

УДК 616.33:611.06:612.32:612.49(045)

ЛЕКЦИЯ 9 АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДКА. СЕКРЕТОРНАЯ СПОСОБНОСТЬ ЖЕЛУДКА И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ

Киричук В.Ф., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., ПолUTOва Н.В., Бизенкова М.Н.
*ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов, e-mail: polutovanat@mail.ru*

Желудок выполняет ряд пищеварительных и не пищеварительных функций, нарушение которых в условиях патологии может привести к расстройствам не только желудочного и кишечного пищеварения, но и к развитию анемий, к гормональному дисбалансу, нарушению кислотно-основного состояния, электролитного баланса и другим сдвигам. Основными функциями желудка являются секреторная, моторная, эвакуаторная, резервуарная, экскреторная, всасывательная и инкреторная [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

Основными анатомическими отделами желудка, отличающимися своими структурными и функциональными особенностями, являются: кардиальный отдел, дно и тело желудка, пилорический отдел. Касаясь секреторной функции желудка, следует отметить способность слизистой секретировать соляную кислоту, бикарбонаты, пепсиногены, гастрин, слизь, однако в различных отделах желудка имеются особенности секреции [7, 8, 9].

Внутренняя поверхность желудка покрыта однослойным высокопризматическим эпителием, непрерывно выделяющим мукоидный секрет, или так называемую видимую слизь, а также бикарбонаты. Барьер видимой слизи составляет 0,5-1,5 мм и обеспечивает защиту подлежащих слоев слизистой от агрессивного действия кислотно-пептического фактора [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

Кардиальный отдел представляет собой узкое (шириной в 1-4 см) кольцо ниже отверстия пищевода и содержит железы, вырабатывающие мукоидный секрет, здесь же обнаружены париетальные клетки, продуцирующие HCl и внутренний фактор Кастла. Основное количество париетальных или обкладочных клеток, секретирующих HCl и внутренний фактор Кастла, представлено в дне и теле желудка, составляющих 75% всего желудка. Кроме того, в теле и дне желудка имеются главные зимогенные клетки, вырабатывающие пепсиногены, мукозные клетки, а также аргентофинные клетки. Железы пилорического отдела, составляющего 15-20% желудка, содержат клетки, выраба-

тывающие слизь. Особенностью этого отдела является наличие в нем G-клеток, продуцирующих гастрин [7, 8, 9].

В различных отделах желудка выделяют так называемые промежуточные клетки, выделяющие мукоидный секрет и бикарбонаты. Эти клетки обладают высокой митотической активностью и являются камбием для всего эпителия желудка. Главные и часть париетальных клеток не обладают митотической активностью, их восполнение обеспечивается за счет пролиферации и созревания камбиальных клеток. По всей территории желудка в глубоких слоях слизистой располагаются аргентофинные клетки, продуцирующие 5-окситриптамиин (предшественник серотонина) и другие биологически активные вещества. Тучные клетки соединительной ткани продуцируют гистамин, серотонин, гепарин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ), фактор хемотаксиса моноцитов (ФХМ) и другие цитокины [4, 5, 6].

Иннервация желудка обеспечивается экстрамуральными нервами (блуждающим, чревным, диафрагмальным) и интрамуральной нервной системой [7, 8, 9].

Парасимпатическая иннервация осуществляется блуждающими нервами, содержащими преганглионарные волокна и оканчивающимися в миэнтеральном сплетении на клетках Догеля I типа – втором нейроне парасимпатической иннервации.

Симпатическая иннервация осуществляется волокнами, идущими в составе ваго-симпатических стволов блуждающих нервов и волокон чревных нервов, достигающих желудка совместно с брыжеечными нервами [7, 8, 9].

Метасимпатическая система регуляции основных функций желудка представлена подслизистым сплетением (мейснерово), слизистым, межмышечным (ауэрбахово) и субсерозным.

В свою очередь, активность метасимпатической системы желудка находится под преимущественным регулирующим влиянием n.vagus.

Характеристика фаз желудочной секреции

Различают базальную (голодную) и стимулированную (пищеварительную) секрецию. Секреция желудочного сока натощак составляет у взрослого человека 10% того количества, которое образуется при максимальной стимуляции. Перерезка блуждающего нерва или удаление антрального отдела, содержащего G-клетки, приводит к прекращению базальной секреции, из чего следует, что она стимулируется гастрином и зависит от тонуса блуждающего нерва [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

В процессе желудочной секреции выделяют три фазы:

- 1) сложнорефлекторную (цефалическую);
- 2) желудочную;
- 3) кишечную.

Клетки желудочных желез ежедневно секретуют 2-3 литра желудочного сока. По своему составу желудочный сок на 99-99,5% состоит из воды и 1-0,5% составляет плотный остаток, представленный неорганическими (хлориды, сульфаты, фосфаты, бикарбонат натрия, ионы калия, кальция, магния) и органическими (ферменты, мукоиды) веществами. В небольшом количестве в желудочном соке находятся азотсодержащие вещества небелковой природы (мочевина, мочевая кислота, молочная кислота) [5, 7, 8, 9].

Афферентная стимуляция цефалической фазы желудочной секреции осуществляется при участии различных анализаторов – вкусового, обонятельного, зрительного, слухового.

Эфферентное звено регуляции первой фазы желудочной секреции обеспечивается холинэргическими нервными волокнами, ацетилхолином, освобождаемым интрамуральными нервными сплетениями. Латентный период первой фазы составляет 5-10 минут. В цефалическую фазу выделяется около 45% желудочного сока, богатого ферментами.

Основными эфферентными регуляторами сложнорефлекторной фазы являются: холинэргические нервные влияния, ацетилхолин, а также гастрин, высвобождающийся при активации *n. vagus* [5, 7, 8, 9].

Стимуляторами желудочной фазы секреции являются механические факторы (растяжение желудка поступающей в него пищей) и химические раздражения слизистой желудка, приводящие к активации холинэргических влияний и усилению продукции ацетилхолина и гастрина.

Различают гастрин 17 и гастрин 34. Гастрин 17 обладает наибольшей активностью, гастрин 34 имеет более продол-

жительный период существования, но в шесть раз меньшую активность. Гастрин 17 в большей мере оказывает местный стимулирующий эффект на секреторную активность желудка при участии антрофундального кровотока. Гастрин 34, всасываясь в системный кровоток, регулирует оксигенацию и трофику слизистой желудочно-кишечного тракта. Гастрин 34 синтезируется клетками 12-перстной кишки и поджелудочной железы и при триптическом гидролизе расщепляется с образованием гастринина 17, 14, 13. Гастрин 14 и гастрин 13 обнаруживаются в небольших количествах, и биологическая значимость их неясна. Стимулируют инкрецию гастринина ацетилхолин, механическое растяжение антрального отдела, продукты протеолиза, катехоламины через α -адренорецепторы, ионы кальция, магния, алкоголь, кофеин [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

Третья фаза желудочной секреции – кишечная – продолжается 1-3 часа развивается при переходе пищи из желудка в кишечник. Кишечная фаза поддерживается механическим растяжением тонкого кишечника и химическим раздражением хеморецепторов слизистой 12-перстной кишки продуктами гидролиза пищи и сопровождается освобождением различных биологически активных соединений – гастринина, энтерогастрона, соматостатина, секретина, холецистокинина, гастринингибирующего пептида, мотилина, нейротензина и другие [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

К числу медиаторов, играющих роль первых посредников в индукции секреции желудочного сока, относятся ацетилхолин, гистамин и гастрин.

Как известно, важнейшими компонентами желудочного сока являются HCl, пепсиногены и слизь.

HCl вырабатывается париетальными клетками, расположенными в перешейке, шейке и верхнем отделе тела железы. Эти клетки характеризуются исключительным богатством митохондрий вдоль секреторных внутриклеточных канальцев. В состоянии покоя париетальных клеток секреторные канальцы выражены слабо, вместо них имеются особые пузырьчатые образования – тубуловезикулы. В периоды секреторной активности в процессе пищеварения количество секреторных канальцев увеличивается, их мембрана сливается с плазматической мембраной, увеличивая тем самым ее площадь. Кислотопродуцирующие клетки желудка активно используют собственный гликоген для нужд секреторного процесса. Секреция HCl – ярко выраженный цАМФ-зависимый процесс, активация которого протекает на фоне усиления гликогенолитической и гликолитической активности.

Кислотообразующая функция обкладочных клеток характеризуется наличием в них процессов фосфорилирования-дефосфорилирования, существованием митохондриальной окислительной цепи, транспортирующей ионы водорода из матриксного пространства, а также (Н-К)-АТФазы секреторной мембраны, перекачивающей протоны из клетки в просвет железы за счет энергии АТФ. Вода поступает в каналы клетки путем осмоса [5, 7, 8, 9].

В полости желудка HCl стимулирует секреторную активность желез желудка, способствует превращению пепсиногена в пепсин, создает оптимальное рН для действия протеолитических ферментов желудочного сока, вызывает денатурацию и набухание белков. Кроме того, HCl стимулирует продукцию секретина в двенадцатиперстной кишке, обеспечивает антибактериальное действие вместе с лизоцимом и сиаломуцинами, а также стимулирует моторную функцию желудка и регулирует работу пилорического сфинктера [7, 8, 9].

При ахлоргидрии содержание микроорганизмов в 1 мл желудочного сока возрастает до 100000 (в норме в 1 мл содержится 100 микробных клеток).

Основным ферментативным процессом в полости желудка является начальный гидролиз белков до альбумоз и пептонов с образованием небольшого количества аминокислот. В желудочном соке выделено 7 видов пепсинов, продуцируемых главными клетками.

Основными пепсинами желудочного сока являются:

Пепсин А – группа ферментов, гидролизующих белки при рН = 1,5- 2,0. Около 1% пепсина переходит в кровяное русло, фильтруется в почках и выделяется с мочой (уропепсин).

Гастринсин, пепсин С, желудочный катепсин. Соотношение между пепсином А и гастринсином в желудочном соке от 1:1 до 1:5. Оптимум действия фермента при рН = 3,2-3,5.

Пепсин В, парапепсин, желатиназа – разжижает желатину, расщепляет белки соединительной ткани. Оптимум действия фермента при рН до 5,6.

Ренин, пепсин Д, химозин – расщепляет казеин молока в присутствии ионов Са, с образованием параказеина и сывороточного белка.

Пепсины не продуцируются железами антрального отдела желудка, гастринсин же присутствует во всех отделах желудка.

Желудочный сок содержит ряд непротеолитических ферментов – желудочную липазу, лизоцим, муколизин, карбоангидразу,

уреазу. Лизоцим вырабатывается клетками поверхностного эпителия и придает бактерицидные свойства желудочному соку.

Желудочный сок обладает небольшой амилолитической и липолитической активностью. Не исключено, что амилаза и липаза рекретируются фундальными и пилорическими железами из крови. В желудочном соке обнаружены и другие непротеолитические ферменты: трансминазы, аминопептидазы, щелочная фосфатаза, рибонуклеазы и другие [5, 7, 8, 9].

Важнейшим протективным фактором желудка от воздействия HCl и пепсинов является слизиобразование.

Желудочная слизь, или муцин, вырабатывается клетками поверхностного цилиндрического эпителия, добавочными клетками шеек желез дна и тела, мукоидными клетками кардиальных и пилорических желез.

Желудочная слизь состоит из нерастворимой видимой и растворимой слизи. Видимая слизь – высокогидратированный гель, содержит нейтральные мукополисахариды, сиаломуцины, гликопротеиды, протеогликаны, протеины. Растворенный муцин образуется из секрета желудочных желез и продуктов переваривания видимой слизи [5, 7, 8, 9].

Адсорбционная и антипептическая способность слизи, обусловленная наличием сиаловых кислот, обеспечивает защиту слизистой от самопереваривания. Гликопротеиды, входящие в состав видимого муцина, совершенно резистентны к протеолизу. Слизь обладает значительной буферной емкостью и способностью нейтрализовать кислоту за счет наличия бикарбонатов и фосфатов, которые секретируются вместе со слизью и адсорбируются на ней. Образующийся при взаимодействии муцина и бикарбоната мукозо-бикарбонатный барьер предохраняет слизистую от аутолиза, создает такую среду, в которой большинство макромолекул нерастворимы. Такой барьер непроницаем для бактериальных олигопептидов.

Кислые мукополисахариды – протеогликаны обеспечивают липотропную активность слизи, предотвращая ожирение печени. Биологическое действие фукомуцинов (нейтральных муцинов), составляющих основную массу видимой и растворимой слизи, связано с наличием в их составе групповых антигенов крови, фактора роста и антианемического фактора Кастла.

Сиаломуцины участвуют в синтезе HCl, они способны нейтрализовать вирусы и препятствовать вирусной гемагглютинации.

Выделение слизи стимулируют умеренные концентрации катехоламинов, гистамин, гастрин, серотонин, механическое

раздражение слизистой. Усиливают образование слизи простаглицлин, а также простаглицлины (PgE1, PgE2), улучшающие кровоснабжение слизистой оболочки. Простаглицлины F2 β стабилизируют мембраны лизосом эпителия, препятствуя его десквамации, и являются мембранопротекторами. АКТГ, глюкокортикоиды подавляют слизеобразование [3, 5, 6, 9].

Характер и механизмы нервных и гормональных влияний на желудочную секрецию

Ацетилхолин стимулирует деятельность главных, обкладочных и мукозных клеток через М-холинорецепторы, а также за счет стимуляции освобождения гастринна G-клетками. Кроме того, ацетилхолин подавляет активность D-клеток и продукцию соматостатина-ингибитора желудочной секреции. В ткани желудка под действием ацетилхолина и гастринна из ECL-клеток и тучных клеток выделяется гистамин, который через H₂ – рецепторы активизирует аденилатциклазу с последующей стимуляцией (H-K)-АТФ-азы. Этот фермент обеспечивает электронейтральный обмен ионов калия на ионы водорода. В равной степени гистамин стимулирует секрецию бикарбонатов и слизи. Стимулирующим влиянием на процесс желудочной секреции обладают простаглицлины F 2 α , высвобождающиеся под влиянием ацетилхолина [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

Эффекты катехоламинов на секреторную способность желудка, по данным ряда авторов, весьма противоречивы: через β 1-адренорецепторы подавляется продукция HCl; через β 2-адренорецепторы подавляется продукция пепсиногена. Действуя через α -адренорецепторы, катехоламины вызывают ограничение кровотока в слизистой желудка, активацию G-клеток и усиление продукции гастринна. Последнее приводит к повышению секреторной способности желудка.

В настоящее время очевидно значение ряда гормональных и гуморальных факторов, оказывающих модулирующее влияние на секреторную функцию желудка. Гормональными факторами, стимулирующими желудочную секрецию, являются АКТГ, глюкокортикоиды, СТГ, пролактин, инсулин, глюкагон, паратгормон. К гормональным и гуморальным ингибиторам желудочной секреции относятся вазопрессин, окситоцин, тиреокальцитонин, эндогенные опиоидные пептиды, ВИП, ГИП и другие факторы [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9].

Важную роль в регуляции желудочной секреции играют биологически активные вещества и тканевые гормоны, причем ги-

стамин, простаглицлины групп В, F оказывают стимулирующее воздействие на желудочную секрецию, в то время как простаглицлины типа Е, А и простаглицлин подавляют секрецию кислоты и пепсина [5, 7, 8, 9].

Что касается серотонина – важного медиатора воспалительных реакций – он оказывает неоднозначное действие на желудочную секрецию: стимулирует действие главных клеток и подавляет активность обкладочных [1, 2, 4, 5].

Ниже представлены особенности влияния ряда гормонов и гуморальных модуляторов секреторной, моторной и эвакуаторной функции желудка.

Холецистокинин – продуцируется в G-клетках тонкой кишки под влиянием пептидов, аминокислот, жирных кислот. Холецистокинин стимулирует секрецию желудочного сока, панкреатических ферментов, инсулина, моторику желчного пузыря, кишечника и тормозит эвакуаторную активность желудка.

Мотилин – является дигестивным пептидом, продуцируется энтерохромафинными клетками тонкого кишечника (EC2-клетками), стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками желудка, вызывает тоническое сокращение желудка и кишечника. Мотилин потенцирует действие ацетилхолина на пилорический отдел желудка и ускоряет эвакуацию химуса.

Секретин – продуцируется S-клетками проксимального отдела тонкого кишечника. Секретин стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками желудка, тормозит продукцию соляной кислоты париетальными клетками. Секретин стимулирует освобождение бикарбонатов и воды поджелудочной железой, печенью, дуоденальными железами, усиливает секрецию желчи и кишечного сока, потенцирует действие холецистокинина на моторику желчного пузыря.

Важнейшим регулятором желудочной секреции является **соматостатин**, продуцируемый D-клетками желудочно-кишечного тракта, а также нервными клетками центральной и периферической нервной системы. Стимуляция инкреции соматостатина происходит под влиянием пептонов, кисло-го содержимого. Реципрокные отношения отмечены между продукцией соматостатина, гастринна, ацетилхолина.

Соматостатин ингибирует секрецию СТГ, ТТГ, пролактина, инсулина, глюкагона, а также ряда дигестивных пептидов – гастринна, холецистокинина. Снижение содержания соматостатина в слизистой оболочке антрального отдела выявлено у больных с рецидивирующей язвой двенадцатиперстной кишки [1, 2, 4, 5].

У пациентов со соматостатинпродуцирующими опухолями выявлено снижение секреторной активности желудка.

Ингибирующим влиянием на секреторную активность желудка обладают:

Гастроингибирующий пептид (ГИП) – тормозный полипептид, синтезируется в эндокриноцитах (К-клетках) тонкой кишки под влиянием липидов, снижает секрецию HCl, угнетает реабсорбцию натрия и воды в ЖКТ, стимулирует секрецию инсулина, ингибирует моторику желудка. ГИП активирует секреторную деятельность толстого кишечника. Усиление секреции ГИП выявлено при диабете 2-типа, демпинг-синдроме.

Нейротензин образуется в N-клетках слизистой оболочки подвздошной кишки, в гипоталамусе и базальных ганглиях, высвобождение нейротензина в кишечнике происходит под влиянием липидов. Нейротензин ингибирует двигательную и секреторную функцию желудка, стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой и освобождение глюкагона.

Пептид YY синтезируется эндокриноцитами толстой и тонкой кишки, угнетает секреторную функцию желудка и поджелудочной железы, тормозный медиатор для верхних отделов пищеварительной трубки.

Энтеролюкагон – синтезируется в ЕСI-клетках слизистой оболочки кишечника, особенно подвздошной и толстой кишки; его секреция возрастает под влиянием триглицеридов и углеводов. Энтеролюкагон угнетает моторику желудка, снижает образование соляной кислоты париетальными клетками. Энтеролюкагон обладает трофическим влиянием на слизистую кишечника.

Нейропептиды могут оказывать как активирующее, так и тормозное влияние на секреторную и моторную функции желудка.

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) – содержится в больших нейро-секреторных гранулах типа Р. Он подавляет секрецию соляной кислоты и пепсиногена клетками желудка, активирует кровоток в стенке кишечника, секрецию кишечного сока и бикарбоната поджелудочной железой. ВИП стимулирует инкрецию инсулина, усиливает гликогенолиз в печени. ВИП обладает выраженным вазодилататорным и гипотензивным эффектом.

Бомбезин – гастринстимулирующий полипептид – GRP, продуцируется в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта и клетках ЦНС. Стимулирует продукцию соляной кислоты, пепсиногена, гастрин, панкреатического сока. Бомбезин способ-

ствует выделению энтеролюкагона, холецистокинина, субстанции Р, панкреатического полипептида, соматостатина.

Субстанция Р – относится к нейропептидам, выделяется нервными окончаниями интрамулярного нервного сплетения ЖКТ, а также клетками головного и спинного мозга. Субстанция Р усиливает спиноотделение, оказывает стимулирующее действие на моторику пищеварительного тракта, участвует в передаче информации о боли с периферии в центральную нервную систему.

Энкефалины и эндорфины – эндогенные опиоидные пептиды, образуются в гипоталамических структурах, слизистой двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железе, надпочечниках. Они оказывают тормозное влияние на секреторную и моторную функции желудка и кишечника путем блокады освобождения ацетилхолина и субстанции Р клетками этих отделов.

Нейропептид Y образуется клетками центральной и периферической нервной системы, угнетает секрецию ацетилхолина в нервных окончаниях желудочно-кишечного тракта, а следовательно, секреторную и моторную функцию ЖКТ.

Тиролиберин – образуется в гипоталамусе, аденогипофизе, клетках ЖКТ, почках, печени, плаценте, сетчатке глаза. Тиролиберин угнетает образование HCl в желудке и моторику желудка.

Список литературы

1. Зайчик А.Ш. Патофизиология. В 3 томах. Том 1. Общая патофизиология (с основами иммунологии) [Текст]: учеб. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – 4-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 656с.
2. Зайчик, А.Ш. Патологическая физиология. Том 2. Патохимия [Текст]: учеб. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – 3-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 688 с.
3. Инфекционный процесс [Текст]: монография / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – М.: «Академия естествознания», 2006. – 434 с.
4. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология [Текст]: учеб. / П.Ф. Литвицкий. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 496 с.
5. Патологическая физиология [Текст]: учеб. / под общ. ред. В.В. Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2009. – 679 с.
6. Типовые реакции иммунной системы на действие антигенов-аллергенов [Текст]: учеб. пособие / под ред. Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2014. – 156 с.
7. Физиология человека [Текст]: учеб. / Под ред. акад. РАН Б.И. Ткаченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с.
8. Нормальная физиология [Текст]: учеб. / Под ред. В.М. Смирнова. – 3-е издание, перераб. и доп. – М.: издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
9. Физиология человека [Текст]: учеб. / Под ред. В.Ф. Киричука. – Саратов, 2009. – 343 с.