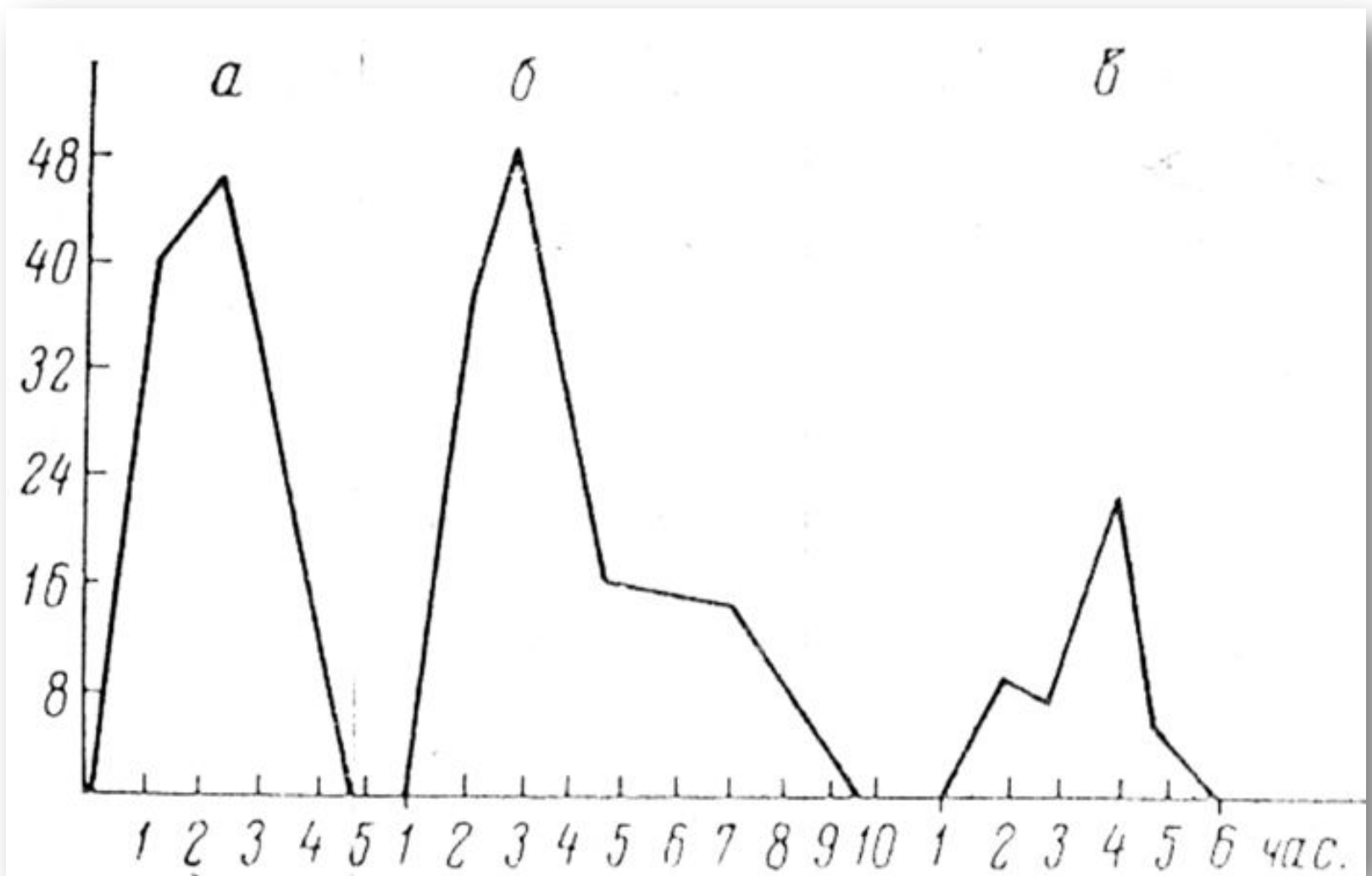


Рис. Секреція панкреатичного соку пішлункової залози собаки в залежності від характеру харчування:

- **а – після 100 г м'яса; б – 250 г хліба; в – 600 мл молока.**

Склад ферментів соку також залежить від складу їжі. У соці, виділеному на жири, концентрація ліпаз у 3-5 разів перевищує аналогічні концентрації в соці, що виділився на м'ясо. У соці, отриманому при згодовуванні молока, присутні всі панкреатичні ферменти, тому що в молоці утримуються всі основні речовини їжі: жири, білки і вуглеводи. Від якості їжі залежить і активування проферментів, що особливо яскраво виражено у випадку аутокаталітичного перетворення трипсиногена в трипсин.

Така залежність характеру секреції підшлункової залози на різну їжу виникає порівняно в ранньому періоді постнатального розвитку.

Виробляється така реакція (зміни ферментативного складу соку) на харчові речовини протягом індивідуального життя тварини по типу складнорефлекторної харчової реакції.

Крім цього, секреція зазнає змін, що викликаються особливостями обмінних процесів, зміною ритму харчування, змінами температури навколишнього середовища, фізичного навантаження та ін.

Наприклад, при підвищенні температури середовища секреція амілази підшлунковою залозою собак різко підсилюється, а хімотрипсина і ліпаз — знижується. При нормальному фізичному навантаженні секреція підшлункової залози підсилюється, а при значній (біг, ~7 км/година) — знижується.

Ферментативна адаптація підшлункової залози починає розвиватися з перших днів змін в харчуванні тварини. Повного розвитку такі процеси у собак досягають через 11–12 діб. Ці адаптаційні процеси опосередковані надходженням у кров продуктів гідролізу харчових речовин. Адаптація можлива й у межах однієї групи ферментів у відповідь на природу їжі.

Так, при харчуванні білками тваринного походження відзначається високий вміст у панкреатичному соці трипсину, а рослинні білки стимулюють секрецію хімотрипсину. При вживанні м'ясній їжі трипсиноген підшлункового соку собак швидше активується ентерокиназою, ніж при харчуванні молоком.

Усі ці зміни стосуються не тільки білків-ферментів. При якісно різному харчуванні в соці підшлункової залози змінюється і вміст неорганічних іонів, особливо іонів кальцію.

У собак здатність підшлункової залози адаптуватися до характеру їжі різко знижується *при недостатній кількості білку в раціоні*. Це викликає збільшення секреції соку, але знижує кількість усіх ферментів і швидкість їхнього виділення. **При тривалому згодовуванні малобілкової їжі ці функціональні порушення супроводжуються і зміною морфологічної структури залози, фізико-хімічних властивостей протеїназ, електрофоретичних властивостей секрету, зниженням синтезу білка, особливо при недостатній кількості в їжі незамінних амінокислот.**

Ферментативну адаптацію підшлункової залози до якості їжі пригнічує і відсутність вітамінів, у першу чергу, вітамінів групи В и вітаміну К.

Таким чином, **зміна секреції ферментів відповідно до вмісту харчових речовин у кормі забезпечує найбільш повне їхнє перетравлення в тонкій кишці.** Саме в цьому полягає специфічність ферментативної адаптації підшлункової залози. Якщо корм істотно відрізняється за складом від “норми” або включаються “пригнічувачи” адаптаційних ферментовидільних процесів підшлункової залози, підключається менш специфічний (і менш м’який) механізм — збільшення кількості соку, що секретується.

КИШКИ.

НЕРВОВИЙ КОНТРОЛЬ ПАНКРЕАТИЧНОЇ СЕКРЕЦІЇ

Більш 100 років тому І.П.Павлов вперше встановив, що блукаючі нерви регулюють секрецію підшлункової залози. **Стимуляція волокон блукаючих і черевного нервів викликає посилення панкреатичної секреції і підвищення кількості ферментів соку.**

Електрична стимуляція блукаючих нервів викликає деполяризацію ацинарних клітин.

Нейромедіатори: ацетилхолін, ВІП. *Холінергічні речовини (ацетилхолін, пілокарпін, метахолін і ін.) підсилюють процеси синтезу ферментів ацинарними клітинами залози.* Однак при аналізі таких ефектів необхідно враховувати те, що вільний відтік підшлункового соку може ускладнюватися через скорочення гладких м'язів великих проток залози і дванадцятипалої

Антихолінергічні речовини (атропін, бантін, пробантін, ізопропамід) справляють гальмівний ефект на секрецію ферментів на стадії трансляції в процесах синтезу білка.

Атропін, як і ваготомія, пригнічує секрецію амілази підшлунковою залозою кішки, викликану електричною стимуляцією волокон блукаючих нервів. Ця речовина блокує й ефекти електричної стимуляції черевних нервів (вони містять гальмуючі волокна для ацинарних клітин) на вироблення амілази залозою

Для оцінки даних по регуляції функції підшлункової залози можна використовувати принцип розподілу секреторного процесу на фази, запропоновані І.П.Павловим для роботи шлункових залоз.

Наявність першої фази секреції підшлункової залози свідчить про участь вищих відділів ЦНС у регуляції панкреатичної секреції. Викликається мозкова фаза думками про їжу, її запахом, смаком і актом ковтання. Секреція бікарбонатів підвищується до 10–15%, а ферментів — до 25% від максимального рівня. Пов'язують цю фазу з рефлекторним збудженням блукаючих нервів, тому ваготомія й атропін її пригнічують.

Значення мозкової фази: мобілізація ферментних запасів підшлункової залози.

Нервова регуляція залози здійснюється парасимпатичними, адренергічними і дофамінергічними структурами.

Парасимпатична система стимулює секрецію. Адренергічні нерви інгібують функцію підшлункової залози, знижуючи потік крові в судинах і пригнічуючи холінергічні імпульси в інтрапанкреатичних гангліях. Дофамінергічні нерви вегетативної нервової системи також беруть участь у регуляції секреторної функції підшлункової залози.



Шлункова фаза секреції підшлункової залози починається при надходженні їжі в шлунок, має нервові і гуморальні компоненти. Секреція в шлункову фазу стимулюється аферентними волокнами блукаючих нервів, що реагують на розтягнення фундального й антрального відділів шлунка. Парентеральне введення гастрину і розтягнення шлунка стимулює секрецію залози, а введення соляної кислоти в антральний відділ шлунка (гальмування виділення гастрину) знижує ацетилхолінову відповідь, таким чином гастрин виконує функцію медіатора в шлунковій фазі панкреатичної секреції. Вміст холецистокініну і секретину в плазмі збільшується в перші 10 хв після прийому їжі. *І в мозковій, і в шлунковій фазах секреції виділяється багатий ферментами і бідний водою й електролітами підшлунковий сік.* Цей сік по “агресивності” ідентичний соку, що продукується підшлунковою залозою внаслідок емоційних (центральных) стимулів. Тому дуже важливо при гострих захворюваннях підшлункової залози запобігати хворим (і людині, і собакам або іншим тваринам) зорових і взагалі органолептичних реакцій на їжу.

У кишковій фазі секреції нейрогуморальні впливи на підшлункову залозу сприяють більш інтенсивній секреції ферментів, ніж в інші фази травлення. Закиснення дванадцятипалої кишки стимулює секрецію води і бікарбонатів. Сприяють закисненню жовчні і жирні кислоти. *Секретин – основний медіатор реакції підшлункової залози на закиснення дванадцятипалої кишки. Також в цьому процесі беруть участь холецистокінін і холінергічні впливи.* Присутність в дванадцятипалій кишці *жирних кислот, моногліцеридів, білків, амінокислот, кальцію* стимулює секрецію ферментів у кишковій фазі. Важливе значення для виділення під впливом їжі ферментів має *ваго-вагальний рефлекс*. Найбільш важливою рефлексогенною зоною є зона великого дуоденального сосочка.

Ваготомія й атропін знижують секрецію ферментів, стимульовану невеликим навантаженням амінокислотами і жирними кислотами. Значне ж навантаження цими речовинами потенціює стимули, що викликають секрецію ферментів, незважаючи на розрив ваго-вагального рефлексу, і реалізується через стимуляцію виділення холецистокініна в дванадцятипалій кишці.

Стимуляція підшлункової залози зменшується під час спорожнення шлунка, а вночі й у проміжках між вживаннями їжі і її переварюванням залоза знаходиться під впливом гальмуючих імпульсів. Ці імпульси виникають у клубовій і товстій кишках у період припинення всмоктування води й електролітів.

Крім ваго-вагальних рефлексів кишкову фазу секреції підшлункової залози в не меншому ступені стимулюють **кишкові гормони**. Але продукція цих гормонів має нервовий механізм регуляції — блукаючими нервами.

Під час цефалічної та шлункової фази, стимуляція блукаючого нерва викликає вивільнення панкреатичного соку

1. Кислий хіму́с надходить у 12-палу кишку, викликає вивільнення ентероендокринними клітинами секретину, у той час як жирний, багатий протеїнами хіму́с викликає вивільнення холецистокініну

2. Холецистокінін та секретин потрапляють у кров

3. Після досягнення підшлункової залози холецистокінін викликає секрецію багатого на ферменти соку; секретин викликає секрецію соку, багатого на бікарбонати

В усіх фазах травлення закиснення дванадцятипалої кишки стимулює виділення секретину. Присутність жовчі, продуктів перетравлення білків і жирів цей процес підсилюється. Секретин стимулює виділення води і бікарбонатів. Холецистокінін, що вивільняється у відповідь на появу продуктів перетравлення білків і жирів у дванадцятипалій кишці, стимулює секрецію підшлункової залози. Виділення холецистокініна відбувається, головним чином, у шлункову і кишкову фази секреції. Ваго-вагальний рефлекс і пептидергічні реакції мають велике значення у всіх трьох фазах травлення.

ГУМОРАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ СЕКРЕЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Гуморальні механізми забезпечують функціональну єдність усіх компонентів гастропанкреодуоденальної зони.

Гуморальна регуляція (лат. humor — рідина) взагалі — це механізм координації процесів життєдіяльності організму, що здійснюється через рідкі середовища — кров, лімфу, тканинні рідини — за участю біологічно активних речовин, які виділяються клітинами, тканинами й органами. Важливу роль у такій регуляції відіграють гормони — продукти функціонування ендокринних клітин.

Основна маса ендокринних клітин підшлункової залози зосереджена в острівцях Лангерганса. Частина таких клітин розсіяна по паренхімі органу, вступаючи в тісний контакт з екзокринними клітинами.

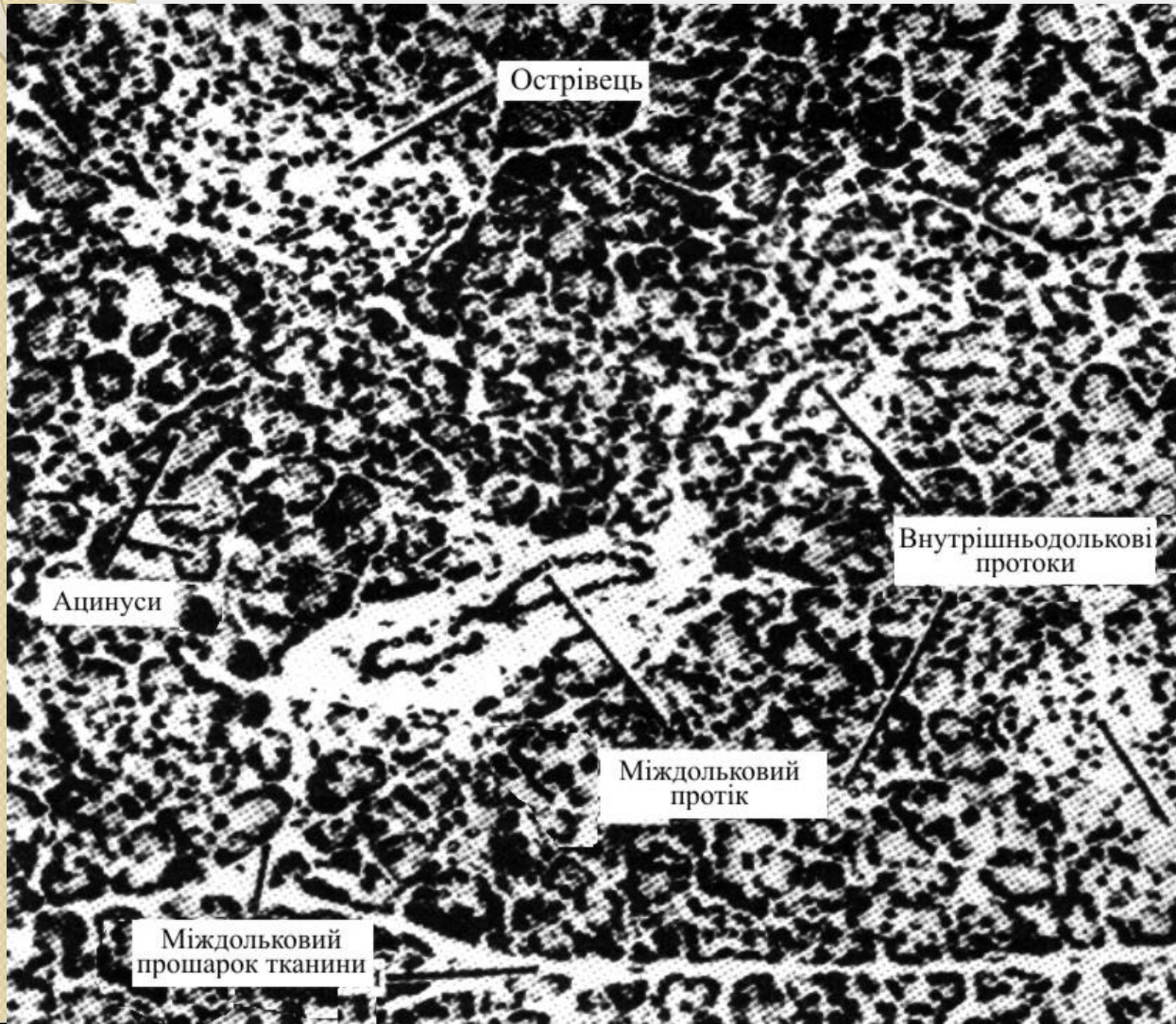


Рис.
Мікрофотографія підшлункової залози.

Однак на підшлункову залозу впливають гормони й інших ендокринних клітин й органів. Це гормони гіпофіза, щитовидної і паращитовидної залоз, наднирників і АПУД-системи (англ. Amine – content Precursor Uptake and Decarboxylation). Клітини цієї системи сконцентровані переважно в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, у т.ч. у підшлунковій залозі, і синтезують гастроінтестинальні пептиди.

З великої розмаїтості біологічно активних речовин більш 30 пептидів беруть участь у регуляції функцій підшлункової залози.

Найбільш ефективними стимуляторами екзокринної секреції підшлункової залози є гормони:

- 1) секретин;
- 2) холецистокінін.

Секретин виділяється S-клітинами слизової оболонки тонкого кишечника і стимулює клітини, що вистилають протоки і секретують головним чином бікарбонати, інші іони і воду.

Холецистокінін (гормон ендокринних клітин тонкої кишки, викликає скорочення жовчного міхура; інша назва — панкреазимін, тому що вперше показана його стимулююча дія на секрецію ферментів підшлунковою залозою) викликає таке виділення панкреатичного соку, як і після згодовування м'яса. Одночасно із збільшенням кількості соку підвищується концентрація бікарбонатів і активність трипсину.

Нейротензин також збільшує секрецію підшлункової залози з одночасним збільшенням активності трипсину, амілази, ліпази при практично постійному рН.


Тироліберин-релізинг-фактор гіпоталамуса гальмує секрецію підшлункової залози. У ранньому неонатальному періоді його в підшлунковій залозі більше, ніж у гіпоталамусі. Однак такий вплив тироліберина не обмежується поняттям “гальмування”. Це вплив досить складний і залежить як від дози самого пептиду, так і від інших пептидів. Наприклад, в ізольованій підшлунковій залозі тироліберин гальмує секрецію, викликану холецистокініном і знижує амілолітичну активність соку. У той же час, ін'єкція пептиду в гіпоталамус приводить до різкого (у 2–3 рази) посилення секреторної функції підшлункової залози.

Соматостатин також проявляє різнонаправлені ефекти на підшлункову залозу, можливо, тому, що соматостатинсекретуючі нейрони мають численні контакти з волокнами, що виділяють інші активні речовини: дофамін, серотонін і панкреатичний поліпептид. Соматостатин виявлено й у криптах тонкої кишки, і в островковій частині підшлункової залози.

Діє через кров (ендокринно), безпосередньо на сусідні клітини (паракринно), через нервові закінчення (синаптично), ефекти його залежать від місця і способу введення. Так, при внутрішньовенній інфузії соматостатина панкреатична секреція різко пригнічується (навіть до повного пригнічення). Ін'єкція пептиду в область хвостатого ядра, навпаки, приводить до посилення секреторної функції підшлункової залози. Аналогічні ефекти спостерігаються під час мікроін'єкції його в гіпоталамус, хоча через 70–80 хв секреторна функція підшлункової залози знижується.

Соматостатин діє на ЦНС (гальмує нейронну активність і виділення ацетилхоліну, є агоністом опіатних рецепторів), на функцію всмоктування в кишечнику (пригнічує транспорт глюкози, іонів), на моторну функцію шлунково-кишкового тракту (пригнічує випорожнення шлунка, жовчовиділення, скорочення сфінктера Одді), на метаболічні процеси (пригнічує виділення НСІ шлунком, пепсину й амілази слини, бікарбонатів і підшлункових ферментів) і справляє ендокринну дію (пригнічує процеси виділення гормону росту, тироліберина, інсуліну, глюкагона, вазоінтестинального пептиду, пролактину, холецистокініна, гастрину, мотиліна, серотоніна й ін. гормонів).

Енкефаліни мають широкий спектр дії і, крім участі в больовій чутливості і регуляції секреції шлунка, є рилізінг-гормонами (статинами) і трофічними судинними активаторами. Існує велика кількість рецепторів до енкефалінів (та їхніх природ-них аналогів), вони локалізуються як з зовнішньої, так і з внутрішньої сторони плазматичної мембрани, енкефаліни можуть взаємодіяти з ліпідним бішаром плазматичної мем-брани. Лей-енкефаліни переважають у вставних, а мет-ен-кефаліни — у моторних ланках дуги місцевого рефлексу тонкої кишки. *Енкефаліни утворюються в найбільшій кон-центрації в слизовій оболонці тіла й антрального відділу шлунка, а в підшлунковій залозі концентрація цих пептидів досить низька.*



Введення лей-енкефаліна в периферичний кровотік знижує кількість панкреатичного соку в два рази. Мікроін'єкція в хвостате ядро різко посилює виділення підшлункового соку з підвищенням у ньому концентрації бікарбонатів, а в гіпоталамус – протягом першої години знижує наполовину секрецію, а потім протягом 30 хв у 2 рази збільшує виділення підшлункового соку. Після цього секреція залози знову знижується. Мет-енкефаліни роблять менш виражені ефекти на екзокринну функцію підшлункової залози.

Бомбезин, що знаходиться в нервовій тканині, в епітеліальних клітинах кишки і шлунка, в ендокринних клітинах шлунка і підшлункової залози, у людини є слабким, а в собаки сильним рилізінг-гормоном для панкреатичного пептиду, однак гальмує виділення останнього у відповідь на їжу. **Одним з факторів посилення секреції підшлункової залози під впливом бомбезина є стимулювання пептидом звільнення холецистокініна.** Введення бомбезина, і введення холецистокініна однаково збільшують секрецію підшлункового соку, концентрацію в ньому бікарбонатів, активність трипсину й амілази.

Субстанція П, що виявлена у всіх тварин у нервовій тканині, а також у тонкій кишці (і ін. органах), **здійснює як полегшуючий, так і гальмівний ефекти на більшість холінергічних си-напсів.** Введення субстанції П в периферичний кровотік викликає секрецію панкреатичного соку в 2 рази >, ніж згодовування 100 г м'яса. Але у нагодованих собак цей пептид гальмує секрецію. Можливо, що до цього має відно-шення пригнічення стимульованого глюкозою виділення інсуліну.

Гастрин за структурою близький до холецистокініну, але має більш слабку дію на секрецію підшлункової залози. Гастрин, особливо пентагастрин (С-термінальний фрагмент гастринна) у собак викликає різке збільшення секреції панкреатичного соку з посиленням виходу бікарбонатів і ферментів. У людини пентагастрин не ефективний. Можливо, гастрин (як і холецистокінін) підвищує проникність ацинарних клітин для іонів кальцію, натрію і калію, що приводить до деполяризації плазматичної мембрани і посиленню екзоцитоза.

Вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) широко розповсюджений у ЦНС (кора, гіпокамп, мигдалина, гіпоталамус) і в органах травлення — у волокнах блукаючих нервів, у нервових сплетеннях стінки шлунка і кишки. Він специфічно зв'язується мембранами ацинарних клітин і збільшує секрецію підшлункової залози. Ще однією з важливих властивостей пептиду є його здатність збільшувати вміст цАМФ у тканинах підшлункової залози.

Панкреатичний поліпептид (ПП) виявлений у ендо- і екзокринних клітинах підшлункової залози і, як багато регуляторних пептидів, у тканинах мозку й у блукаючих нервах. Тому резекція цих нервів послабляє вторинне підвищення вмісту ПП у крові після прийому їжі.

Панкреатичний поліпептид знижує як базальний рівень секреції панкреатичного соку і вмісту в ньому білка і бікарбонатів, так і рівень секреції соку при стимуляції секретином і холецистокініном.

Вазопресин — гіпоталамічний пептид, “антидіуретичний гормон”, також впливає на секрецію підшлункової залози. У досліджах на собаках встановлено, що при введенні в периферичний кровотік вазопресина зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, викликана згодовуванням м'яса, різко знижується, а іноді і блокується.

Ацетилхолін. Механізм цієї активації — звільнення іонів кальцію з ендоплазматичного ретикулула з наступним екзоцитозом ферментів. Однак при аналізі ефектів ацетилхоліну потрібно пам'ятати, що він стимулює вивільнення α -клітинами підшлункової залози глюкагона, що гальмує секреторну функцію ацинарних і обкладкових клітин.

Серотонін надходить у кров з усіх його клітинних депо, але основна його кількість у крові кишкового походження. Виділення серотоніна збільшується під впливом ацетилхоліну, адреналіну і норадреналіну, а також при введенні НСІ у дванадцятипалу кишку. Серотонін пригнічує секрецію підшлункової залози собаки, викликану їжею, але не впливає на секрецію, стимульовану секретином.

У механізмах регуляції секреції підшлункової залози важливе місце належить неорганічним іонам, у першу чергу іонам кальцію. Ацинарні клітини підшлункової залози (подібно таким у слинних і слізних залозах) секретують рідину, багату ізотонічним NaCl. Показано, що в ацинарних клітинах щура є мала базальна секреція. Всі агоністи (ацетилхолін, холецистокінін, бомбезин), діючи на метаболізм клітинного кальцію, помітно збільшують Ca^{2+} -залежну секрецію рідини. Оскільки ацинарні клітини підшлункової залози у свині і людини мають Ca^{2+} -, що активують K^+ -канали, то секрецію рідини ацинарними клітинами можна об'єднати схемою.

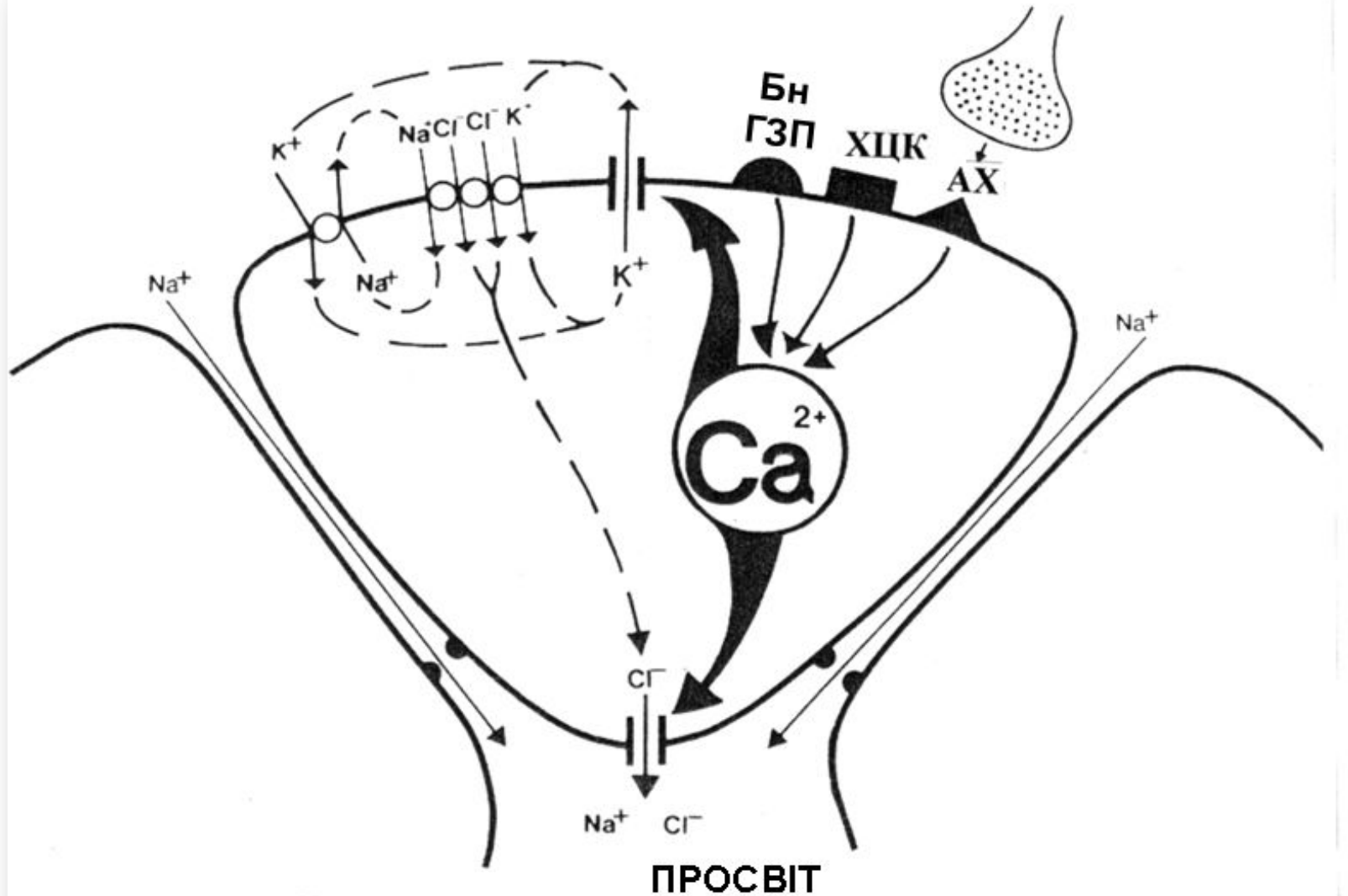


Рис. Схема спряження „стимул-секреція” в ацинарних клітинах підшлункової залози:

АХ – ацетилхолін; ГЗП – ген-зв’язаний пептид; ХЦК – холецистокінін; Бн – бомбезин.

У випадку ацинарних клітин підшлункової залози миші і щура, у яких не виявлені активовані Ca^{2+} K^{+} -канали, секрецію рідини можна пояснити push-pull (відштовхування-притягання) моделлю, запропонованою Kasai і Augustine.

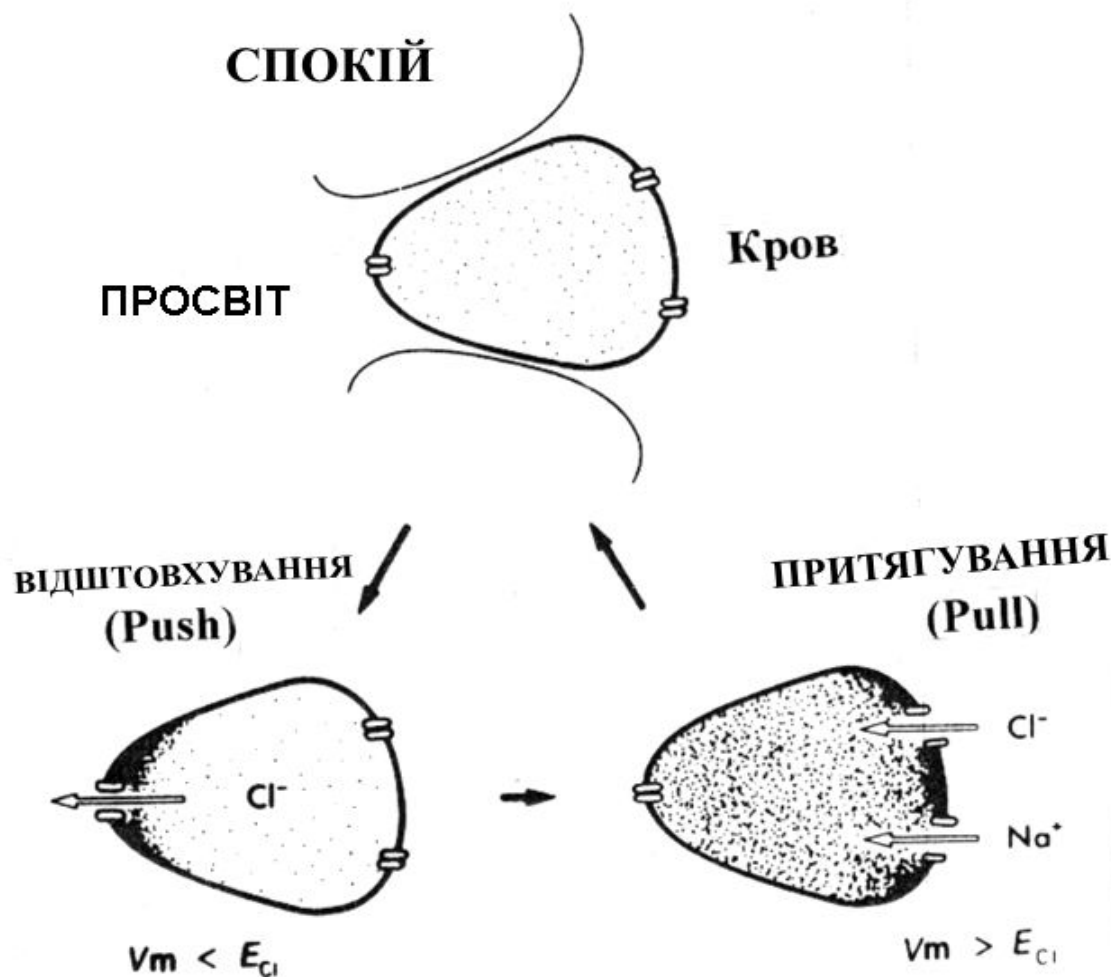


Рис. Схема секреції хлору в ацинарних клітинах.

ВЗАЄМОДІЯ ЕКЗО- І ЕНДОКРИННИХ ФУНКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Перше зазначення існування екзо- і ендокринних функцій підшлункової залози зробив Коулі (Cawley) у 1788 р. А перший експериментальний доказ такого взаємозв'язку одержав у 1901 Л.В. Соболев, який встановив, що атрофія зовнішньосекреторних елементів підшлункової залози приводить до змін острівцевої тканини.

Інсулін впливає на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози, регулюючи процеси синтезу хімотрипсина (і інших ферментів), полегшуючи транспорт амінокислот в ацинарних клітинах. Гальмуючий ефект глюкагона на панкреатичну секрецію, стимульовану секретинном, виражається в уповільненні секреції ферментів, але не їхнього синтезу. Про це свідчить короткий латентний період (кілька хвилин) дії пептиду. Інші гормони підшлункової залози також впливають на її екзокринну функцію, але характер, ефективність і механізми їхньої дії різні.

Також, ендокринна функція підшлункової залози залежить від її зовнішньосекреторної активності. Про це свідчить той факт, що гормони, що стимулюють екзокринну панкреатичну секрецію, впливають на вміст у крові гормонів, що виробляються підшлунковою залозою.

Острівці Лангерганса містять близькі по походженню клітини декількох типів. Клітини кожного типу продукують якийсь один гормон підшлункової залози. Усі ці гормони кожний по-своєму важливі в процесах метаболізму, особливо, в обміні вуглеводів. Але серед цих гормонів перше місце по важливості займає все ж таки інсулін.

Тип клітин	Гормони, які синтезуються
А-клітини (α -клітини)	Глюкагон
В-клітини (β -клітини)	Інсулін
Д-клітини	Соматостатин
F-клітини	Панкреатичний поліпептид

**Таблиця.
Гормони
підшлункової
залози**

ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ

Печінка виконує в організмі важливі функції, серед яких:

- 1) участь у травленні;
- 2) кровотворення в ембріональному періоді;
- 3) знешкодження речовин, що надходять зі шлунково-кишкового тракту;
- 4) депо для глікогену і регуляція концентрації цукру в крові;
- 5) синтез і розщеплення білків, амінокислот, пуринових тіл, утворення сечовини (у ссавців);
- 6) синтез речовин системи згортання крові;
- 7) участь у водному, жировому, пігментному обміні, у кислотно-лужній рівновазі;
- 8) окислювання кетонових тіл і ін.

Бар'єрна функція печінки складається в детоксикації (знешкодженні) продуктів обміну (наприклад, продуктів розпаду білків з утворенням сечовини), в інактивації гормонів, у затримці мікробів, в інактивації чужорідних речовин.

Печінка бере участь і в кровотворенні. В ембріональний період вона є важливим джерелом еритроцитів. Печінка дорослого організму синтезує багато білків крові, які беруть участь у її згортанні, екскретує продукти розпаду гемоглобіну (жовчні пігменти) і накопичує залізо, що потім використовується для синтезу гемоглобіну.

Однієї з важливих функцій печінки є синтез і секреція жовчі, що, потрапляючи в кишечник, сприяє розщепленню, омиленню, емульгуванню й всмоктуванню жирних кислот, підсилюючи при цьому перистальтику самого кишечника й активуючи деякі травні ферменти.

СКЛАД, ВЛАСТИВОСТІ Й УТВОРЕННЯ ЖОВЧІ

Таблиця.

Склад, рН та питома вага печінкової та міхурової жовчі

Компоненти	Печінкова жовч, ммоль/л	Міхурова жовч, ммоль/л
Жовчні кислоти	35,0	310,0
Жовчні пігменти	0,8 – 1,0	3,1 – 3,2
Холестерол	~ 3,0	25,0 – 26,0
Фосфоліпіди (в основному фосфатидилхолін)	1,0 165,0	8,0 280,0
Іони :	5,0	15,0
натрію	2,4 – 2,5	11,0 – 12,0
калію	~ 90,0	14,5 – 15,0
кальцію	45,0 – 46,0	~ 8,0
хлору		
бікарбонату		
рН	7,3 – 8,2	6,5 – 6,8
Питома маса	1,01 – 1,02	1,03 – 1,05
Вода, %	95 - 97	80 - 86

Через присутність білірубіна (продукт розпаду гемоглобіну) жовч має золотистий колір.

Склад електролітів жовчі приблизно такий же, як і в плазмі крові (за винятком HCO_3^- , концентрація якого в 2 рази більша).

Жовчні кислоти — це тетрациклічні монокарбонові кислоти з класу стероїдів, що синтезуються з холестерину. На даний час відомо більш 30-ти жовчних кислот, головними представниками яких є *холева і хенодезоксихолева (первинні жовчні кислоти), дезоксихолева і літохолева (вторинні жовчні кислоти)*. Питання про видові відмінності жовчі по складу жовчних кислот остаточно не вирішене. Однак встановлено, що у людини і собаки переважає холева кислота, у кролика — дезоксихолева, у мурчака — хенодезоксихолева, у ведмедів — урсохолева й ін. Склад жовчних кислот зв'язаний і з властивостями їжі.

У печінці жовчні кислоти знаходяться у виді кон'югатів, в основному, з гліцином і менше — з таурином (кількість останнього обмежена).

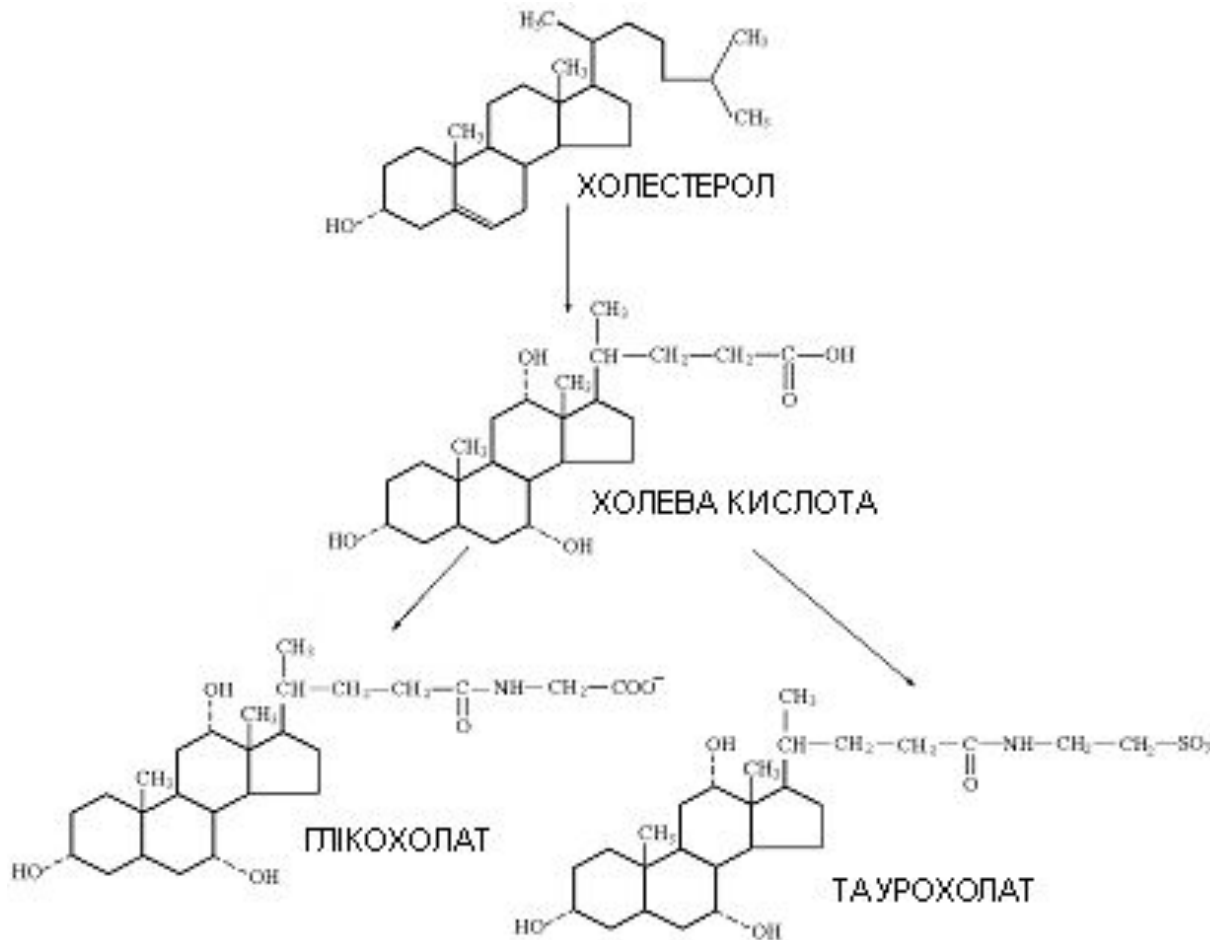


Рис. Холестерол, холева кислота та її кон'юговані форми – глікохолат і таурохолат.

Завдяки амфіпатичним властивостям, жовчні кислоти, їхні солі і кон'югати є ефективними детергентами і емульгаторами. Залишки гліцину ($-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COO}-$) і таурини ($-\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3-$) є гідрофільними, а стероїдне ядро - гідрофобним. Така будова молекули і забезпечує їй амфіфільні властивості, а кон'югована форма стійка до всіх травних ферментів. Кон'юговані кислоти краще розчинні у воді, краще дисоціюють з утворенням солей (в основному з Na^+).

Розчинність солей жовчних кислот залежить від рН: зі зниженням рН їхня розчинність падає (при рН 4,0 і нижче вони випадають в осад), при рН 7,0 і вище вони цілком розчинені. Це дуже важлива властивість, особливо з врахуванням рН у шлунку й у тонкій кишці.

Гідрофільні (гідроксильні і карбоксильні) групи молекул жовчних кислот знаходяться на одній стороні молекули, а гідрофобна частина молекули — (стероїдне ядро, метильні групи) — на протилежній. Завдяки такій будові молекули жовчних кислот (і їх кон'югатів) на межі розподілу ліпідної і водної фаз утворюють мономолекулярний шар. У такому шарі **гідрофільні групи звернені до водної фази, а гідрофобні — до ліпідної.** При концентрації, що дорівнює критичній концентрації міцеллоутворення (~ 2 ммоль/л), жовчні кислоти утворюють міцели.

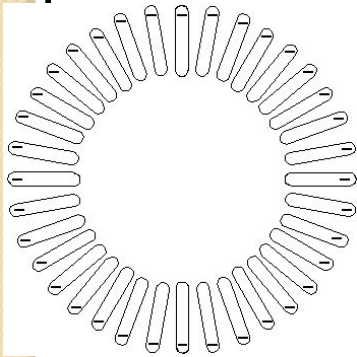



Рис. Схема
міцели глікохолата
в розчині NaCl.

Це упорядковані агрегати, внутрішня частина яких може вміщувати ліпіди й інші нерозчинні у воді речовини. Гідрофільні групи жовчних кислот контактують з водою, а їхні негативні заряди компенсуються рівним числом позитивно заряджених іонів (наприклад, Na^+).



Міцели часто містять і холестерол, і фосфоліпіди (змішані міцели). *Якщо концентрація холестерола перевищує ємність міцел (або концентрація жовчних кислот зменшується до рівня нижче критичного), то стерин випадає в осад з утворенням холестеролових жовчних каменів.* Таке часто буває при підвищенні в організмі естрогенів, вуглеводній дієті, надлишковій масі, запаленні клубової кишки. Пероральне введення жовчних кислот (особливо хенодезоксихолевої і урсодезоксихолевої, не викликаючих діарею) сприяє розчиненню таких каменів.

За добу печінка дорослої людини секретує 600–1200 мл (зі швидкістю близько 0,4-0,8 мл/хв) жовчі.

Середня інтенсивність секреції жовчі в годину в собак — 0,25 мл/кг, у кішок — 0,45мл/кг. Половина цієї кількості проходить через жовчний міхур, ємність якого приблизно в 5 разів менша загальної кількості жовчі.

Ця різниця в обсягах компенсується реабсорбцією води в жовчному міхурі: за 2–3 години — до 90%. З цієї причини **концентрація органічних речовин і неорганічних аніонів у жовчному міхурі перевищує їх концентрацію в печінковій жовчі**. Мембранний механізм реабсорбції полягає в тому, що вода виходить за іонами Na^+ , що виводяться натрієвим насосом. За катіонами виводяться і аніони — Cl^- і HCO_3^- . Вихід останніх підсилює і вихід H_2O . У результаті таких процесів не тільки підвищується концентрація речовин, але і знижується рН.

У жовчі людини, собаки і кішки переважає **оранжево-коричневий пігмент білірубін**; у жовчі травоядних і птахів — **зелений білівердин**. Це лінійні тетрапіролові з'єднання з різною кількістю і місцем розташування замісників — **кінцеві продукти розпаду гемоглобіну й інших гемопротеїдів**.

Жовчні пігменти утворюються в клітинах ретикулоендотеліальної системи (кістковий мозок, селезінка, Купферові клітини печінки), якщо фагоцитують старі або ушкоджені еритроцити.

Гемогрупа (залізорпфуринова група) розпадається з утворенням **вільного Fe^{3+}** (знову використовується організмом) і **білівердину**.

Білівердин — перший продукт розмикання циклу, відновлюється в білірубін, що транспортується в печінку в комплексі із альбуміном сироватки.

У печінці **білірубін** перетворюється у водорозчинне похідне — глюкуронід. Цей кон'югат і надходить у жовч.

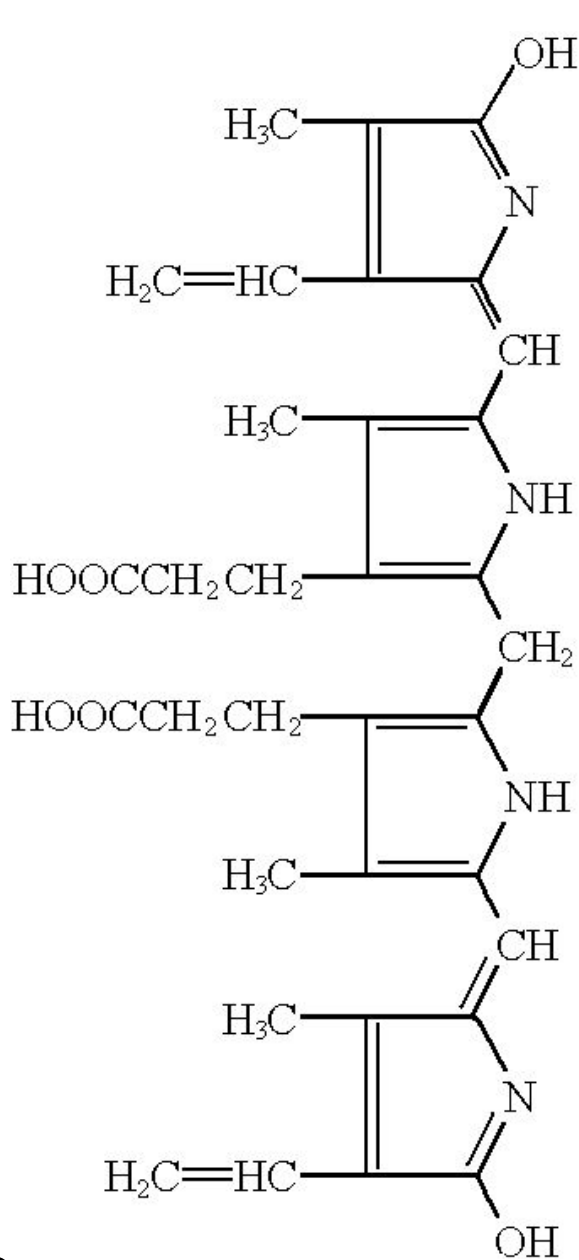


Рис. Білірубін

До складу жовчі входять також:

- ✓ ферменти (амілази, фосфатази, протеази, каталази, оксидази),
- ✓ гормони,
- ✓ амінокислоти,
- ✓ глікопротеїди,
- ✓ вітаміни,
- ✓ жирні кислоти,
- ✓ рибофлавіни й інші речовини,
- ✓ у тому числі кінцеві продукти обміну і лікарські препарати.

Міхурова жовч містить, крім того, речовини слизуватого секрету, що виділяється залозами жовчного міхура і жовчних проток.

СЕКРЕЦІЯ І ФУНКЦІЇ ЖОВЧІ

Близько 70% добової жовчі надходить з канальців печінки, а близько 30% — з більш великих каналів. **Канальцева жовч утворюється за двома механізмами: залежного і незалежного від жовчних кислот.**

Залежний від жовчних кислот механізм секреції. Існує два джерела жовчних кислот: синтезовані в гепатоцитах та активно поглинені гепатоцитами з портальної крові. Активне поглинання жовчі дуже ефективно — близько 80% жовчних кислот поглинаються гепатоцитами. Жовчні кислоти, що поглинаються гепатоцитами з портальної крові і синтезовані в них заново, виділяються за допомогою активного транспорту за участю мембранних білкових переносників. За жовчними кислотами через мембрани гепатоцитів **за осмотичним градієнтом в канальці виходить вода.** Тому жовч і є **ізотоничною крові.** У процесах секреції жовчі, незалежної від жовчних кислот, бере участь вода, катіони Na^+ і аніони Cl^- і HCO_3^- . Рушійною силою цих процесів є **АТФ-залежний транспорт Na^+ .** Енергозалежно в жовчні канальці секретується білірубін і фосфоліпіди, а також холестерин. Аналогічними шляхами виводяться й екзогенні речовини — ліки і токсини.

Жовчні кислоти, що попадають у складі жовчі в дванадцятипалу кишку, організовані в змішані міцели, що містять холестерин і фосфоліпіди (в основному фосфатидилхолін).

У самій кишці в міцели вбудовуються жирні кислоти і моногліцериди — продукти гідролізу жирів.

Концентрація жовчних кислот у дванадцятипалій кишці завжди вище критичної концентрації міцелоутворення, так що кількість жовчних кислот (і кон'югатів) у вільному стані мало.

У дистальному відділі клубової кишки й у товстій кишці частина солей І-них жовчних кислот перетворюється у ІІ-ні (літохолеву, дезоксихолеву) за допомогою дегідроксилування під дією ферментів бактерій.

Жовчні кислоти при подальшому просуванні також всмоктуються частково активним, частково — пасивним транспортом.

Першими залишають міцели ліпіди і дифундують через мембрану щіткової облямівки епітеліальних клітин кишки.

Дегідроксилування і розщеплення кон'югатів підвищує розчинність жовчних кислот у ліпідах плазматичних мембран, чим полегшується їх пасивний транспорт.

Близько 10% (іноді до 20%) жовчних кислот виводиться з організму. Жовчні кислоти відіграють у функціонуванні кишечника визначену (на жаль, мало вивчену) роль. При концентрації жовчних кислот, що перевищує критичну концентрацію їх міцелоутворення, слизова кишечника секретує багато електролітів і води, що приводить до хологенної діареї.

Для ліполізу жирної їжі необхідний пул жовчних кислот, що досягає 0,25 г/кг маси тіла, тоді як в організмі описана вище кишково-печіночна циркуляція жовчних кислот створює загальний пул всього 0,05 г/кг. Однак організм не відчуває дефіциту в жовчних кислотах, тому що вони циркулюють між кишечником і печінкою, роблячи до 12–13 циклів за добу. Постійна втрата жовчних кислот з калом поповнюється їхнім синтезом у гепатоцитах.

Білірубін (як і інші жовчні пігменти) реабсорбується в жовчному міхурі і кишечнику в дуже невеликій кількості.
Кон'югати жовчних пігментів розщеплюються бактеріальними ферментами в товстій кишці.

Близько 20% продукту такого гідролізу — уробіліногена — всмоктується. Невелика частина його, минаючи печінку, попадає у велике коло кровообігу і виводиться з сечею, на світлі перетворюється в уробілін. Велика частина уробіліногена (~90% що всмокталось) знову попадає в печінку і жовч. Близько 80% уробіліногена виводиться з організму з калом. Проявом порушень обміну білірубіна є жовтяниця — наслідок підвищеної концентрації пігменту в плазмі крові. Найбільш частими причинами цього є посилений розпад еритроцитів, порушення процесів кон'югування (або транспорту) білірубіна в гепатоцитах і затримка відтоку жовчі жовчними каменями і пухлинами.

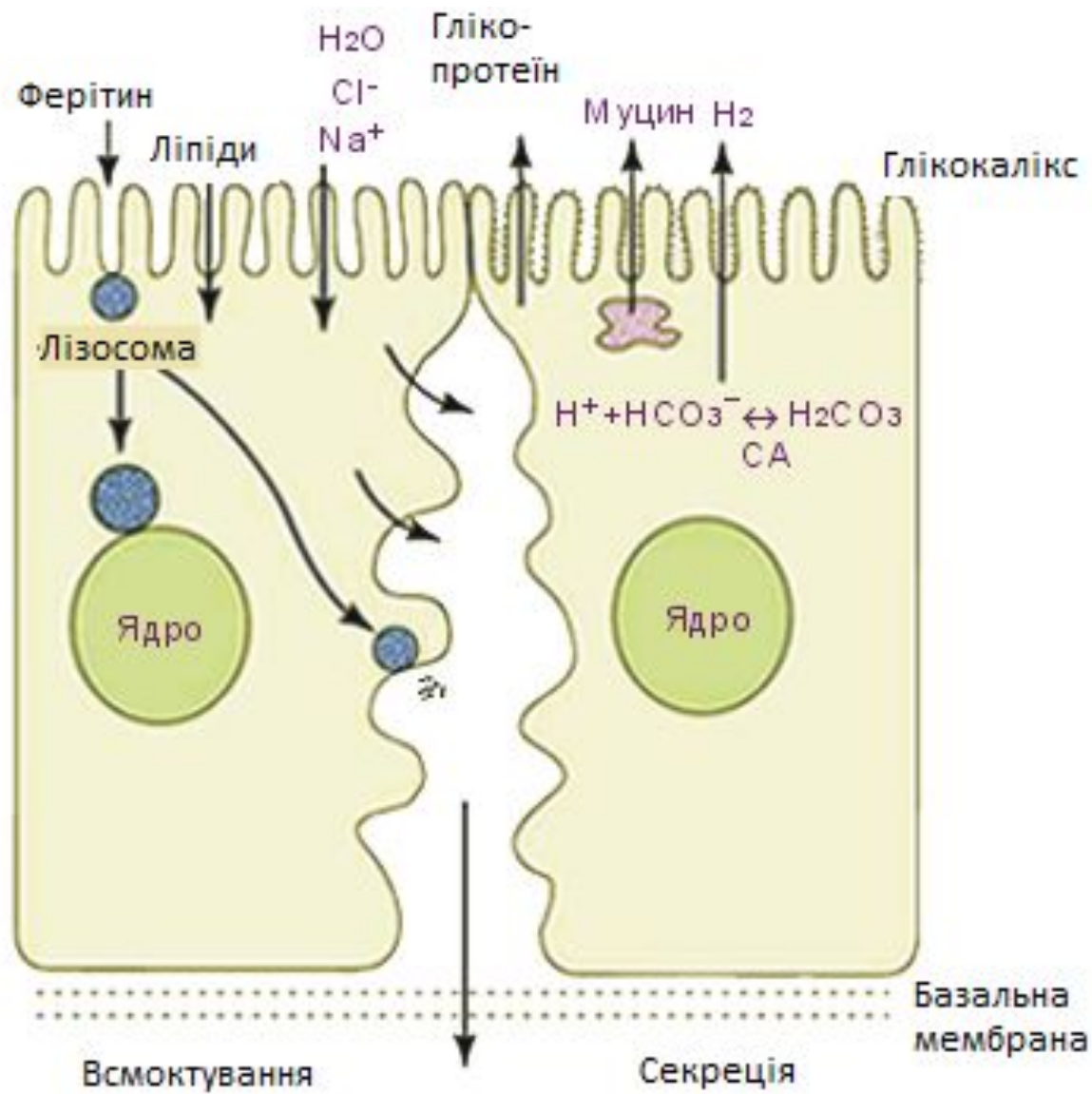


Рис. Реабсорбція і секреція у жовчному міхурі

У кишечнику жовч:

- ❖ сприяє розщепленню, омиленню, емульгуванню й усмоктуванню жирів,
- ❖ підсилює перистальтику кишки, що підвищує адсорбцію речовин на ворсинках і активує мембранне травлення,
- ❖ забезпечує ефективну взаємодію травних ферментів із субстратами й оптимальні умови ферментативних процесів (ліполітичні процеси і гідроліз білків і вуглеводів),
- ❖ підвищує всмоктування всіх жиророзчинних речовин (у т.ч. вітамінів Д, Е, К),
- ❖ жовчні кислоти стимулюють секрецію підшлункової залози, жовчоутворювальну функції печінки, проліферацію епітеліоцитів у тонкій кишці,
- ❖ жовч справляє сприятливий вплив на бактеріальну флору тонкої кишки завдяки бактеріостатичним властивостям.

РЕГУЛЯЦІЯ СЕКРЕЦІЇ ЖОВЧІ

Секреція жовчі відбувається постійно, але між прийомами їжі вона накопичується в жовчному міхурі. Під час прийому їжі жовч виділяється в результаті скорочення жовчного міхура. **Основна роль у моториці жовчного міхура належить холецистокініну.** Цей гормон секретується слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки при надходженні в неї хімуса, який містить жири. Скорочення міхура починаються швидко, приблизно через 2 хв після попадання хімуса на слизову кишки, а повне його спорожнювання настає через 20–90 хв.

Моторика жовчного міхура, стимулятором якої є не тільки холецистокінін, але і (в меншій мірі) блукаючі нерви, включають тонічні скорочення, з яких випливають періодичні (ритмічні) і перистальтичні.

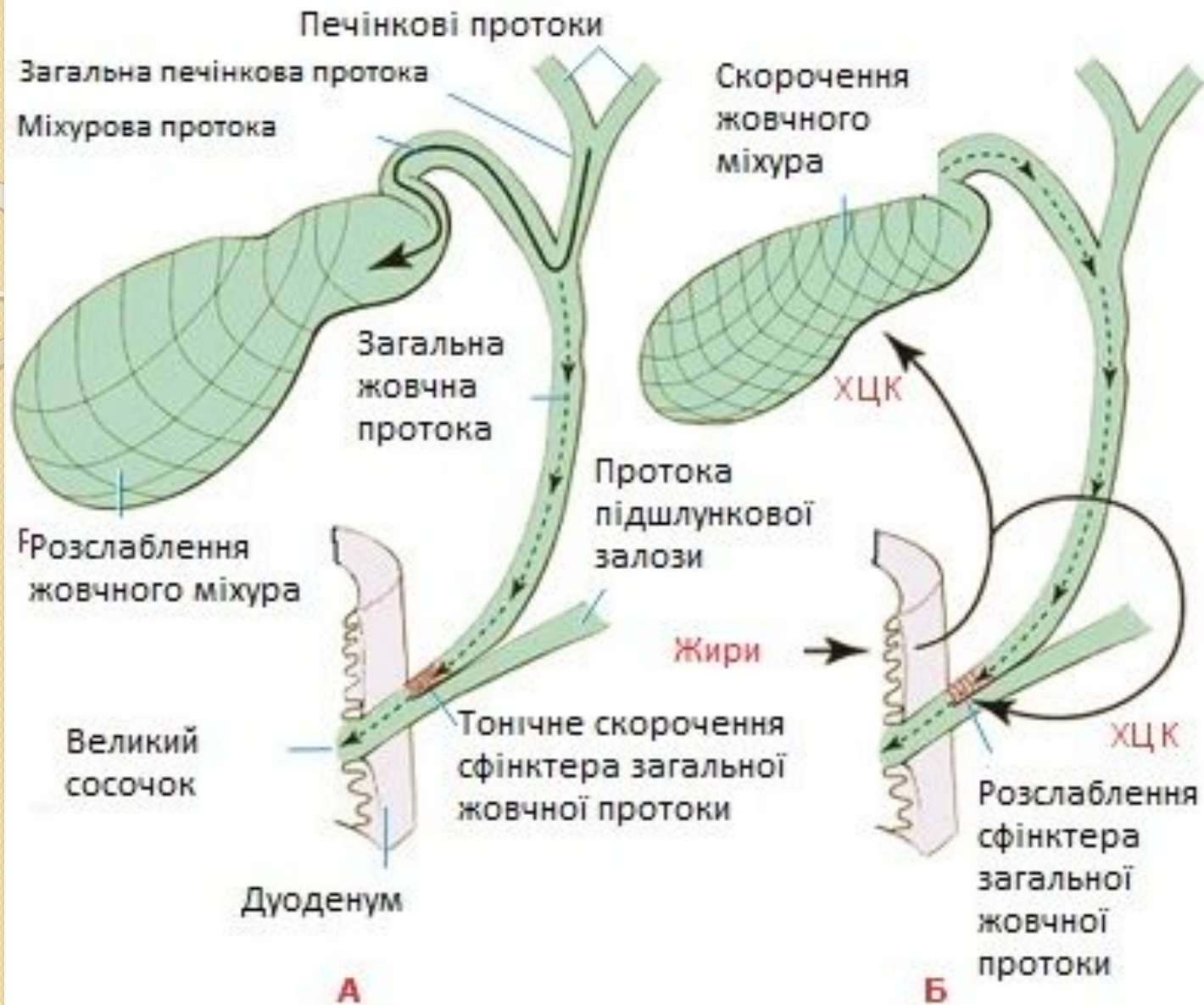


Рис. Механізми наповнення (А) та випорожнення (Б) жовчного міхура

Ритмічні скорочення (2–6 у хв) спостерігаються також під час травлення і сприяють приливу жовчі в жовчний міхур.

Тонічні скорочення гладеньких м'язів поза печінкових жовчевидільних структур (сфінктери Міріцці, Люткенса, Одді і стінка міхура) підвищують внутрішньоміхуровий тиск, що за значенням перевищує тиск у міхуровій протоці.

Скоротлива активність жовчовидільної системи функціонально зв'язана з аналогічними процесами шлунка і дванадцятипалої кишки, про що свідчать результати електричної і моторної активності. **Однак гладенькі м'язи загальної протоки знаходяться під контролем “власного” нервового апарату.** Тому вихід жовчі пов'язаний в одних випадках з ритмікою роботи антрального відділу шлунка, в інших — дванадцятипалої кишки.

Рух жовчі до дванадцятипалої кишки відбувається відповідно до законів гідродинаміки вбік найменшого тиску. У процесі травлення тиск у кишці і міхурі коливається в досить широких діапазонах (залежить від складу їжі, стану тварини, біологічних ритмів).

Секреція жовчі контролюється нервовими і гуморальними механізмами.

Стимулятори секреції:

- підвищення вмісту в крові компонентів жовч;
- соляна кислота шлунка, під впливом якої в дванадцятипалій кишці виділяється секретин і холецистокінін;
- глюкагон і гастрин (через активацію скоротливої активності гладких м'язів жовчного міхура). Холецистокінін одночасно викликає скорочення гладких м'язів сфінктера Одді та стимулює каналікулярну і протокову секреції.

Регулятори жовчоутворювальної і жовчосекреторної функції печінки: соматостатин, вазопресин, окситоцин, енкефаліни, субстанція П, вазоінтестинальний пептид (ВІП) та ін.

Регуляція цими пептидами зовнішньосекреторної функції печінки досить складна і залежить не тільки від типу регулятора, але і від взаємодії молекул пептидів, а також виду, функціонального стану і віку тварини, дози і способу введення.

- ❑ **субстанція П** стимулює синтетичні і транспортні процеси в гепатоцитах печінки собак;
- ❑ **окситоцин** підсилює жовчовиділення у щурів, але мало активний у собак;
- ❑ **вазопресину** властивий двофазний характер регуляції секреції жовчі в часі: після введення гормону секреція жовчі знижується з наступним підвищенням;

- ❑ **ВІП** є стимулятором секреції води і бікарбонатів холангіоцитами (епітеліальними клітинами жовчних проток) печінки людини і собаки;
- ❑ **секретин** має жовчогінну дію, яка пов'язана зі збільшенням вмісту в плазматичних мембранах (ПМ) холангіоцитів аквапорина — білка водних каналів;
- ❑ **соматостатин** пригнічує секрецію жовчі завдяки протилежному механізму — пригнічення формування водних і хлорних каналів у ПМ холангіоцитів. Крім того, соматостатин, гальмуючи секрецію секретину, може й опосередковано виявляти антихолеретичний ефект.
- ❑ **енкефаліни** — пентапептиди з дуже широким спектром дії. Як правило, ці пептиди знижують секрецію жовчі і її органічних компонентів. Секретуються не лише наднирниками, але і самою печінкою, тому що в її перипортальній зоні виявлена мРНК попередника енкефалінів — препроенкефаліна.

Гормони щитовидної залози також регулюють жовчосекреторну функцію печінки.

Наприклад, **тироксин і трийодтиронін** (T_3 і T_4) не тільки стимулюють секрецію жовчі, але і синтез її компонентів.

Глюкокортикоїди (стероїдні гормони) діють на печінку подібно T_3 і T_4 ,

естрогени, гальмуючи секрецію жовчі, підвищують у ній концентрацію холестерину.

Так що ці гормони можна зарахувати до вище описаних факторів жовчокам'яної хвороби.

Нервові шляхи, по яких до печінки надходять стимулюючі і гальмуючі імпульси, представлені холінергічними волокнами блукаючих і діафрагмальних нервів і адренергічними волокнами симпатичних нервів і сплетень.

Блукаючі нерви переважно підсилюють жовчоутворювальну функцію печінки, а симпатичні — гальмують. У головному мозку нервовим центром регуляції жовчоутворення вважаються центри блукаючих нервів. Вплив кори на секреторну функцію найбільше яскраво виявляється методом умовних рефлексів. Умовнорефлекторне виділення жовчі швидко настає і повільно згасає.

Гіпоталамус, гіпофіз, лімбічна область і ін. відділи ЦНС і вегетативної нервової системи, місцеві нервові ганглії і надниркові залози, інтестинальні гормони — єдина система регуляції діяльності жовчовидільної системи.

Наявність великої кількості нервових елементів у визначених ділянках жовчовидільної системи, безліч і неоднорідність нервових шляхів, як і гормональна регуляція, забезпечують адаптацію організму, що особливо важливо при об'єктивних і суб'єктивних змінах складу і якості їжі, часу її прийому і стресових ситуацій.

МЕТАБОЛІЧНІ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

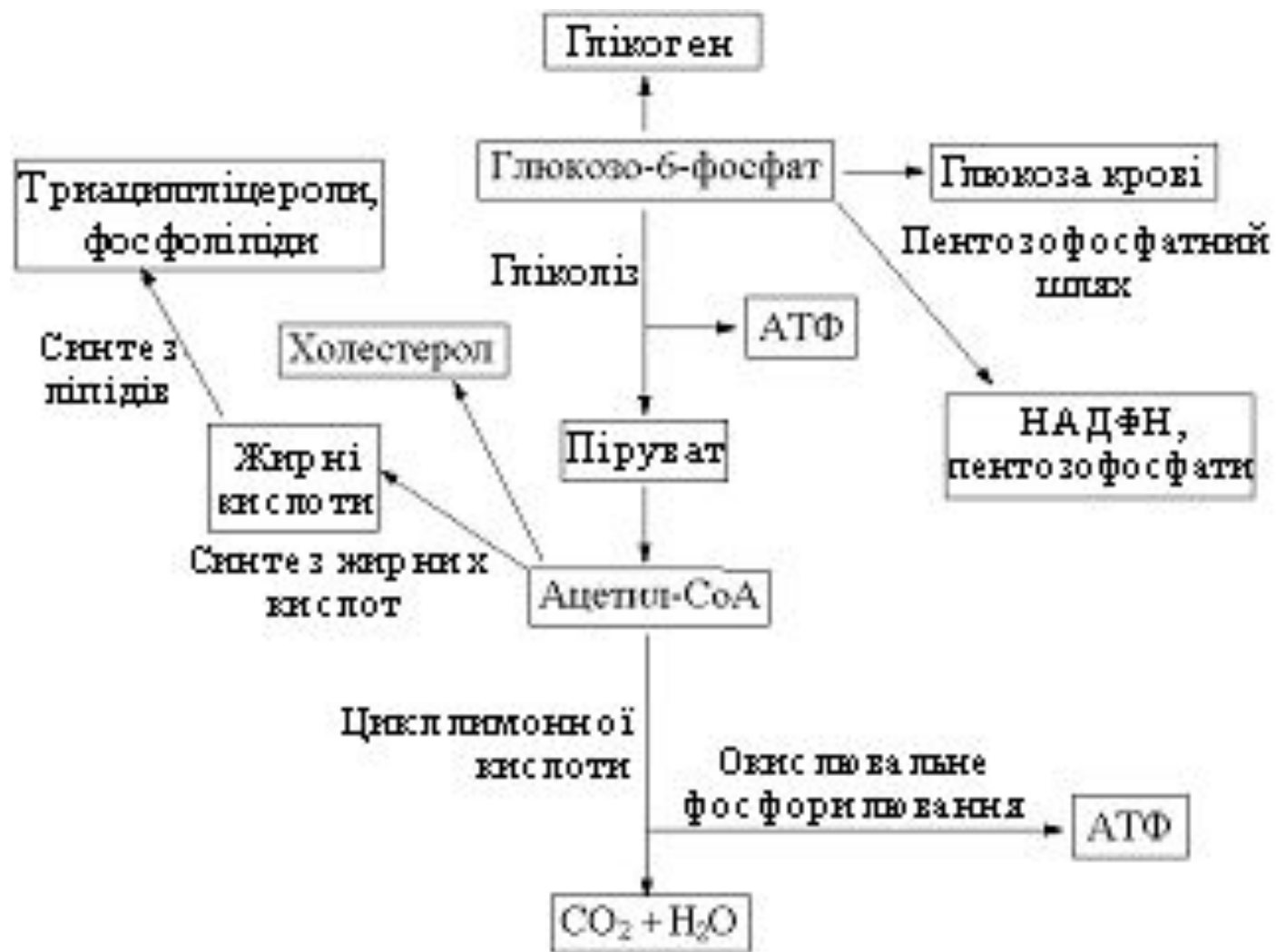


Рис. Шляхи перетворення глюкози в печінці.

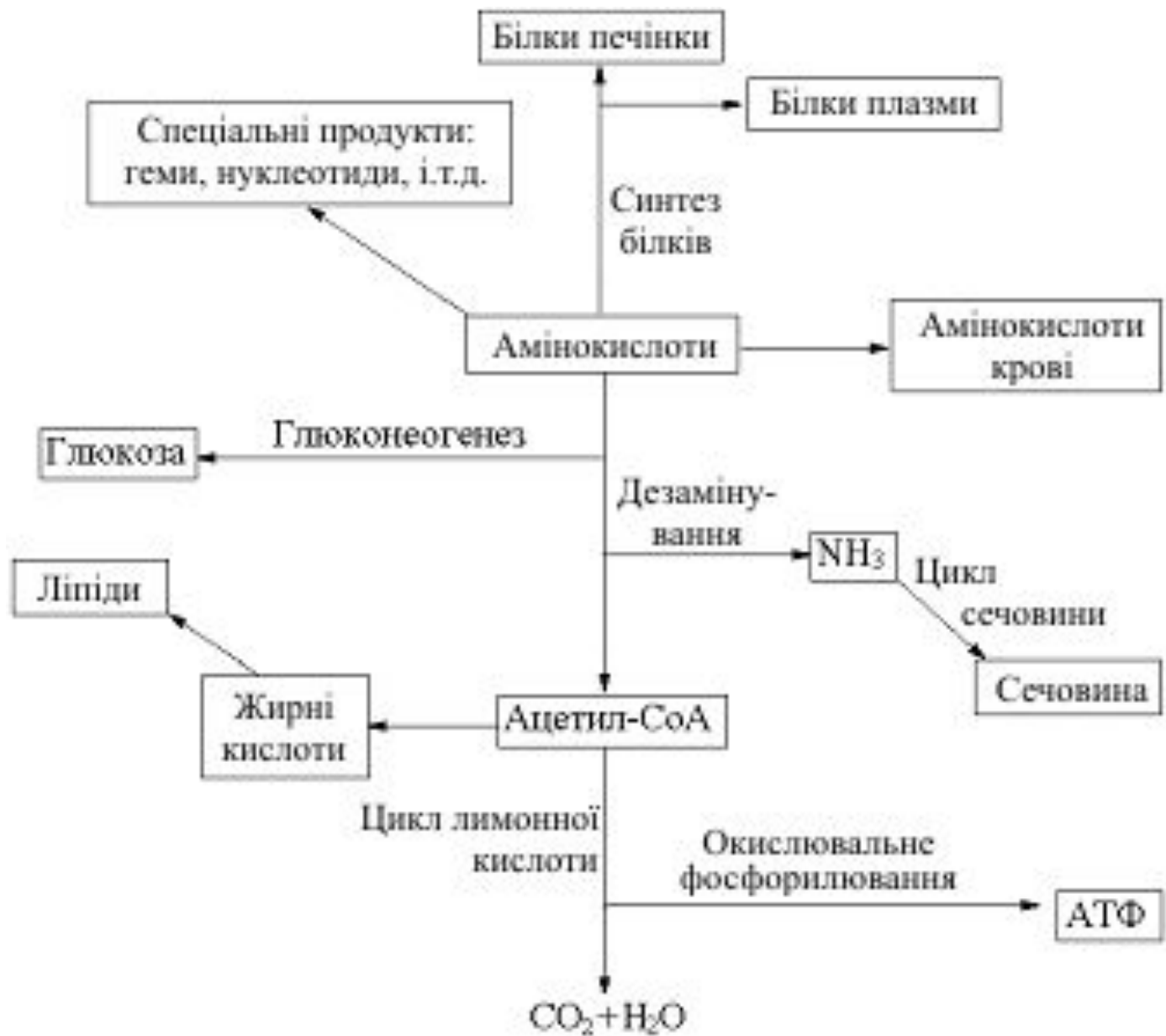


Рис. Шляхи перетворення амінокислот в печінці.

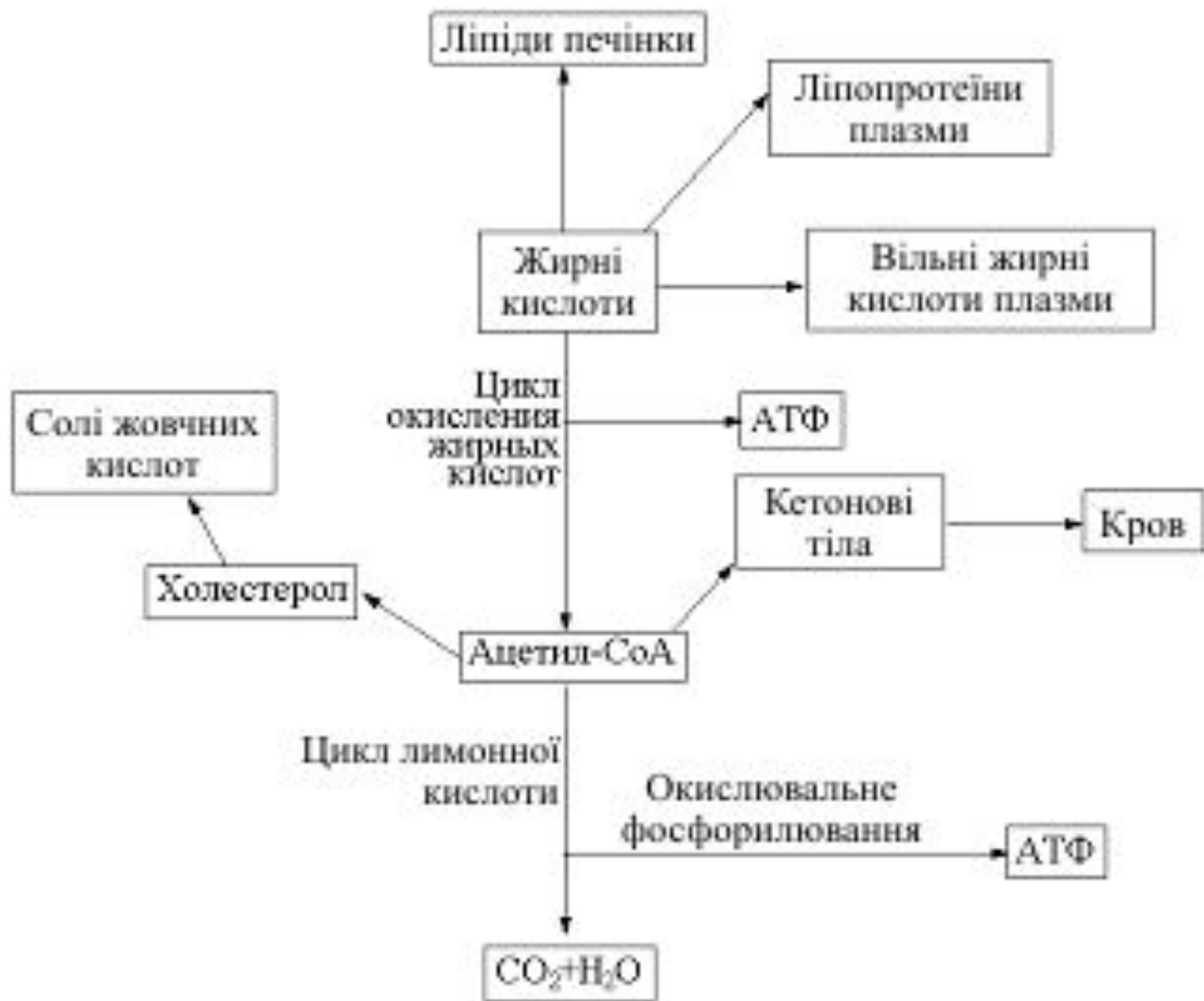


Рис. Шляхи перетворення жирних кислот в печінці

Крім перетворення і розподілу вуглеводів, жирів і амінокислот, урівноваження коливань в обміні речовин, перетворення надлишку аміногруп у сечовину й інші продукти екскреції, у печінці протікають процеси детоксикації.


Ферментативна детоксикація: відносно нерозчинні з'єднання (отрути, ліки, харчові добавки, консерванти й ін.) піддаються **гідроксилюванню**, після чого вони легше розчиняються і розщеплюються з наступною екскрецією. Також, детоксикація відбувається **шляхом кон'югації** молекул екзогенних речовин з молекулами глюкуронової і інших кислот з утворенням нетоксичних (або мало токсичних) розчинних кон'югатів.

Здатність печінки знешкоджувати шкідливі речовини, що потрапили, доповнюється і її **бар'єрною функцією**. У цьому беруть участь зірчасті ретикулоендотеліоцити, макрофаги, нейтрофіли, ендотелій кровоносних капілярів, базальна мембрана позаклітинного простору і мембрани клітин печінки

КИШКОВИЙ СІК: СКЛАД, ВЛАСТИВОСТІ, РЕГУЛЯЦІЯ СОКОВИДІЛЕННЯ

Найважливіші кишкові ферменти у великих кількостях зосереджені не в криптах, а на поверхні ворсинок. Тут відбуваються завершальні стадії утворення ферментів, що потім виявляються в кишковому соці. У криптах цей процес тільки починається. Тому **залозистим апаратом кишечника прийнято вважати всю його слизову оболонку.**

Активна секреція в кишковому епітелії здійснюється в області крипт. Тут локалізовані виділяючі білковий секрет екзокриноцити з ацидофільними гранулами (клітини Панета). Проникність міжклітинних контактів у криптальній зоні вище, ніж на ворсинках. З мембрани мікрворсинок ентероцитів утворюються везикули розміром 50-75 нм, що потім виходять у просвіт тонкої кишки.



Секреція ферментів, що містяться в кишковому соці, істотно відрізняється від секреції ферментів іншими травними залозами. Справа в тому, що секреторні клітини слинних, шлункових і підшлункових залоз при виділенні соку зберігають свою цілісність, а залозисті клітини тонкої кишки відриваються в просвіт і розпадаються. У слизовій оболонці одночасно відбуваються два процеси. З одного боку, інтенсивна фізіологічна регенерація епітелію крипт і ворсинок тонкої кишки за рахунок проліферації, диференціації і спеціалізації епітеліоцитів, а з іншого боку - безперервне відторгнення “відпрацьованих” епітеліоцитів з утворенням твердих слизових грудочок, нерозчинних у воді. Наявність цих грудочок при центрифугуванні і послужило причиною розподілу соку на рідку і щільну частину.