

А. К. Гамбарян, Л. А. Сафарян, Г. М. Головлева, А. С. Канаян, Д. Н. Худавердян

### ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПАРАТИРЕОПРИВНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

В настоящее время экспериментальными и клиническими исследованиями выявлено, что между секреторной панкреатических ферментов и метаболизмом ионов кальция имеется тесная взаимосвязь. В частности, установлено, что гиперкальциемия, вызванная инфузией глюконата кальция, увеличивает базальную и стимулированную секрецию ферментов поджелудочной железы, тогда как гипокальциемия вызывает значительное её торможение [11]. Удаление ионов кальция из питательной среды приводит к выраженному угнетению экстружии ферментов изолированной поджелудочной железой или её измельченными фрагментами [1, 12]. Выявлена роль ионов кальция в опосредовании стимулирующего влияния панкреозимина и ацетилхолина на панкреатическую секрецию [9, 13, 14].

О связи обмена кальция с функцией поджелудочной железы, а также его участия в патогенезе панкреатита свидетельствует зависимость уровня кальция в крови от тяжести течения острого панкреатита. Согласно имеющимся данным [10], одним из этиологических факторов развития острого панкреатита является гиперпаратиреозидизм, причем клинические проявления панкреатита уменьшаются после удаления аденомы паращитовидных желез.

Учитывая вышесказанное, а также исключительную роль околощитовидных желез в регуляции содержания кальция в крови, мы провели изучение функциональной активности экзокринного отдела поджелудочной железы в условиях специфической гипокальциемии, вызванной удалением околощитовидных желез.

#### Материал и методы

Эксперименты проводили на 110 крысах массой 200—250 г. Специфическую гипокальциемию вызывали путем удаления околощитовидных желез. Активность внешнесекреторного отдела поджелудочной железы оценивали по содержанию в сыворотке крови амилазы, трипсина и ингибитора трипсина, определение которых проводили в динамике на 5, 15, 30 и 60-е сутки после удаления околощитовидных желез. Параллельно в те же сроки изучали содержание в крови общего, ионизированного кальция и фосфора. Амилолитическую активность определяли по Сагавеу [8], трипсиноподобную активность и содержание ингибитора трипсина крови—модифицированным методом В. А. Шатерникова [5]. Концентрацию общего кальция определяли спектрофотометрически, а ионизированного—с помощью ионоселективного анализатора КОНЕ-микротит. Статистическую обработку материала проводили по Стьюденту.

#### Результаты и обсуждение

Исследования показали, что на 5-е сутки развития паратиреопривной гипокальциемии на фоне существенного снижения как общего, так и ионизированного кальция, а также повышения содержания фосфора наблюдается значительное падение амилолитической и

триптической активности крови и снижение содержания ингибитора трипсина. Соотношение трипсин/ингибитор становится равным 1:104 вместо 1:79 в норме (таблица). Аналогичная направленность изменений была обнаружена при изучении этих показателей на 15-е сутки после удаления околощитовидных желез. При этом наблюдалось некоторое восстановление показателей общего и ионизированного кальция и фосфора (таблица). Соотношение трипсин/ингибитор равно 1:107. Характер изменений ферментативной активности крови на 30-е сутки развития специфической гипокальциемии не отличался по своей направленности. На фоне повторного снижения уровня ионизированного кальция до величин, характерных для ранних сроков исследования ( $0,59 \pm 0,029$  мМ,  $p < 0,001$ ), выявлялось максимальное снижение триптической и антитриптической активности крови (соотношение трипсин/ингибитор равно 1:122), уровень же амилазы приближался к контролю (таблица).

Исследования, проведенные через два месяца после удаления околощитовидных желез, показали, что лишь у трех из 15 оперированных животных в крови сохранялся низкий уровень ионизированного кальция, что сопровождалось уменьшением ферментативной и антитриптической активности, соотношение трипсин/ингибитор—1:96. В преобладающем же большинстве случаев при приближающихся к норме показателях общего и ионизированного кальция содержание амилазы и ингибитора трипсина имело тенденцию к восстановлению, а триптическая активность даже превосходила норму (таблица).

Таким образом, в динамике развития специфической гипокальциемии, вызванной удалением околощитовидных желез, наблюдается снижение функциональной активности экзокринного аппарата поджелудочной железы, причем прослеживается взаимосвязь между уровнем кальция и активностью панкреатических ферментов в крови.

Хотя за последние годы появилось немало работ отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующих о триггерной роли ионов кальция в секреторной деятельности поджелудочной железы, современные знания о конкретных механизмах, через которые  $Ca^{2+}$  осуществляет свои эффекты на секрецию различных компонентов панкреатического сока, несовершенны. Известно, что действие ряда гормонов (холецистокинин-панкреозимин, секретин, вазоактивный интестинальный пептид) опосредуется через циклические нуклеотиды [2, 3]. Учитывая это, а также известное положение об участии ионов кальция в активации аденилат- и гуанилатциклазной систем [7, 15], мы предположили, что недостаток кальция в крови, приводя к нарушению метаболизма кальция, может изменить функционирование цАМФ- и цГМФ-зависимых протеинкиназ с ослаблением процессов экзоцитоза. К аналогичному эффекту, а следовательно, и к уменьшению ферментативной активности крови, может привести связанное с дефицитом цАМФ прекращение транспортировки белкового секрета в аппарат Гольджи, необходимое для его окончательного созревания [6].

В механизмах нарушения секреторной деятельности поджелудочной железы могут участвовать и процессы, связанные с недостаточной активацией мембраносвязанного белка кальмодулина, определяющего

Показатели амилазы, трипсина, ингибитора трипсина, общего, пониженого кальция и фосфора у контрольных и паратиреопривных животных на 5, 15, 30 и 60-е сутки после удаления околотитовидных желез

Показатели	Сроки исследования, сутки					
	контроль	5-е	15-е	30-е	60-е	
					гипокальцие- мия	н рмокальцие- мия
Амилаза, ед.	2335,0±110,3 n=32	1563,2±79,85 n=8 P<0,001	1428,5±79,49 n=8 P<0,001	2018,97±70,24 n=6 P<0,001	1303,67±51,27 n=3 P<0,001	1641,78±121,42 n=5 P<0,001
Трипсин, мл. ед.	6,4±0,2 n=45	4,17±0,35 n=6 P<0,001	4,3±0,35 n=6 P<0,001	3,4±0,926 n=7 P<0,001	4,4±0,32 n=3 P<0,001	7,24±0,48 n=8 P>0,05
Ингибитор трипсина, мл. ед.	503,6±12,5 n=45	432,1±12,6 n=7 P<0,001	461,16±10,38 n=8 P<0,001	413,53±13,68 n=9 P<0,001	422,03±20,93 n=3 P<0,001	461,66±9,25 n=9 P<0,001
Трипсин/ингибитор	1:79	1:104	1:107	1:122	1:93	1:61
Общий кальций, мм	2,288±0,031 n=24	1,655±0,081 n=20 P<0,001	1,98±0,077 n=20 P<0,001	2,153±0,019 n=25 P<0,001	2,099±0,051 n=13 0,001<P<0,01	2,1±0,03 n=31 P<0,001
Ионизированный кальций, мм	1,133±0,015 n=21	0,545±0,037 n=17 P<0,001	0,77±0,018 n=18 P<0,001	0,59±0,029 n=25 P<0,001	0,758±0,021 n=13 P<0,001	0,976±0,032 n=40 P<0,001
Фосфор, мм	2,13±0,03 n=20	3,578±0,152 n=15 P<0,001	2,838±0,157 n=5 P<0,001	3,104±0,066 n=9 P<0,001	2,797±0,123 n=11 P<0,001	1,856±0,06 n=26 P<,001

Примечание. n—количество животных, P—критерий достоверности по Стьюденту.

физиологический ответ клетки и требующего для своей активации  $Ca^{2+}$  [4].

Дальнейшее изучение механизмов действия кальция на уровне самих экзокринных панкреоцитов, составляющих основу внешнесекреторной части поджелудочной железы, позволит найти новые пути управления процессами внешней секреции с помощью средств, регулирующих метаболизм кальция на разных его уровнях.

Кафедры физиологии и анатомии  
Ереванского медицинского института,  
ЦНИЛ ЕрГИУВа

Поступила 6/VI 1990 г.

Հ. Կ. Ղամբարյան, Լ. Ա. Սաֆարյան, Գ. Մ. Գոլովյովա, Ա. Ս. Կանայան,  
Գ. Ն. Խոսրովբերդյան

ՆԵՐՔԱՍՏԱՄՈՔՍՍՅՈՒՆ ԳԵՂՁԻ ԱՐՏԱԶԱՏԱԿԱՆ ՖՈՐԿԱՑԻԱՆ ՀԱՐՎԱՀԱՆԱԶԵՐԾ  
ՔԵՐԿԱՑԻՈՒՄԱՐՑՈՒՆՈՒՓՑԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Հետազոտվել է հարվահանագեղձերի հեռացման հետևանքով առաջացած լյուպեցիֆիկ հիպոկալցեմիայի պայմաններում ենթաստամոքսային գեղձի արտազատական բաժնի ակտիվությունը: Հաստատվել է արյան մեջ պանկրեատիկ ֆերմենտների ակտիվության անկումը: Քննարկվում է ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածաբանական ակտիվության ընկճման մեխանիզմում կալցիոմի իոնների մասնակցությունը:

H. K. Ghambarian, L. A. Safarian, G. M. Golovtyova, A. S. Kanayan,  
D. N. Khoudaverdian

### Excretory Function of Pancreas in Parathyreoprivic Hypocalcemia

It was studied the activity of excretory part of pancreatic gland in specific hypocalcemia after removal of parathyroid glands in rats. It was shown the decrease of pancreatic enzymes activity in the blood. The participation of calcium ions in the mechanism of depression of pancreatic gland activity is discussed.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клевев М. Ю. В кн.: Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии (XII Всесоюз. конф.). Львов, 1977, с. 84.
2. Климов П. К., Фокина А. А. Физиология поджелудочной железы. Л., 1987.
3. Кузнецов В. В. Автореф. дис. канд. Л., 1982.
4. Северин С. Е. Дис. канд. М., 1983.
5. Шатерников В. А. В кн.: Биохимические методы исследования в клинике. М. 1969, с. 206.
6. B'azk O., Webster P. D. J. Cell. Biol., 1973, 57, 1.
7. Brostrom C. Q., Huang Y., Breckenridge B. M., Wolff D. J. Proc. Natl. Acad. USA, 1973, 57, 1.
8. Caraway W. Am. J. Clin. Pathol., 1959, 23, 77.
9. Gardner D. G., Brown E. N., Wirtz R., Aurbach G. D. Endocrinology, 1979, 104, 1, 1.
10. Goebell H., Stepen Ch. Europ. J. Clin. Invest., 1973, 3, 98.
11. Hotz J., Goebell H., Minne H., Ziegler R. Digestion (Basel), 1974, 11, 2—4, 311.
12. Kanno T., Nishimura O. J. Physiol. (Lond.), 1976, 257, 2, 109.
13. Petersen O. H., Solomon T., Grossman M. J. Scand. J. Gastroenterol., 1976a, 11, 41, 20.
14. Petersen O. H., Ueda N., Iwatsuki N. Scand. J. Gastroenterol., 1976, 11, 41, 55.
15. Wolff D. J., Brostrom C. O. Adv. Cyclic Nucleotide Res., 1979, 11, 28.