

Jan Biłski

PROSTAGLANDYNY A WYDZIELANIE ALKALICZNE  
ZE ŚLIZÓWKI ŻOŁĄDKOWO-JELITOWEJ

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Bibl. Medyczna CM UJ



1816096114

Z Zakładu Fizjologii Klinicznej Instytutu Fizjologii  
Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie

Kierownik Zakładu i promotor pracy:

Prof. dr hab. Stanisław Konturek

- Kraków 1985 -

*Obz. 1986*

Panu Profesorowi

dr hab. Stanisławowi Konturkowi  
pragnę serdecznie podziękować za  
pomoc i życzliwość okazaną mi w  
trakcie wykonywania tej pracy.

# SPIS TRESCI

Strona

I.	WSTĘP .....	2
II.	CEL I ZAŁOŻENIA PRACY .....	21
III.	METODYKA .....	23
IV.	WYNIKI .....	30
V.	DYSKUSJA .....	71
VI.	WNIOSKI .....	92
VII.	STRESZCZENIE .....	93
VIII.	PISMIENNICTWO .....	95

## I. WSTĘP

Istnieje wiele substancji wewnątrzpochodnych, które mogą w organizmie pełnić rolę biologicznych przekaźników jak aminy biogenne, sterydy, polipeptydy i inne. Stosunkowo mniej poznaną grupę stanowią produkty przemiany kwasu arachidonowego.

Działanie prostaglandyn zostało po raz pierwszy zauważone przez ginekologów R. Kurzroka i C. C. Lieba, którzy w 1930 roku zaobserwowali reakcję mięśniówki macicy pod wpływem niezidentyfikowanej substancji w nasieniu /116/. W 1933 roku Goldblatt jako pierwszy opisał lipofilny składnik płynu nasiennego /65/. Von Euler w 1934 roku stwierdził, że jest to mieszanina kwasów tłuszczowych i nazwał je vesiglandynami /199/. Następnie w 1935 roku wykazał on, że substancje te działają na wiele typów mięśni gładkich i mogą także obniżać ciśnienie tętnicze /197, 198/. Sądząc, że są one produkowane przez prostatę von Euler zmienił ich nazwę na prostaglandyny /198/. Obecnie wiadomo, że prawie wszystkie komórki organizmu syntetyzują prostaglandyny i że chociaż w mniejszym stężeniu niż w gruczołach nasien-nych występują także w innych tkankach /67/.

Pracę von Eulera kontynuował Bergström, któremu zawdzięczamy większość wiadomości na temat biosyntezy prostaglandyn /10, 11, 12/.

Prostaglandyny razem z prostacykliną i tromboksanami tworzą grupę prostanoidów, które ze względu na liczbę atomów węgla w cząsteczce noszą także nazwę eikonazoidów. Prostaglandyny nie powstają w określonym narządzie; są pro-

dukowane w błonach komórkowych w niemal wszystkich tkankach organizmu. Nie są one jednak magazynowane w organelach komórkowych - uwalnianie prostaglandyn jest równoczesne z uczynieniem ich biosyntezy /10, 12, 28/.

Prostaglandyny są syntetyzowane z dwudziestowęglowych nienasyconych kwasów tłuszczowych; u człowieka i większości ssaków głównie z kwasu eikozotetraenowego - kwasu arachidonowego. Jest on uwalniany z fosfolipidów błony komórkowej przez fosfolipazę A. Fosfolipaza jest aktywowana pod wpływem różnorodnych czynników, takich jak hormony, enzymy, produkty procesu zapalnego, pyrogeny, immunogeny, alergeny, a nawet pod wpływem mechanicznego urazu. Kwas arachidonowy wchodzi do cytoplazmy i jest przekształcony w mikrosomach do swoich aktywnych metabolitów. Najpierw w wyniku utlenienia powstaje z niego kwas 11-hydroksy-peroksy-eikozotetraenowy /11-HPETE/, który potem w toku utleniania i cyklizacji pod wpływem cyklooksygenazy przechodzi w wewnętrzny cykliczny nadtlenek prostaglandynowy / $PGG_2$ /: Ten ostatni po zredukowaniu do  $PGH_2$  staje się substratem do biosyntezy prostaglandyn  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $D_1$ , tromboksanu  $A_2$  / $TXA_2$ / i prostacykliny / $PGI_2$ / /10, 11, 12, 67, 69, 70, 71/. Glikokortykoidy nadnerczowe, głównie kortyzol działają hamująco na fosfolipazę A, prowadząc do zmniejszenia syntezy produktów kwasu arachidonowego /68/. Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują aktywność cyklooksygenazy, upośledzając w ten sposób biosyntezę prostaglandyn /196/:

Istnieją lipoksygenazy zdolne do wprowadzenia tlenu

w inną pozycję niż pozycja jedenasta w cząsteczce kwasu arachidonowego. Takie produkty lipoksygenacji nienasyconych kwasów tłuszczowych nie są substratami dla cyklooksygenazy. Prowadzi to do wytworzenia szeregu produktów o dużej aktywności biologicznej, z których największe znaczenie mają leukotrieny wytwarzane w komórkach tucznych i leukocytach /130/.

Po opuszczeniu komórek w których są syntetyzowane prostaglandyny są bardzo szybko w tkankach przekształcane do mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów, które pojawiają się w krwi i moczu. Żeby wywołać bardziej długotrwały efekt muszą być ciągle syntetyzowane. Po podaniu dożylnym  $\text{PGE}_2$  jest inaktywowana w 96% już w czasie pierwszych 90 sekund po podaniu, głównie w czasie przepływu przez płuca. Głównym enzymem unieczynnającym prostaglandyny jest 15-PG-dehydrogenaza znajdująca się w wielu tkankach, w największych ilościach jednak w płucach. Tam także działa niezwykle sprawny mechanizm usuwający prostaglandyny z krążenia /28, 67/.

Dotychczas otrzymano wiele metylowanych analogów prostaglandyn mających wielokrotnie dłuższy czas półtrwania niż naturalne prostaglandyny /67, 154/.

W przewodzie pokarmowym, głównie w śluzówce żołądkowo-jelitowej oraz w soku żołądkowym i jelitowym wykryto prostaglandyny  $\text{E}_2$  i  $\text{F}_{2\alpha}$  oraz prostacykliny, występujące w większych ilościach niż w innych tkankach /2, 9, 205/. Aktywność enzymów syntetyzujących prostaglandyny jest w przewodzie pokarmowym mniejsza niż w pęcherzykach nasien-

nych i nerkach ale wyższa niż w innych narządach. Znacznie więcej prostaglandyn stwierdza się w śluzówce przewodu pokarmowego niż w warstwie podśluzowej czy mięśniowej /9, 95, 205/. Istnieją różnice gatunkowe w zdolności do syntezy prostaglandyn przez śluzówkę przewodu pokarmowego. Dominującą w przewodzie pokarmowym człowieka jest  $PGE_2$ , podobnie u psa i kota, a natomiast u szczura -  $PGI_2$  /2, 9, 95, 128/.

Prostaglandyny odgrywają rolę w wielu ważnych czynnościach układu trawiennego. Mają duże znaczenie w regulacji motoryki przewodu pokarmowego; mięśniówka podłużna jest kurczona przez prostaglandyny z serii E i F, a mięśniówka okrężna jest kurczona przez prostaglandyny serii F i rozkurczana przez prostaglandyny serii E /95, 154, 205/.

Ważną rolę prostaglandyny spełniają w regulacji funkcji wydzielniczych przewodu pokarmowego. W żołądku  $PGE_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGA_1$  i  $PGI_2$  hamują wydzielanie: objętość, stężenie i wyrzut kwasu oraz wyrzut pepsyny /95, 96, 97, 154, 205/. Prostaglandyny hamują wchłanianie elektrolitów i wody w jelicie cienkim /154, 205/, a także wydzielanie elektrolitów przez trzustkę /74/. Większość prostaglandyn z wyjątkiem  $PGI_2$  i  $PGD_2$ , pobudza wydzielanie wody i elektrolitów w jelicie i może indukować biegunki.  $PGI_2$  i  $PGD_2$  nie wywołują tego efektu, a nawet zapobiegają stymulacji wydzielania jelitowego i wywoływaniu biegunek przez inne prostaglandyny /154, 205/.

Prostaglandyny mają także odgrywać rolę w patogenezie wielu chorób przewodu pokarmowego jak colitis ulcerosa,

choroba Leśniewskiego - Crohna, colitis mucosa i w wielu innych specyficznych i niespecyficznych stanach zapalnych a także w nietolerancji pokarmów /205, 207/. Niedobór śluzówkowych prostaglandyn miałyby także odgrywać rolę w patogenezie choroby wrzodowej /95, 124, 126, 205/.

Szczególne zainteresowanie, ze względu na potencjalne znaczenie kliniczne budzi zdolność prostaglandyn do hamowania wydzielania żołądkowego. Naturalne prostaglandyny po ich podaniu dożylnym, a ich syntetyczne metylowane analogi także po podaniu doustnym i pozajelitowym hamują wydzielanie kwasu solnego soku żołądkowego zarówno spoczynkowego jak i pobudzanego i to niezależnie od środka użytego do stymulacji. Prostaglandyny hamowały wydzielanie stymulowane podaniem histaminy, pentagastryny 2-deoxy-D-glukozy, karbacholu, rezerpiny czy też spożyciem pokarmu /95, 96, 97, 152, 154, 155/. Ostatnio zaobserwowano, że bardzo małe dawki PGE<sub>2</sub> podawane do centralnego systemu nerwowego także hamowały wydzielanie żołądkowe /139/.

Ze względu na te właściwości prostaglandyn oczekiwano ich przeciwrzodowe działania. Rzeczywiście prostaglandyny zapobiegały powstawaniu eksperymentalnych wrzodów /152, 153/. Okazało się jednak, że ich efekt trudno przypisać tylko hamowaniu przez nie wydzielania kwasu. Robert i wsp. zauważyli, że przeciwrzodowe działanie posiadają także prostaglandyny serii F nie wpływające na wydzielanie żołądkowe /152, 153/. To podobne przeciwrzodowe działanie wszystkich prostaglandyn, a nawet kwasu arachidonowego /104/ jest warte odnotowania, ponieważ ich wpływ na inne



czynności fizjologiczne organizmu jest dość zróżnicowany i często przeciwstawny.

Prostaglandyny hamujące wydzielanie żołądkowe, zachowywały zdolności protekcyjne względem różnych czynników uszkodzających śluzówkę żołądkowo-jelitową nawet kiedy podawano je w dawkach wynoszących tylko 1% tej wpływającej na wydzielanie żołądkowe /156/. Tę zdolność prostaglandyn nazwano "cytoprotekcją". Terminu tego użyto po raz pierwszy w odniesieniu do zapobiegania przez prostaglandyny powstawaniu owrzodzeń jelitowych wywoływanych przez indometacynę u szczurów /151/.

Mechanizmy protekcyjnego działania prostaglandyn nie są w pełni poznane. Istnieje szereg hipotez jak: pobudzanie przez prostaglandyny wydzielania śluzu /24, 161/, zwiększenie przepływu śluzówkowego krwi /109, 110/, stabilizacja błon lizosomalnych /27/ i inne /124/. Zainteresowanie budzą nie tylko protekcyjne własności egzogenne podawanych prostaglandyn; ostatnie badania wskazują na rolę endogennych prostaglandyn w zapobieganiu uszkodzeniom śluzówki żołądkowo-dwunastniczej /102, 105, 106, 107, 157/. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się badania nad zjawiskiem tzw. cytoprotekcji adaptacyjnej. Chaudhury i Robert /17/, oraz Robert i wsp. /157, 158/ podawali substancje znane ze swego uszkodzającego śluzówkę działania w stężeniach mniejszych, jeszcze tych uszkodzeń nie wywołujących /tzw. "czynniki łagodnie drażniące" - ang. mild irritants/. Substancje te miały działanie ochronne. Gdy najpierw podano czynniki łagodnie drażniące np. 10%

etanol, 35 mM HCl, 75 mM NaOH, 4% NaCl lub 5 mM taurocholan sodu, a w 15 - 30 min później stosowano wyższe stężenia tych substancji jak absolutny etanol, 200 mM NaOH, 80 mM taurocholan sodu i 25% NaCl, zamiast rozległych uszkodzeń i zmian martwiczych obserwowali niewielkie tylko zmiany stwierdzalne w badaniu mikroskopowym śluzówki /158/. Interesującym jest fakt, że dany czynnik łagodnie drażniący chronił śluzówkę nie tylko przed homogenną, bardziej stężoną postacią ale także przed wszystkimi potencjalnie uszkadzającymi substancjami. Hipotezę, że w procesie tym biorą udział endogenne prostaglandyny popiera fakt, że podanie wcześniej indometacyny zapobiegało protekcyjnemu działaniu czynników łagodnie drażniących /102, 158/.

W innych doświadczeniach Whittle i inni /201/ wykazali istnienie korelacji pomiędzy hamowaniem aktywności cyklooksygenazy, a powstawaniem uszkodzeń śluzówki żołądkowo-jelitowej. Konturek i inni /102, 105/ oraz Robert i inni /157/ stwierdzili, że czynniki łagodnie drażniące zwiększają syntezę i uwalnianie prostaglandyn ze śluzówki żołądka. Hipotezę o roli endogennych prostaglandyn w mechanizmach ochronnych śluzówki potwierdzają wyniki badań Teppermana i Sopera. Wykazali oni istnienie swoistych receptorów prostaglandynowych w śluzówce żołądka /192, 193/.

Ostatnio wykazano, że nie tylko prostaglandyny, ale także inne substancje jak EGF czy probantyna wykazują działanie cytoprotekcyjne /106, 107/.

W ostatnim czasie z coraz większym zainteresowaniem

spotyka się koncepcja protekcyjnego działania prostaglandyn przez stymulację wydzielania wodorowęglanów w żołądku i dwunastnicy /16, 49, 119, 124/.

Chociaż od dawna było wiadomo, że wydzielanie żołądkowe jest mieszaniną wydzielania z komórek okładzinowych i wydzieliny z komórek nieokładzinowych /77, 78/, potencjalne znaczenie tej ostatniej, bogatej w jony sodowe i zawierającej także pewną ilość wodorowęglanów w śluzówkowych mechanizmach obronnych dopiero ostatnio zaczęto brać pod uwagę /48, 49/. Już w 1892 roku duński fizjolog Schierbeck wykazał zdolność żołądka do wydzielania obok jonów wodorowych, a także, że rzekome karmienie u psów pobudza nie tylko wydzielanie kwaśne ale i wodorowęglanów /165/. Przedstawiona w 1954 roku przez Hollandera /78/, a zapoczątkowana przez Pawłowa /133/ hipoteza zakładała istnienie obok kwaśnej także alkalicznej wydzieliny pochodzącej z komórek nieokładzinowych.

Z powodu jednak znacznie większego wydzielania kwaśnego, dokładniejsze badania wydzielania alkalicznego w żołądku umożliwiające dopiero zostały po wprowadzeniu nowych środków farmaceutycznych zdolnych do zupełnego hamowania wydzielania jonów  $H^+$  jak blokery  $H_2$  receptorów histaminowych /cymetydyna i ranitydyna/ i inhibitory  $K^+ - H^+ - ATP$ -azy komórek okładzinowych /np. omeprazol/ /96, 103/.

Większość badań nad wydzielaniem alkalicznym przeprowadzona przez Flemströma, Garnera i wsp. /31, 32, 34, 35, 36, 39, 42, 43, 48, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 75/ została wykonana na izolowanej błonie śluzowej części antralnej

i trzonowej żołądka żab. Badania te pozwoliły na scharakteryzowanie mechanizmów wydzielniczych i określenie ich właściwości. Okazało się, że wodorowęglany wydzielane są przez komórki nabłonka powierzchni w ilości sięgającej około 5% maksymalnego wydzielania kwasu /np. stymulowanego histaminą/ w takim samym modelu doświadczalnym izolowanej śluzówki żołądkowej /31, 34, 36/. Śluzówka części odźwiernikowej żołądka, gdzie nie występują komórki okładzinowe, wydzielala spontanicznie jony  $\text{HCO}_3^-$  /34, 36, 48/; podobnej wielkości wydzielanie, maskowane normalnie przez znacznie większe wydzielanie kwasu było obserwowane w części trzonowej żołądka po zastosowaniu inhibitorów wydzielania  $\text{H}^+$  /31, 34/. Flemstrom i Garner w badaniach in vitro wykazali, że wydzielanie alkaliczne w żołądku hamowane jest przez inhibitory metabolizmu tkankowego / $\text{CN}^-$ /, anoksję i środki rozprzegające oksydacyjną fosforylację jak 2,4-dwunitrofenol, co sugeruje aktywny charakter transportu jonów wodorowęglanowych do światła żołądka /31, 34, 36, 39, 42, 45/. W części odźwiernikowej jednak około 20 - 40% spoczynkowego wydzielania wodorowęglanów przypisuje się biernemu procesowi /34, 48/, natomiast śluzówka części trzonowej, będąc pokryta bardziej szczelnym nabłonkiem /177, 178 ma wydzielać jony  $\text{HCO}_3^-$  głównie na drodze aktywnego procesu /31, 34, 36/.

Zasadniczymi parametrami pozwalającymi sklasyfikować nabłonki przewodu pokarmowego na "przepuszczalne" /ang. leaky epithelium/ i na "szczelne" /ang. tight epithelium/ są pomiary elektrofizjologiczne; transśluzówkowej różnicy

potencjałów /PD/ i oporu elektrycznego /R/ /56, 138, 177, 178/. Powell charakteryzuje nabłonek szczelny jako taki, dla którego  $R_t > 2000 \text{ ohm/cm}^2$  / $R_t$  - opór elektryczny tkanki/, a stosunek  $R_c/R_s$  jest mniejszy od jedności / $R_c$  - opór elektryczny komórki,  $R_s$  - opór elektryczny złącz międzykomórkowych/. Według Powella wartości te dla części trzonowej żołądka wynoszą odpowiednio  $R_t = 2230 \text{ ohm/cm}^2$ ,  $R_c/R_s = 0.3$ , a dla części odźwiernikowej żołądka  $R_t = 1730$ ,  $R_c/R_s = 3$ , a dla dwunastnicy  $R_t = 99 \text{ ohm/cm}^2$ ,  $R_c/R_s = 17$ . Pozwala to określić nabłonek części trzonowej żołądka jako szczelny, nabłonek części odźwiernikowej żołądka jako względnie przepuszczalny, a dwunastnicy jako przepuszczalny /138/ Czynniki, które zwiększają przepuszczalność śluzówkową, działając bądź na ścisłe złącza /ang. tight junctions/ bądź niszcząc komórki nabłonka mogą także zwiększać bierny przepływ jonów, w tym także wodorowęglanów z płynu tkankowego i krwi do światła przewodu pokarmowego /21, 22, 23, 34, 56/. Śluzówkę ze zwiększoną przepuszczalnością charakteryzuje obniżone PD i niska elektryczna oporność /34, 49, 56/. Pomiar PD jest dobrym wskaźnikiem zmian przepuszczalności śluzówkowej /21, 49, 129/.

"  
Flemström i Garner wykazali, że jedne substancje pobudzają a inne hamują wydzielanie alkaliczne w żołądku. Leki parasympatykomimetyczne pobudzają wydzielanie alkaliczne i to ich działanie można zablokować podaniem atropiny /31, 34, 48/. Podanie dwubutyrylo-cGMP zwiększało wyrzut wodorowęglanów w żołądku; dwubutyrylo-cAMP był bez efektu /31/. Również zwiększenie stężenia jonów wapnia

stymulowało wydzielanie alkaliczne /33, 42/. Jony wapnia prawdopodobnie działają przez uwalnianie acetylocholiny, ponieważ ich stymulujące działanie można hamować podaniem jonów magnezu lub atropiny /34, 49, 60/. Wydzielanie alkaliczne w żołądku było również pobudzane przez glukagon i cholecystokininę oraz 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> /34, 45, 49, 61, 62/. Garner i wsp. badali również wpływ naturalnych prostaglandyn PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub> na wydzielanie alkaliczne w doświadczeniach in vitro i nie obserwowali żadnego wpływu /61, 62/.

Stymulacji wydzielania alkalicznego w przeciwieństwie do wydzielania H<sup>+</sup> nie towarzyszyły zmiany parametrów elektrofizjologicznych jak PD, R, I<sub>sc</sub> /31,34/.

Wykazano również hamujące działanie wielu substancji na wydzielanie alkaliczne. Zahamowanie aktywności anhidrazy węglanowej przez acetazolamid obniżało wydzielanie alkaliczne w żołądku i jego działanie hamujące było silniejsze gdy inhibitor podawano po stronie wydzielniczej niż surowiczej izolowanego preparatu błony śluzowej żołądka /31, 36, 150/. Usunięcie jonów Cl<sup>-</sup> ze strony wydzielniczej znacznie redukowało wydzielanie wodorowęglanów; usunięcie ich ze strony surowiczej nie wpływało na wielkość wydzielania alkalicznego /31, 36/.

Flemström i Sachs wykazali zależność wydzielania jonów HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> od obecności jonów Na<sup>+</sup> po stronie surowiczej błony śluzowej żołądka /48/, obserwacje ich zostały potwierdzone przez Takeuchi'ego i wsp. /190/. Flemström sugerował istnienie związku pomiędzy mechanizmami wydzielania wodorowęglanów a aktywnością Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATP-azy znajdującej się

na błonie podstawnej komórek nabłonkowych śluzówki, mających być źródłem tego wydzielania /34, 39/. Garner i wsp. stwierdzili, że ouabaina, swoisty inhibitor tego enzymu miała słaby wpływ na podstawowe ale silnie hamowała stymulowane wydzielanie alkaliczne /59, 60/. Na podstawie tych danych sugerowano, że elektroneutralna wymiana  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  odpowiada za wydzielanie alkaliczne w żołądku /39, 59, 60/.

Obiecujący model badania transportu w komórkach nabłonka powierzchniowego żołądka został ostatnio opisany przez Ruttena i wsp. /164/. Używając pojedynczych warstw hodowanych komórek nabłonka powierzchniowego z żołądka świnki morskiej wykazali istnienie na błonie szczytowej komórki wymiany  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  równoległej do wymiany  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

Wiele substancji znanych ze swego ulcerogennego działania jak niesteroidowe leki przeciwzapalne /61/, środki  $\alpha$ -adrenomimetyczne lecz nie  $\beta$  - adrenomimetyczne /33, 35/, etanol /34/, sole żółciowe /143, 144/ i acetazolamid /31, 36/ hamowały wydzielanie alkaliczne w izolowanej błonie śluzowej żołądka. Podanie fentolaminy zapobiegało redukcji wydzielania alkalicznego po noradrenalinie /33, 35/. Substancje działające silnie na wydzielanie  $\text{H}^+$  jak histamina i gastryna czy hamująca je sekretyna, będąca równocześnie środkiem silnie pobudzającym wydzielanie wodorowęglanów przez trzustkę, nie miały wpływu na wydzielanie alkaliczne w żołądku /31, 33, 35, 45/.

Mniej badano wydzielanie alkaliczne w żołądku in vivo. Demonstrowano je poprzednio przez Grossmana /66/ prowadzącego badania na zwierzętach z woreczkami odźwiernikowymi

i przez Hollandera /78/ po zahamowaniu wydzielania kwasu wagotomią i antrektomią.

W ostatnich latach prowadzono badania nad wydzielaniem alkalicznym także in vivo, w ostrych eksperymentach w żołądku świnek morskich, szczurów kotów i psów /13, 42, 84/. Jego właściwości nie odbiegały zasadniczo od tych obserwowanych in vitro /176/. Było ono pobudzane przez podanie karbacholu, acetylocholinę czy dwubutyrylo-cGMP /18, 42/. Stymulacji wydzielania alkalicznego przez acetylocholinę towarzyszył wzrost stężenia śluzówkowego cGMP /18/. Flemstrom i Garner wykazali, że wzrost stężenia pozakomórkowego wapnia pobudzał wydzielanie alkaliczne w żołądku również in vivo i wysunęli sugestię, że w tej odpowiedzi wydzielniczej pośredniczy acetylocholina /42/. Ten sam mechanizm proponowany był przez Millera i wsp. dla zwiększenia wyrzutu  $\text{HCO}_3^-$  w żołądku in vivo po podaniu 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub>. Efektowi temu można było zapobiec podaniem atropiny lub tetrodotoksyny /125/.

Niewiele jest wiadomo o nerwowej regulacji wydzielania alkalicznego, jednak wiele pośrednich obserwacji wskazuje, że odgrywa ona pewną rolę, szczególnie w żołądku /49/. Fandriks i Delbro wykazali, że drażnienie nerwu błędnego powoduje wzrost wydzielania alkalicznego w żołądku u kotów /26/. Estry cholinę pobudzały wydzielanie wodorowęglanów zarówno in vitro jak in vivo. Atropina również in vivo nie wpływała na wydzielanie alkaliczne podstawowe, lecz znosiła to indukowane karbacholem /39/.



W nielicznych obserwacjach stwierdzono również wydzielenie  $\text{HCO}_3$  przez żołądek człowieka. Gardham i Hobsley /55/ u pacjentów z achlorhydrią a Kristensen /114/ u zdrowych ludzi wykazali wydzielenie przez żołądek wodorowęglanów. Rees, Botham i Turnberg /142/ obserwowali u ludzi podstawowe wydzielenie alkaliczne wahające się między 0.4 - 2.6 mmola/h. Johansson i wsp. /81/ oraz Feldman i Barnett /29, 30/ stwierdzili, że metylowane analogi prostaglandyn /16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> bądź 11,11,16-trzymetylo-PGE<sub>2</sub>/ pobudzały wydzielenie alkaliczne w żołądku człowieka. Badania te były jednak prowadzone przy użyciu stosunkowo dużych dawek prostaglandyn. Rees i wsp. w innych badaniach podawał mniejsze dawki prostaglandyn i nie obserwował żadnego pobudzenia /146/. Wzrost wydzielania może być oczywiście zależny od dawki, ale trudno powiedzieć co można uznać za fizjologiczne stężenie prostaglandyn. W każdym razie te niskie /350 ng/ml/ dawki prostaglandyn zapobiegały redukcji wydzielania wodorowęglanów w żołądku człowieka, obserwowanej po podaniu aspiryny czy taurocholanu sodu /146/. Feldman i wsp. wykazali również, że urecholina pobudza wydzielenie alkaliczne w żołądku człowieka i ten efekt jest znoszony przez atropinę nie działającą na wydzielenie podstawowe /29, 30/. Histaмина i gastryna również w żołądku człowieka nie wpływały na wydzielenie alkaliczne /29/.

Podobnie jak śluzówka żołądka, także śluzówka dwunastnicy posiada zdolność znoszenia dużych stężeń kwasu, co wykazali już pięćdziesiąt lat temu Florey i wsp. /51, 52/

w wielu doświadczeniach na różnych gatunkach zwierząt. W doświadczeniach tych przewody trzustkowe i żółciowe były transplantowane do dalszych części przewodu pokarmowego co wykluczało zobojętnienie kwasu przez wodorowęglany pochodzenia trzustkowego bądź wątrobowego. Kolejne badania prowadzone przez Himala i wsp. /76/ i Dorricotte i wsp. /25/ na psach i podobne obserwacje Shaffera i Winshipa /170/ u ludzi wskazywały na duże zdolności samej śluzówki dwunastnicy do zobojętnienia kwasu. Harmon i wsp. /72/ podając kwas solny do woreczków dwunastniczych stwierdzali w nich wzrost  $P_{CO_2}$  powyżej wartości we krwi.

Wykazanie w ostatnich latach, że śluzówka żołądka jest zdolna do aktywnego wydzielania wodorowęglanów spowodowało wzrost zainteresowania wydzielaniem alkalicznym w dwunastnicy. Badania te prowadzone były na podobnym modelu eksperymentalnym jak w badaniach w żołądku tzn. na izolowanej błonie śluzowej. W badaniach, które głównie prowadzili Flemstrom, Garner i wsp. /15, 32, 37, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 59/, oraz Simson, Merhav i Silen /173, 174, 175/ stwierdzono, że proces ten może być pobudzany przez wiele substancji lub hamowany. Wydzielanie alkaliczne w dwunastnicy jest stymulowane przez niektóre prostaglandyny i hormony przewodu pokarmowego jak glukagon i GIP /43, 45, 85/. Przeciwnie niż w żołądku, dwubutyrylo-cAMP pobudzał wydzielanie, a dwubutyrylo-cGMP był bez efektu /37, 41, 45, 175/. Inhibitory aktywności fosfodwuesterazy jak IBMX, teofilina /49, 51, 60, 175/ oraz stymulującą aktywność cyklazy adenylowej forskolina, najsilniej pobudzały wydzielanie wodorowęglanów.

Było ono hamowane przez podanie acetazolamidu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych /39, 45, 46, 49/ a niemal całkowicie znoszone przez dwunitrofenol, cjanki i anoksję /39, 45, 49/

Istnieją różnice pomiędzy wydzielaniem alkalicznym w żołądku a dwunastnicy. Estry cholinylne silnie pobudzające wydzielania w żołądku nie wpływały na nie w dwunastnicy /39/. Leki  $\alpha$ -adrenergiczne, które hamowały wydzielanie wodorowęglanów w żołądku /33, 34, 35/, pobudzały je w dwunastnicy /45/. Oba efekty można było zapobiec podając fentolaminę /34, 45/.

Rees i wsp. /145/ oraz Flemström i wsp. /50/ stwierdzili, że peptydy opiatowe jak beta-endorfina i met-enkefalina oraz morfina pobudzały wydzielanie alkaliczne, lecz tylko w dwunastnicy. Ich pobudzające działanie można było zablokować podaniem antagonistów opiatów: naloksonu i swobodnego antagonisty receptorów delta /ICI 154129/ /145/. Obserwacja ta wydaje się być szczególnie interesująca ponieważ wiadomo, że peptydy opiatowe i morfina hamują wydzielanie jelitowe /194/.

Simson i wsp. badali zmiany parametrów elektrofizjologicznych /PD,  $I_{sc}$ , R/ i przepływy jonowe w izolowanej błonie śluzowej dwunastnicy żab podczas stymulacji wydzielania  $HCO_3^-$  po podaniu prostaglandyn, dwubutyrylo-cAMP i teofiliny /173, 174, 175/. Stwierdzili oni, że w dwunastnicy transport jonów wodorowęglanowych do jej światła jest procesem elektrogenicznym, niezależnym od obecności jonów  $Cl^-$  po stronie wydzielniczej śluzówki. Wymaga jednak obecności jonów sodowych po stronie surowiczej błony śluzowej i jest

hamowany podaniem ouabainy. Flemström /39, 45/ potwierdził obserwacje Simona i wsp. dotyczące wydzielania podstawowego i pobudzanego przez prostaglandyny teofilinę oraz dwubutyrylo-cAMP. Zauważył natomiast, że stymulacja wydzielania alkalicznego w dwunastnicy przez hormony przewodu pokarmowego nie wiąże się ze zmianami parametrów elektrofizjologicznych i jest zależna od obecności jonów  $\text{Cl}^-$  po stronie wydzielniczej. Podanie furosemidu znosiło to pobudzenie. Na podstawie swoich obserwacji postulował istnienie w dwunastnicy dwóch mechanizmów transportu wodorowęglanów; jednego elektrogenicznego pobudzanego przez prostaglandyny i drugiego; elektroneutralnej wymiany  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ , mechanizmu proponowanego dla wydzielania wodorowęglanów w żołądku i w dalszej części jelita cienkiego. Ze względu na właściwości nabłonka dwunastnicy będącego bardziej "przepuszczalnym" niż nabłonek żołądka, 30 - 40% spoczynkowego wydzielania wodorowęglanów, wydaje się zachodzić na drodze transportu biernego /39, 49/.

Flemström i wsp. badali także właściwości wydzielania alkalicznego in vivo, używając zwierząt w narkozie /44/. Nie stwierdzili oni większych różnic pomiędzy wydzielaniem alkalicznym badanym in vitro a in vivo. Jediną istotniejszą różnicą było pobudzające działanie VIP-u, będącego bez efektu w doświadczeniach in vitro. /39, 44, 49/.

Niewiele dotychczas wiadomo na temat enzymatycznych podstaw wydzielania alkalicznego. Badano je głównie pośrednio przy użyciu swoistych inhibitorów jak ouabaina i acetazolamid /39, 45/.

Ich hamujący wpływ na wydzielanie wodorowęglanów sugeruje w tym procesie udział  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{-ATP-azy}$  i anhidrazy węglanowej. W komórkach nabłonka powierzchniowego żołądka, będących według Flemstroma /34/ źródłem wodorowęglanów /49/, wykazano aktywność anhidrazy węglanowej i cGMP diesterazy /117, 118, 180, 183, 184/. Należy podkreślić, że dwubutyrylo-cGMP i acetazolamid działają w żołądku na wydzielanie wodorowęglanów w niższych dawkach niż na wydzielanie jonów  $\text{H}^+$  /49/. W dwunastnicy podanie dwubutyrylo-cAMP lub hamowanie aktywności fosfodwuesterazy jest związane ze wzrostem wydzielania alkalicznego /49, 59, 60, 175/. Simson i wsp. proponowali dla cAMP rolę wewnątrzkomórkowego przekaźnika dla dwunastniczego transportu wodorowęglanów /175/.

Simon i Kather /172/ wykazali aktywność prostaglandyno zależnej cykazy adenyłowej w komórkach nabłonka powierzchniowego dwunastnicy. Ostatnio obserwowano w komórkach nabłonka powierzchniowego dwunastnicy aktywność  $\text{HCO}_3^- - \text{ATP-azy}$  /63, 135, 180, 181, 182, 184, 185/. Aktywność tego enzymu była szczególnie silna w proksymalnej części dwunastnicy - Suzuki i Ozaki /184/ wykazali największą aktywność  $\text{HCO}_3^- - \text{ATP-azy}$  w pierwszych trzech centymetrach od odźwiernika, potwierdzając obserwacje wydzielnicze /49/. Stid i wsp. /35, 180/ proponowali lokalizację  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-azy}$  w błonie podstawnej komórek nabłonka powierzchniowego dwunastnicy. Potwierdza to sugestia Simsona i wsp. /173, 174, 175/ oparta na obserwacji przepływu jonów i działania ouabainy na wydzielanie wodorowęglanów. Stiel i wsp. /180/ wykazali, że aktywność anhidrazy węglanowej w ko-

mórkach nabłonka powierzchniowego części odźwiernikowej żołądka jest większa niż w dwunastnicy. Potwierdza to obserwacje o większej wrażliwości wydzielania alkalicznego w antrum niż w dwunastnicy na działanie acetazolamidu /49/.

Stiel i Peters /181, 182/ stwierdzili, że podanie cysteaminy substancji hamującej produkcję wodorowęglanów w dwunastnicy /1, 14, 86/, powodowało powstawanie owrzodzeń w opuszcze dwunastnicy. Równocześnie obserwowali oni hamowanie aktywności  $\text{HCO}_3^-$ -ATP-azy, anhidrazy węglanowej w komórkach nabłonka powierzchniowego dwunastnicy /181, 182/. Działanie cysteaminy wydaje się być swoiste ponieważ cysteamina nie wpływała na aktywność innych enzymów rąbka szczoteczkowego komórek nabłonkowych dwunastnicy. Podawanie substancji nie mających wpływu na wydzielanie alkaliczne jak np. pentagastryna nie zmieniało aktywności  $\text{HCO}_3^-$  - ATP-azy /181/.

## II. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Jak wynika z przeglądu literatury, dokonanego na wstępie, badania nad wydzielaniem alkalicznym były prowadzone głównie in vitro przy użyciu izolowanych błon śluzowych żołądka i dwunastnicy żab /39, 45/. Wydzielanie alkaliczne szczególnie w dwunastnicy, in vivo badano wyłącznie przy użyciu zwierząt w narkozie. Brak jest obserwacji wydzielania alkalicznego w różnych odcinkach przewodu pokarmowego, dokonanych na tym samym, fizjologicznym modelu doświadczalnym. Użycie psów z wytworzonymi woreczkami żołądkowymi i pętlami jelitowymi mogłoby pozwolić na pomiar wydzielania alkalicznego; podstawowego i pod wpływem badanych substancji w czasie chronicznych doświadczeń. Jak dotąd nie przeprowadzono takich badań wydzielania alkalicznego w dwunastnicy a szczególnie w jej opuszce, która jest miejscem powstawania szczególnie częstych /132/ ostrych i przewlekłych uszkodzeń trawiennych, być może właśnie z powodu upośledzonego wydzielania alkalicznego. W związku z tym postulowano istotną rolę niedoboru endogennych prostaglandyn, jako czynników stymulujących wydzielanie alkaliczne w patogenezie choroby wrzodowej dwunastnicy /44, 205/.

Niniejsza praca na jednolitym modelu doświadczalnym miała na celu określenie wydzielania alkalicznego w różnych częściach przewodu pokarmowego w warunkach podstawowych i po zastosowaniu naturalnych prostaglandyn:  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGI}_2$  i ich syntetycznych analogów oraz roli endogennych prostaglandyn w regulacji tego wydzielania. Powyższy cel postanowiono osiągnąć wykonując następujące serie doświadczeń:

dotyczące:

- 1/ Wydzielania alkalicznego w warunkach podstawowych
- 2/ Wydzielania alkalicznego po podaniu dożylnym lub naśluzówkowym wzrastających dawek naturalnych prostaglandyn i ich syntetycznych metylowanych analogów
- 3/ Wydzielania alkalicznego po zwykłym karmieniu
- 4/ Wydzielania alkalicznego po podaniu naśluzówkowym różnych stężeń kwasu solnego
- 5/ Wydzielania alkalicznego po podaniu naśluzówkowym prekursora biosyntezy prostaglandyn, kwasu arachidonowego
- 6/ Wydzielania alkalicznego po podaniu dożylnym silnego inhibitora biosyntezy prostaglandyn indometacyny
- 7/ Wydzielania alkalicznego po podaniu efektywnych dawek środków stosowanych w poprzednich seriach doświadczeń ale po wcześniejszym zastosowaniu indometacyny
- 8/ Oznaczenia zawartości  $PGE_2$  w perfuzatach w niektórych doświadczeniach z podawaniem indometacyny, kwasu arachidonowego i kwasu solnego.



### III. METODYKA

Praca została wykonana na psach mieszańcach w wieku około 2 - 3 lat, obojga płci o wadze 22 - 25 kg. Do doświadczeń użyto 22 psów. Zwierzęta w dobrym stanie ogólnym poddawano zabiegowi operacyjnemu w znieczuleniu morfinowo-ewipanowym, według obowiązujących zasad aseptyki. Psom wytworzono operacyjne woreczki z części trzonowej /woreczki Heidenhaina/ i odźwiernikowej /woreczek antralny/ żołądka oraz z bliższej i dalszej części dwunastnicy /pętla dwunastnicza proksymalna i dystalna/. Objętość woreczków żołądkowych wynosiła około 10 - 12 ml, a pętli dwunastniczych około 8 ml. Woreczki były drenowane na zewnątrz metalowymi kaniulami typu Gregory'ego. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarzano zespoleniami "koniec do końca". Zakładano również przetoki żołądkowe. Dodatkową grupę psów zaopatrzone w pętle jelitowe długości 30 cm, z proksymalnej i środkowej części jelita czczego oraz w pętle jelitowe utworzone z obwodowej części jelita biodrowego.

Po operacji przetoka żołądkowa pozostawała otwarta przez 60 godzin celem opróżnienia żołądka z krwi i z soku żołądkowego. Przez okres trzech dni podawano zwierzętom podskórnie płyn Ringera, a później wodę do picia. W okresie między badaniami psy pozostawały w osobnych klatkach, w pomieszczeniu ogrzewanym i wentylowanym. Żywienie zwierząt było regularne i jednolite. Posiłki podawano raz dziennie o tej samej porze, z tym, że psy miały cały czas

dostęp do wody. Badania rozpoczęto po upływie dwóch miesięcy od zabiegu operacyjnego. Na 18 godzin przed badaniem zwierzętom odstawiano pokarm, pozostawiając wodę do picia. W doświadczeniach z psami zaopatrzonymi w woreczki Heidenhaina, zwierzętom podawano ranitydynę w jednorazowej dawce 10 mg/kg dożylnie, a następnie w ciągłej infuzji 2 mg/kg-h. Kaniule połączone były gumową rurką z barostatem, który utrzymywał stałe ciśnienie w świetle woreczka. Punkt wejścia do powłok brzucha stanowił zerowy punkt odniesienia do pomiaru ciśnienia. Wartość ciśnienia wyrażano w centymetrach słupa wody z różnicy pomiędzy tym punktem a poziomem płynu w barostacie. Wszystkie woreczki i pętle były perfundowane 20 ml soli fizjologicznej, samej lub z rozpuszczoną w niej jedną z badanych substancji. Co 15 minut płyn usuwany był z woreczków i wprowadzano nowy. Pętle z jelita czczego i biodrowego perfundowano solą w sposób ciągły, 80 ml na godzinę. Objętość każdej próbki mierzono z dokładnością co do 0.1 ml. Stężenie wodorowęglanów oznaczano miareczkując 20 ml płynu do wyjściowego pH 6.0 stosując biuretę automatyczną i pH-metr. Wyrzut  $\text{HCO}_3^-$  oznaczano w  $\mu\text{molach}/30 \text{ min}$ .

Transśluzówkową różnicę potencjałów /PD/ mierzono przy użyciu woltometru o dużym oporze wejściowym, połączonego z dostosowanymi kalomelowymi elektrodami zanurzonymi w nasyconym roztworze KCl. Mostkami PD były 80 cm dreny wypełnione stężonym roztworem KCl w 4% agarze. Elektroda pomiaru była umieszczona w płynie opłukującym śluzówkę woreczka, a elektroda odniesienia połączona była z drenem

przez który prowadzono dożylną infuzję.

W czasie niektórych badań jak: z naśluzówkowym podawaniem kwasu arachidonowego, lokalnym zakwaszeniem czy dożylnym podawaniem indometacyny pobierano 1 ml próbki perfuzatu do oznaczenia  $PGE_2$ . Próbki pobierano dwukrotnie w okresie podstawowym, a następnie każdorazowo w różnych odstępach czasu, zależnie od rodzaju przeprowadzanych badań. Zamrażano je w temperaturze  $-20^{\circ}C$  i pozostawiano do chwili oznaczenia stężenia prostaglandyn. Zawartość prostaglandyn oznaczano metodą radioimmunologiczną /RIA/ w Pracowni Izotopowej Instytutu Fizjologii przy użyciu zestawu Prostaglandin /125 I/ RIA Kit.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu testu "t" Studenta, przyjmując za znamienne te różnice dla których "P" było mniejsze od 0.05.

### Wpływ egzogennych prostaglandyn na wydzielanie alkaliczne.

#### a. Naturalne prostaglandyny $PGE_2$ i $PGF_{2\alpha}$

Badania nad wpływem egzogennych prostaglandyn  $PGE_2$  i  $PGF_2$  wykonano na psach z wytworzonymi woreczkami żółdkowymi; antralnym i Heidenhaina oraz na pętlach dwunastniczych, proksymalnej i dystalnej. Prostaglandyny podawano dożylnie we wzrastających dawkach 10.0, 20.0, 40.0 80.0  $\mu g/kg-h$  z prędkością 40 ml na godzinę. Każdą dawkę podawano przez pół godziny.

W drugiej serii badań te same prostaglandyny podawano naśluzówkowo w stężeniach 0.1, 1.0, 10.0  $\mu g/ml$  zmienianych

co pół godziny.

We wszystkich badaniach prowadzono pomiar PD.

- b. Wpływ syntetycznych metylowanych analogów prostaglandyn 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> i 15/R/-15-metylo-PGF<sub>2α</sub>

Wpływ syntetycznych prostaglandyn badano na psach z woreczkami żołądkowymi oraz pętlami dwunastniczymi i jełitowymi. Syntetyczne prostaglandyny podawano dożylnie i naśluzówkowo we wzrastających dawkach zmieniających co pół godziny. Dawki wynosiły odpowiednio 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 μg/kg-h dożylnie i 0.1, 0.5, 2.5, 12.5, 25.0 μg/ml naśluzówkowo. Równocześnie prowadzono pomiar PD.

- c. Wpływ prostacykliny /PGI<sub>2</sub>/, jej stabilnego analogu /Hoe 892/ i jej metabolitu 6-keto-PGF<sub>1α</sub>

PGI<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> i stabilny analog PGI<sub>2</sub> podawano dożylnie i naśluzówkowo psom z woreczkami żołądkowymi i pętlami dwunastniczymi. Preparaty te podawano w półgodzinnych wzrastających dawkach; dożylnie 0.6, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 μg/kg-h i naśluzówkowo 0.1, 1.0, 10.0 μg/ml, z równoczesnym pomiarem PD.

#### Wpływ indometacyny na wydzielanie alkaliczne.

Wpływ indometacyny na wydzielanie alkaliczne badano na psach z woreczkami żołądkowymi i dwunastniczymi. Indometacynę podawano dożylnie w dawce nie uszkadzającej śluzówki przewodu pokarmowego 2.5 mg/kg. W czasie trwania do-

świadczeń mierzono PD. W celu oznaczenia zawartości  $\text{PGE}_2$  pobierano próbki płynu perfundującego pętle dwunastnicze.

Wpływ 16,16-dwumetylo- $\text{PGE}_2$  na wydzielanie alkaliczne u psów, którym wcześniej podano indometacynę.

W celu stwierdzenia czy indometacyna upośledza zdolność komórek śluzówki żołądkowo-dwunastniczej do produkcji wodorowęglanów, psom z woreczkami żołądkowymi i pętlami dwunastniczymi podawano dożylnie 16,16-dwumetylo- $\text{PGE}_2$ , w pół godziny po podaniu jednorazowej dożylniej dawki indometacyny.

Wpływ kwasu arachidonowego na wydzielanie alkaliczne.

Po ustaleniu się wydzielania podstawowego psom z woreczkami żołądkowymi i pętlami dwunastniczymi podawano naśluzówkowo kwas arachidonowy w stężeniu 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . W następnej serii doświadczeń podanie kwasu arachidonowego poprzedzone było podaniem indometacyny w dawce 2.5 mg/kg dożylnie. We wszystkich doświadczeniach pobierano próbki perfuzatu z pętli dwunastniczych do oznaczenia w nim zawartości  $\text{PGE}_2$ . Równocześnie prowadzono PD.

Wpływ HCl podawanego lokalnie w różnych stężeniach na wydzielanie alkaliczne.

Psom z woreczkami żołądkowymi i pętlami dwunastniczymi po ustalonym wydzielaniu podawano kwas solny w różnych stężeniach: 12.5, 25.0, 50.0, 100.0 mM na okres 5 min naśluzówkowo do wnętrza woreczków. Następnie woreczki płu-

kano solą fizjologiczną o pH 6.0 przez następne 5 min i dalej oznaczano wydzielanie wodorowęglanów jak poprzednio.

W następnej serii eksperymentów zwierzętom podawano najpierw indometacynę w jednorazowej dawce 2.5 mg/kg i następnie po pół godzinie do wnętrza woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych 20 ml 25 mM roztworu HCl.

Próbki perfuzatów z pętli dwunastniczych do oznaczenia zawartości PGE<sub>2</sub>. Równocześnie oznaczano PD.

#### Wpływ zwykłego karmienia na wydzielanie alkaliczne.

W celu zbadania wpływu karmienia na wydzielanie alkaliczne psy z woreczkami żołądkowymi, pętlami dwunastniczymi i jelitowymi po conajmniej godzinie ustabilizowanego wydzielania karmiono 500 g mięsa. Na psach z pętlami dwunastniczymi przeprowadzono dwie serie badań: z podawaniem i bez podawania ranitydyny w dawce 10 mg/kg-h i podtrzymującej ciągłej infuzji 2.5 mg/kg-h. We wszystkich doświadczeniach prowadzono pomiar PD.

#### Wpływ podawanego naśluzówkowo taurocholalanu sodu na wydzielanie alkaliczne.

W pierwszej serii doświadczeń taurocholalan sodu w różnych stężeniach 0.6, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mM do wnętrza woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych. Pętle jelitowe perfundowano w sposób ciągły 10 mM roztworem taurocholalanu sodu z prędkością 80 ml/h. W następnych eksperymentach taurocholalan sodu w stężeniu 10 mM podano

do wnętrza woreczków żołądkowych i dwunastniczych w pół godziny po podaniu indometacyny /2.5 mg/kg/. W kolejnej serii badań taurocholan sodu podawano nie bezpośrednio do wnętrza woreczków czy pętli, ale przez przetokę do głównego żołądka. We wszystkich doświadczeniach prowadzono pomiar PD.

#### IV. WYNIKI

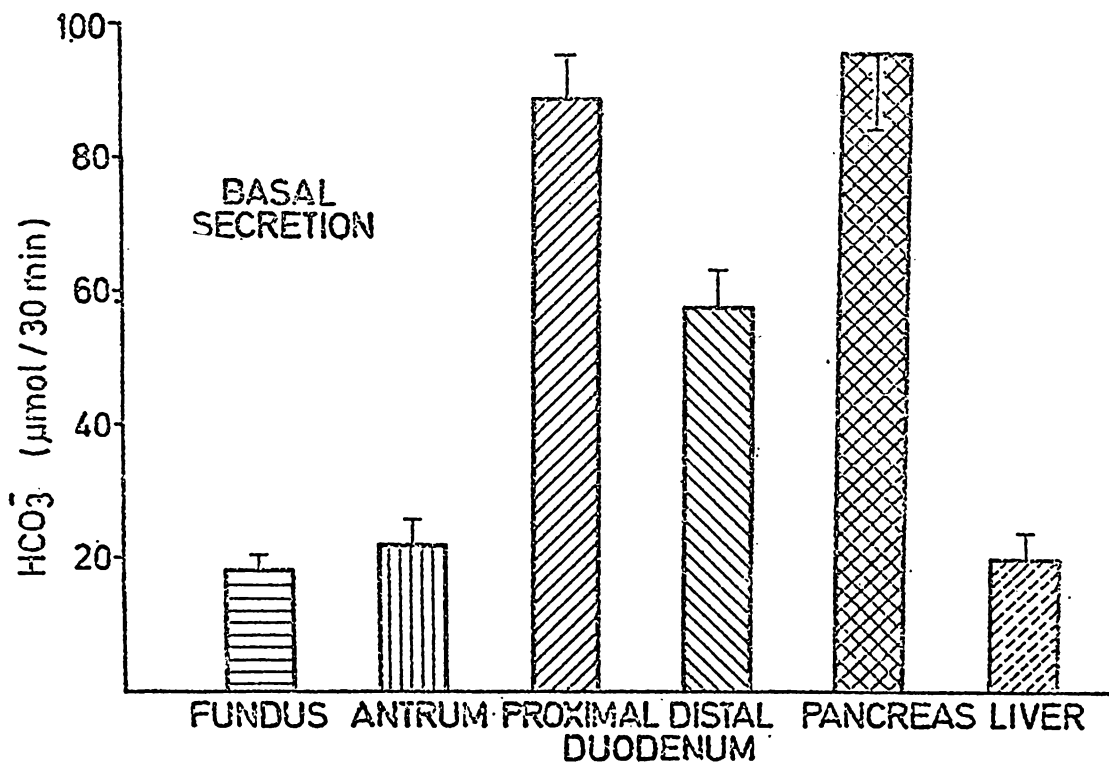
W badaniach kontrolnych podczas których płukano woreczki żołądkowe, pętle dwunastnicze i jelitowe, jedynie solą fizjologiczną o pH 6.0, wydzielanie alkaliczne utrzymywało się na względnie stałym poziomie przez 3 - 4 godzin eksperymentu. Wydzielanie to wynosiło  $5.7 \mu\text{mola HCO}_3^-/\text{cm-h}$  w woreczku Heidenhaina,  $7.7 \mu\text{mola HCO}_3^-/\text{cm-h}$  w woreczku odźwiernikowym,  $26.9 \mu\text{mola HCO}_3^-/\text{cm-h}$  w pętli z proksymalnej części dwunastnicy,  $14.2 \mu\text{mola HCO}_3^-/\text{cm-h}$  w pętli z dystalnej części dwunastnicy,  $8.0 \mu\text{mola HCO}_3^-/\text{cm-h}$  w pętli z proksymalnej części jelita czczego,  $13.4 \mu\text{mola HCO}_3^-/\text{cm-h}$  w pętli ze środkowej części jelita czczego i 20.0 w pętli z jelita krętego.

Wydzielanie wodorowęglanów w żołądku i dwunastnicy w woreczkach podstawowych jest porównywalne z wydzielaniem trzustkowym i wątrobowym /Ryc.1/.

Niewielkie różnice w wydzielaniu obserwowano pomiędzy doświadczeniami w poszczególnych dniach, czy też u różnych zwierząt z tym samym typem woreczka czy pętli. Ponieważ prostaglandyny były rozpuszczane najpierw w absolutnym etanolu, a dopiero bezpośrednio przed doświadczeniem w soli fizjologicznej, badano wpływ etanolu w niewielkim /1%/ stężeniu na wydzielanie alkaliczne. Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie zmian w wydzielaniu alkalicznym.

Psom z woreczkami żołądkowymi w celu zahamowania wydzielania kwaśnego podawano ranitydynę. Aby sprawdzić czy





Ryc. 1.

Porównanie wydzielania wodorowęglanów w żołąd-  
ku i dwunastnicy z wydzielaniem wątrobowym i  
trzustkowym.

ona sama nie wywierała wpływu na wydzielanie alkaliczne przeprowadzono dodatkową serię doświadczeń. W tym celu najpierw zwierzętom z woreczkami żołądkowymi podano jednorazową dożylną dawkę omeprazolu. Omeprazol jest swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka, przez to silnie hamującym wydzielanie kwaśne /96/. Nie wywiera on wpływu na wydzielanie alkaliczne /103/. Po uzyskaniu ustabilizowanego wydzielania alkalicznego psom podawano dożylnie ranitydynę w dawce 10 mg/kg. Nie obserwowano znamienych statystycznie zmian wydzielania alkalicznego.

Podczas badań kontrolnych prowadzono pomiar PD. W warunkach spoczynkowych PD w woreczku Heidenhaina wynosiło  $- 59.9 \pm 1.6$  mV, w woreczku antralnym  $- 28.5 \pm 0.6$ , w pętli proksymalnej dwunastniczej  $- 10.4 \pm 0.28$  mV i w dystalnej pętli dwunastniczej  $- 7.1 \pm 0.18$  mV. Znak minus świadczy o większej elektroujemności powierzchni śluzówki zwróconej do światła przewodu pokarmowego i w dalszym ciągu będzie dla jasności pominięty.

#### Wpływ egzogennych prostaglandyn na wydzielanie alkaliczne.

##### a. Naturalne prostaglandyny $PGE_2$ i $PGF_{2\alpha}$

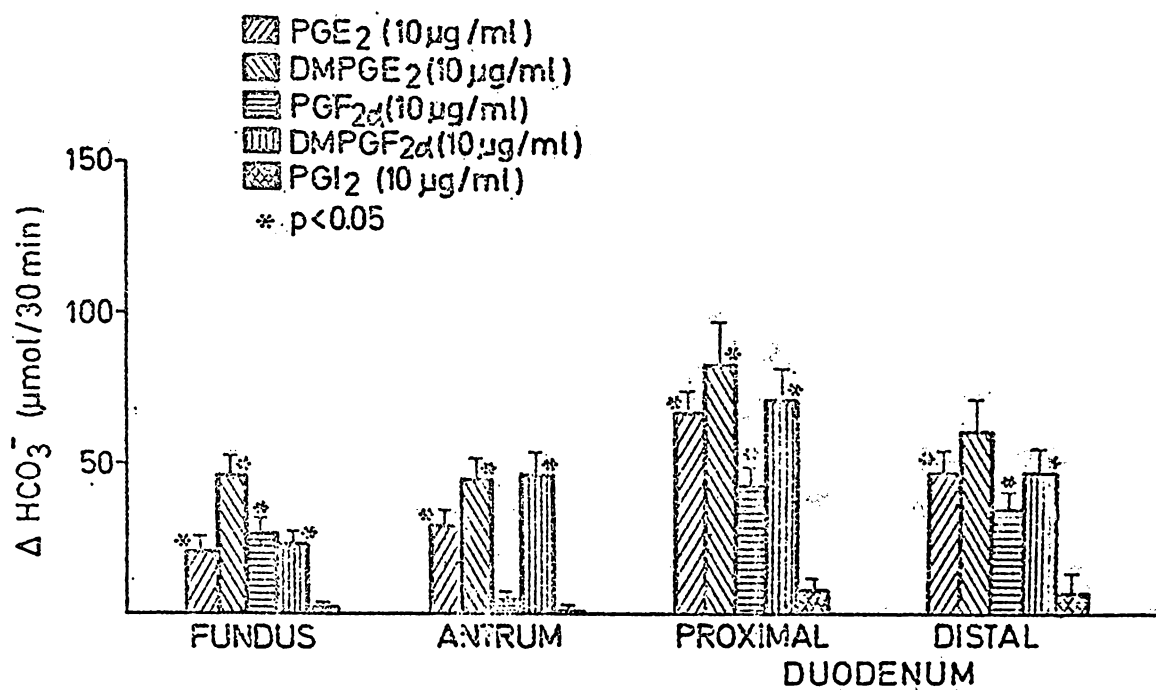
$PGE_2$  podawana psom dożylnie w dawkach wzrastających 10.0 - 80.0  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  nie wywoływała istotnego statystycznie wzrostu wydzielania alkalicznego w woreczku Heidenhaina i tylko przy dawce 80  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  był zauważalny w woreczku

antralnym /89%/. Najwyraźniejszy, znamieny statystycznie i proporcjonalny do dawki efekt obserwowano w pętłach dwunastniczych. W proksymalnej pętli dwunastniczej wszystkie oprócz najniższej 10  $\mu\text{g}/\text{kg-h}$  stosowane dawki pobudzały wydzielanie wodorowęglanów natomiast w dystalnej pętli dwunastniczej tylko dwie najwyższe stosowane dawki 40 i 80  $\mu\text{g}/\text{kg-h}$  powodowały ten efekt.

Wyraźniejsze działanie miały prostaglandyny podawane naśluzówkowo /Ryc.2/. W woreczkach żołądkowych wyższe dawki  $\text{PGE}_2$ : 1.0, 10.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pobudzały znamienne wydzielanie alkaliczne o odpowiednio 130 i 94% w woreczkach Heidenhaina i antralnym. Wszystkie dawki naśluzówkowo podawanej  $\text{PGE}_2$  pobudzały znamienne wydzielanie alkaliczne w obu pętłach dwunastniczych /Tab.1/.

Podobne doświadczenia przeprowadzono z podawaniem  $\text{PGF}_2\alpha$  /Tab.2/. Ta postać prostaglandyny okazała się mieć słabszy wpływ na wydzielania alkaliczne niż  $\text{PGE}_2$ . Podawana dożylnie nie pobudzała wydzielania alkalicznego ani w woreczkach żołądkowych, ani też w dwunastnicy. Niewielki wzrost wydzielania w woreczku Heidenhaina /31%/ był nieznamieny statystycznie.

Kiedy  $\text{PGF}_2\alpha$  stosowano naśluzówkowo w dawkach 0.1 - 10.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  również nie obserwowano znamienych zmian wydzielania w woreczku odźwiernikowym, natomiast w woreczku Heidenhaina i w proksymalnej pętli dwunastniczej wyższe dawki znamienne pobudzały wydzielanie alkaliczne osiągając przyrost o 126% w woreczku Heidenhaina i 42% w proksymalnej pętli dwunastniczej.



Ryc. 2.

Porównanie wydzielania alkalicznego w woreczku Heidenhaina i antralnym oraz w pętlach z dwunastnicy proksymalnej i dystalnej po naśluzówkowym podaniu prostaglandyn: PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, ich syntetycznych metylowanych analogów i prostacykliny.

Tabela 1.

Wpływ  $\text{PGE}_2$  podanej dożylnie i naśluzówkowo na wydzielanie wodorowęglanów i PD.

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	$\text{HCO}_3^-$ $\mu\text{mole}/30'$	PD mV	$\text{HCO}_3^-$ $\mu\text{mole}/30'$	PD mV	$\text{HCO}_3^-$ $\mu\text{mole}/30'$	PD mV	$\text{HCO}_3^-$ $\mu\text{mole}/30'$	PD mV
$\text{PGE}_2$ iv, $\mu\text{g}/\text{kg-h}$								
0	19.1 ± 2.1	60.3 ± 3.1	28.1 ± 2.5	29.7 ± 2.9	94.7 ± 6.9	9.0 ± 1.0	54.0 ± 1.3	7.3 ± 0.5
10	20.0 ± 1.8	60.3 ± 2.9	35.0 ± 5.7	28.6 ± 1.8	109.0 ± 6.9	10.3 ± 0.8	62.5 ± 7.8	7.2 ± 0.7
20	22.7 ± 2.9	60.2 ± 2.8	42.6 ± 6.8	29.6 ± 2.2	125.7 ± 12.3*	10.8 ± 0.8	72.5 ± 6.5	8.3 ± 1.1
40	23.9 ± 2.5	60.4 ± 2.5	47.4 ± 7.7	31.8 ± 4.0	146.9 ± 11.0*	11.8 ± 0.8	87.0 ± 3.3*	8.5 ± 0.9
80	26.8 ± 3.3	60.3 ± 3.3	53.1 ± 7.3*	31.4 ± 4.2	160.2 ± 12.1*	13.6 ± 0.9*	92.1 ± 5.3	10.7 ± 1.2
naśluzówkowo $\mu\text{g}/\text{ml}$								
0	17.5 ± 1.5	60.5 ± 3.0	28.2 ± 2.2	31.1 ± 1.5	105.7 ± 7.7	9.5 ± 1.1	62.1 ± 3.7	7.1 ± 0.4
0.1	26.2 ± 2.7	61.8 ± 2.4	35.7 ± 3.6	33.0 ± 3.5	142.8 ± 14.8*	12.5 ± 1.0	88.1 ± 11.5*	8.5 ± 0.8
1.0	38.5 ± 3.8*	61.4 ± 3.1	40.3 ± 5.0*	33.7 ± 4.8	147.5 ± 13.1*	14.0 ± 1.3*	106.3 ± 9.3*	10.1 ± 1.9
10.0	40.6 ± 4.6*	60.7 ± 2.9	54.7 ± 5.6	35.7 ± 4.3	165.1 ± 16.3*	16.8 ± 1.5*	137.8 ± 2.1*	12.1 ± 1.2

\* - oznacza znamieny /  $P < 0.05$  / wzrost powyżej wartości kontrolnych

Tabela 2.

Wpływ FGF<sub>2α</sub> podawanej dożylnie i naśluzówkowo na wydzielanie wodorowęglanów i PD.

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P.DWUNASTN. PROKSYMALNA		P.DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV
PGF <sub>2α</sub> iv, ug/kg-h								
0	19.1 ± 2.4	60.3 ± 3.4	27.2 ± 2.0	31.4 ± 2.9	99.5 ± 9.8	8.9 ± 0.9	60.1 ± 3.2	6.9 ± 0.5
10	26.0 ± 1.8	60.5 ± 6.4	27.5 ± 8.9	32.5 ± 3.5	105.3 ± 10.8	9.5 ± 1.1	63.6 ± 4.5	6.9 ± 1.1
20	24.6 ± 3.5	60.5 ± 5.2	29.8 ± 7.7	33.3 ± 4.1	92.8 ± 9.8	9.1 ± 1.0	68.3 ± 7.1	7.1 ± 1.2
40	31.9 ± 2.8	63.0 ± 4.8	15.6 ± 9.6	34.8 ± 3.9	94.1 ± 9.6	9.3 ± 0.8	76.8 ± 9.9	7.2 ± 1.2
naśluzówkowo μg/ml								
0	16.2 ± 2.0	59.5 ± 5.5	23.0 ± 1.8	31.4 ± 2.5	98.1 ± 8.7	9.1 ± 0.7	66.1 ± 3.7	7.3 ± 0.3
0.1	23.5 ± 6.4	58.6 ± 5.5	27.8 ± 2.7	32.5 ± 3.5	118.3 ± 11.3	9.2 ± 0.6	73.1 ± 11.5	7.9 ± 1.2
1.0	36.0 ± 3.0	63.3 ± 3.5	31.9 ± 3.7	32.7 ± 3.1	122.7 ± 14.1*	10.8 ± 1.1	84.3 ± 9.3*	8.5 ± 2.2*
10.0	36.5 ± 3.2	58.0 ± 7.2	35.6 ± 3.8	33.1 ± 3.7	142.4 ± 16.0*	14.1 ± 0.8	95.5 ± 9.3	10.9 ± 1.2*

\* - oznacza znamieny / P &lt; 0.05/ wzrost powyżej wartości kontrolnych

Po najwyższej dawce  $\text{PGE}_2$  /80 ug/kg-h/ podawanej dożylnie niektóre zwierzęta były niespokojne i wymiotowały. Znamienne statystycznie zmiany PD obserwowano w pętlach dwunastniczych przy najwyższych dawkach  $\text{PGE}_2$  /Tab. 1/.

b. Wpływ syntetycznych metylowanych analogów prostaglandyn na wydzielanie alkaliczne

Syntetyczne analogi prostaglandyn silniej działały na wydzielanie alkaliczne niż ich macierzyste naturalne prostaglandyny /Ryc. 2/. 16,16-dwumetylo  $\text{PGE}_2$  podawana dożylnie w dawkach wzrastających 0.5 - 8.0 ug/kg-h powodowała znamienne wzrost wydzielania po wszystkich dawkach z wyjątkiem najmniejszej i to zarówno w obu woreczkach żołądkowych jak też w obu pętlach dwunastniczych /Tab. 3/. Również w pętlach z jelita czczego; z jego początkowej i środkowej części obserwowano wzrost wydzielania po dożylnym podaniu 16,16-dwumetylo- $\text{PGE}_2$  /Tab. 4/. Przeciwnie niż w żołądku i dwunastnicy obserwowano głównie wzrost objętości wydzieliny podczas gdy stężenie wodorowęglanów pozostawało niezmienione. Wzrost wydzielania alkalicznego we wszystkich badanych odcinkach przewodu pokarmowego był proporcjonalny do dawki. Maksymalny wzrost wydzielania wynosił w woreczku Heidenhaina 150+, a woreczku odźwiernikowym 225%, w pętli proksymalnej 85%, w pętli dystalnej dwunastniczej 162%, w pętli z początkowej części jelita czczego 84% i w pętli ze środkowej części jelita czczego 120%.

Tabela 2.

Wpływ 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> podanej dożylnie i naśluzówkowo na wydzielanie wodorowęglanów i PD.

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> µmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> µmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> µmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> µmole/30'	PD mV
16,16-dwumetylo- PGE <sub>2</sub>								
0	24.0 ± 2.9	56.0 ± 3.0	25.8 ± 3.0	9.3 ± 0.7	100.6 ± 8.4	9.3 ± 0.7	63.1 ± 1.0	6.7 ± 3.2
0.5	29.1 ± 3.0	54.8 ± 5.8	37.2 ± 3.8	10.4 ± 0.8	132.9 ± 10.2*	10.4 ± 0.8	101.6 ± 6.7*	8.3 ± 6.1
1.0	38.9 ± 3.1*	48.0 ± 5.5	46.8 ± 4.8*	11.2 ± 0.9	137.7 ± 11.9*	11.2 ± 0.9	125.1 ± 9.7*	8.7 ± 4.2
2.0	45.5 ± 5.8*	41.0 ± 3.1	58.5 ± 5.6*	12.5 ± 0.7	140.1 ± 11.0*	12.5 ± 0.7	130.1 ± 15.1*	8.8 ± 4.5
4.0	52.3 ± 5.0*	32.0 ± 3.0*	64.2 ± 2.1*	13.5 ± 1.1	151.5 ± 8.2*	13.0 ± 0.1*	163.4 ± 17.0*	10.1 ± 3.3
8.0	60.2 ± 7.7*	34.0 ± 1.7*	84.1 ± 9.1*	14.1 ± 1.2*	173.2 ± 9.1*	14.1 ± 1.2*	168.0 ± 13.0	11.5 ± 4.3
naśluzówkowo µg/ml								
0	15.1 ± 1.8	59.2 ± 3.8	26.4 ± 2.4	31.0 ± 1.8	95.9 ± 3.6	9.2 ± 0.4	64.3 ± 7.3	6.5 ± 3.3
0.1	23.8 ± 5.3	57.6 ± 4.1	34.0 ± 3.3	29.1 ± 2.4	133.0 ± 9.8	10.7 ± 0.6	82.1 ± 7.8	7.7 ± 4.5
0.5	30.3 ± 3.8	53.8 ± 2.8	40.4 ± 4.5*	29.9 ± 2.6	136.0 ± 4.1	11.1 ± 0.7	115.1 ± 11.2*	8.5 ± 3.1
2.5	35.8 ± 4.1*	50.6 ± 2.6	49.4 ± 4.6*	29.9 ± 2.0	138.1 ± 1.3	12.5 ± 1.1	124.3 ± 12.9*	9.4 ± 3.5*
12.5	51.9 ± 5.0*	46.4 ± 3.5	55.1 ± 4.9*	29.1 ± 2.1	170.0 ± 17.1	15.1 ± 1.1*	133.1 ± 15.1*	10.2 ± 2.7*
25.0	109.2 ± 14.4*	45.3 ± 5.6	67.1 ± 6.9	29.5 ± 2.0	175.5 ± 17.4	17.5 ± 0.6	159.4 ± 15.1*	12.4 ± 3.2*

\* - oznacza znamienne / P < 0.05 / wzrost powyżej wartości kontrolnych



Tabela 4.

Wpływ 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> podawanej dożylnie i naśluzówkowo na wydzielanie wodorowęglanów / $\mu$ mole/30 min/ w pętłach jelitowych.

Rodzaj doświadczenia	Pętla z proksymalnej części jelita czczego	Pętla z dystalnej części jelita czczego
16,16-dwumetylo- PGE <sub>2</sub> i.v. $\mu$ g/kg-h		
0	101.7 $\pm$ 24.1	156.3 $\pm$ 17.8
0.5	72.1 $\pm$ 13.7	175.9 $\pm$ 42.2
1.0	82.0 $\pm$ 11.4	197.5 $\pm$ 28.2
2.0	118.2 $\pm$ 11.8	249.7 $\pm$ 71.8
4.0	123.3 $\pm$ 22.8	345.9 $\pm$ 65.4 *
8.0	175.1 $\pm$ 44.0 *	416.9 $\pm$ 22.1 *
16,16-dwumetylo -PGE <sub>2</sub> naśluzówkowo $\mu$ g/ml		
0	102.5 $\pm$ 14.0	207.0 $\pm$ 21.3
0.1	105.7 $\pm$ 17.1	199.3 $\pm$ 22.8
0.5	137.5 $\pm$ 14.5	275.1 $\pm$ 34.7
2.5	141.7 $\pm$ 24.6	410.3 $\pm$ 20.7 *
12.5	179.0 $\pm$ 22.4 *	387.0 $\pm$ 16.3 *
25.0	224.3 $\pm$ 24.1 *	581.3 $\pm$ 22.2 *

\* - oznacza znamieny /P < 0.05/ wzrost powyżej wartości kontrolnych

Jeszcze silniejsze działanie 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> miała po podaniu naśluzówkowym /Tab. 3/. Poza najniższą dawką, wszystkie inne pobudzały wydzielanie alkaliczne zarówno w obu typach woreczków żołądkowych jak w obu pętlach dwunastniczych. Maksymalny wzrost wydzielania alkalicznego wynosił w woreczku Heidenhaina 625%, w woreczku antralnym 350%, w pętli dwunastniczej proksymalnej 170% i w pętli dwunastniczej dystalnej 136%. Również bardzo silny wzrost wyrzutu wodorowęglanów obserwowano w pętlach jelitowych /Tab. 4/. Łączył on się głównie ze zwiększoną objętością wydzieliny podczas gdy stężenie wodorowęglanów pozostawało niezmiennione.

Podobnie badano wpływ 15/R/-15-metylo-PGF<sub>2α</sub> na wydzielanie alkaliczne /Tab. 5/. W pierwszej serii doświadczeń podawano ją dożylnie we wzrastających dawkach 0.5 - 4.0 µg/kg-h. W pętlach z proksymalnej i dystalnej części dwunastnicy wszystkie dawki powodowały zależny od dawki wzrost wydzielania. Słabszy efekt obserwowano w żołądku. W woreczku Heidenhaina żadna dawka nie działała na wydzielanie alkaliczne, a w woreczku antralnym tylko najwyższa dawka powodowała wzrost wydzielania o około 100%.

Po podaniu naśluzówkowym wszystkie dawki tej syntetycznej prostaglandyny pobudzały wydzielanie alkaliczne w pętlach dwunastniczych. Wzrost wydzielania był proporcjonalny do stosowanej dawki. W żołądku pobudzające działanie miały dopiero wyższe dawki: 12.5 µg/ml i 25.0 µg/ml w woreczku Heidenhaina i 0.5, 2.5, 12.5, 25.0 µg/ml w woreczku antralnym. Największy przyrost wydzielania wynosił 190% w woreczku Heiden-

Tabela 5.

Wpływ 15/R/-15 metylo-PGF<sub>2α</sub> na wydzielanie wodorowęglanów i PD.

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV
15/R/-15 metylo- PGF <sub>2α</sub> iv, μg/kg-h								
0	16.1 ± 0.5	56.0 ± 3.0	22.3 ± 1.3	32.1 ± 1.9	96.1 ± 4.5	8.7 ± 0.6	64.5 ± 4.2	7.1 ± 3.5
0.5	20.6 ± 3.0	54.8 ± 5.8	29.8 ± 3.0	28.5 ± 1.9	125.0 ± 7.5*	9.8 ± 0.7	78.1 ± 7.5*	7.5 ± 3.6
1.0	18.4 ± 2.1	58.0 ± 5.5	25.5 ± 2.7	26.7 ± 1.7	139.1 ± 9.5*	11.1 ± 0.3*	88.9 ± 10.0*	8.5 ± 5.1
2.0	14.3 ± 3.0	51.0 ± 5.5	23.5 ± 4.3	27.0 ± 1.1	150.0 ± 10.0*	13.5 ± 1.5*	110.1 ± 9.8*	9.8 ± 4.7
4.0	16.3 ± 4.1	54.8 ± 4.3	50.2 ± 4.1*	24.6 ± 1.0	157.1 ± 14.1*	15.0 ± 0.9*	130.5 ± 11.2*	11.1 ± 4.5
naśluzówkowo μg/ml								
0	16.5 ± 1.5	63.0 ± 4.0	23.2 ± 1.8	33.4 ± 2.6	95.9 ± 3.6	8.9 ± 0.5	64.7 ± 3.8	6.5 ± 3.1
0.1	26.6 ± 3.1	62.3 ± 4.8	36.6 ± 5.2	32.3 ± 2.6	133.0 ± 9.8*	9.0 ± 0.8	88.4 ± 6.6*	8.1 ± 2.5
0.5	16.4 ± 2.0	60.8 ± 3.8	40.4 ± 4.5*	30.1 ± 2.4	136.1 ± 4.0*	10.2 ± 0.7*	92.3 ± 7.0*	9.1 ± 3.3
2.5	29.3 ± 1.5	57.0 ± 3.0	49.4 ± 4.6*	28.0 ± 2.5	138.2 ± 1.3*	11.6 ± 1.3*	124.3 ± 12.0*	10.1 ± 5.3*
12.5	37.1 ± 2.1*	56.5 ± 4.3	55.1 ± 4.9*	27.0 ± 2.5	170.0 ± 17.3*	14.8 ± 1.3*	133.1 ± 15.0*	11.5 ± 3.1*
25.0	44.2 ± 4.8*	55.1 ± 5.1	67.1 ± 6.9*	25.0 ± 3.7	175.5 ± 17.4*	15.1 ± 1.6	159.4 ± 15.1	12.1 ± 3.2*

\* - oznacza znamieny /P &lt; 0.05/ wzrost powyżej wartości kontrolnych

haina i 160% w woreczku odźwiernikowym, 90% w pętli dwunastniczej proksymalnej i 125% w pętli dwunastniczej dystalnej.

Syntetyczne analogi prostaglandyn, szczególnie w wyższych dawkach obniżały wartości PD w żołądku, a podwyższały je w pętlach dwunastniczych. Po najwyższych dawkach syntetycznych analogów prostaglandyn u niektórych psów wystąpiły wymioty i biegunki.

c. Wpływ prostacykliny, jej stabilnego analogu /Hoe 892/ i jej metabolitu 6-keto-PGF<sub>1α</sub> na wydzielanie alkaliczne

Prostacyklina i jej metabolit 6-keto-PGF<sub>1α</sub> podawane dożylnie w dawkach wzrastających 0.6 - 10.0 μg/kg-h i naśluzówkowo w dawkach 0.1 - 10.0 μg/ml były bez istotnego statystycznie efektu wydzielniczego zarówno w żołądku jak i w dwunastnicy i to niezależnie od dawki i sposobu stosowania /Tab. 6, 7/.

Przy podawaniu dożylnym PGI<sub>2</sub> obserwowano przyspieszenie akcji serca. W żadnym z doświadczeń nie obserwowano zmian PD.

W kolejnej serii doświadczeń badano stabilny analog PGI<sub>2</sub>/Hoe892/ /Tab. 8/. Był on podawany dożylnie we wzrastających dawkach 0.6 - 10.0 μg/kg-h. Żadna z dawek nie wpływała na wydzielanie alkaliczne w żołądku i dwunastnicy. Stosowany naśluzówkowo w dawkach 0.1 - 10 μg/ml w najwyższej znamienne pobudzał wydzielanie alkaliczne. Wzrost wydzielania sięgał 205% w woreczku Heidenhaina,

Tabela 6.

Wpływ PGI<sub>2</sub> podawanej dożylnie i naśluzówkowo na wydzielanie wodorowęglanów i PD

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV
PGI <sub>2</sub> iv, μg/kg-h								
0	17.3 ± 3.1	58.7 ± 2.7	28.5 ± 5.7	32.0 ± 3.4	86.4 ± 6.2	11.4 ± 1.2	54.4 ± 5.3	6.7 ± 3.7
1.25	19.3 ± 3.8	57.2 ± 2.5	27.0 ± 4.5	34.0 ± 4.1	68.1 ± 9.4	10.3 ± 1.5	53.8 ± 6.7	6.8 ± 3.2
2.5	21.4 ± 4.5	55.6 ± 6.0	37.3 ± 8.7	34.5 ± 3.8	71.5 ± 17.6	10.2 ± 1.6	52.7 ± 7.0	6.7 ± 3.6
5.0	18.1 ± 3.6	57.4 ± 5.3	38.2 ± 11.2	35.0 ± 4.5	82.4 ± 23.6	9.5 ± 2.1	58.2 ± 12.1	6.5 ± 3.4
10.0	19.3 ± 2.1	59.3 ± 6.1	32.3 ± 8.2	38.3 ± 5.1	99.2 ± 21.8	10.0 ± 2.5	65.7 ± 12.0	6.7 ± 3.3
20.0	17.6 ± 2.4	52.2 ± 6.8	31.7 ± 3.4	38.0 ± 5.5	119.9 ± 25.9	10.5 ± 2.3	71.0 ± 13.7	6.9 ± 3.2
naśluzówkowo μg/ml								
0	17.3 ± 1.2	58.2 ± 3.1	25.1 ± 1.8	32.1 ± 2.7	97.1 ± 6.7	9.8 ± 1.5	66.1 ± 3.5	6.2 ± 2.8
0.1	17.7 ± 1.5	59.5 ± 2.4	26.1 ± 2.2	33.2 ± 3.1	92.1 ± 4.5	10.3 ± 1.2	64.7 ± 4.1	7.2 ± 3.5
1.0	20.6 ± 1.7	59.1 ± 2.1	26.8 ± 2.3	34.2 ± 2.5	92.5 ± 5.3	9.6 ± 1.4	61.1 ± 3.8	6.4 ± 3.1
10.0	20.5 ± 1.4	58.6 ± 2.7	25.5 ± 1.9	34.0 ± 3.1	92.4 ± 4.8	10.2 ± 1.6	60.8 ± 3.5	6.4 ± 2.5

Tabela 7.

Wpływ 6-keto-FGF<sub>1</sub> podawanej dożylnie i naśluzówkowo na wydzielenie wodorowęglanów i PD.

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV
6-keto-FGF <sub>1</sub> iv, μg/kg-h								
0	14.1 ± 1.1	62.1 ± 3.0	28.2 ± 2.1	32.1 ± 1.6	92.4 ± 3.2	8.5 ± 3.1	65.4 ± 3.3	7.0 ± 1.1
0.6	17.3 ± 1.3	62.5 ± 3.1	27.5 ± 1.8	28.5 ± 3.5	92.3 ± 3.1	9.1 ± 2.7	64.6 ± 2.7	7.1 ± 0.9
1.25	18.1 ± 1.1	62.8 ± 2.8	27.7 ± 1.8	28.8 ± 3.4	92.5 ± 2.8	9.2 ± 2.3	63.9 ± 2.2	7.2 ± 0.9
5.0	18.2 ± 1.3	62.7 ± 2.8	27.5 ± 1.4	29.5 ± 3.5	90.5 ± 1.9	9.2 ± 2.3	63.2 ± 2.0	6.8 ± 1.2
10.0	20.2 ± 0.9	62.5 ± 2.5	28.1 ± 1.8	30.5 ± 4.1	90.2 ± 1.7	9.0 ± 2.2	63.5 ± 2.5	6.8 ± 1.1
naśluzówkowo μg/kg-h								
0	20.1 ± 1.5	62.5 ± 0.8	25.4 ± 1.9	28.1 ± 0.7	101.8 ± 10.1	9.8 ± 1.1	71.2 ± 4.5	6.4 ± 2.7
0.1	20.5 ± 1.7	62.3 ± 0.8	26.1 ± 2.1	28.8 ± 0.6	102.3 ± 9.8	9.5 ± 1.1	70.2 ± 4.1	6.7 ± 2.9
1.0	20.9 ± 1.4	62.5 ± 1.1	27.2 ± 2.2	28.4 ± 0.9	98.1 ± 9.2	9.5 ± 1.2	68.5 ± 4.8	7.8 ± 2.8
10.0	20.8 ± 1.4	62.0 ± 1.0	27.5 ± 2.3	28.8 ± 0.7	98.5 ± 9.8	8.8 ± 1.8	68.8 ± 4.1	6.8 ± 2.1

Tabela 8.

Wpływ analogu FGI<sub>2</sub> podawanego dożylnie i naśluzówkowo na wydzielanie wodorowęglanów i PD.

RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV
Analog FGI <sub>2</sub> /Hoe 892/ iv, μg/kg-h.								
0	18.1 ± 1.5	61.0 ± 4.2	24.8 ± 2.2	30.5 ± 2.1	98.1 ± 8.7	9.3 ± 0.7	68.1 ± 7.1	6.5 ± 3.4
0.6	19.1 ± 1.4	63.5 ± 2.0	24.1 ± 2.1	30.1 ± 2.8	96.4 ± 7.2	9.8 ± 0.4	72.1 ± 8.3	6.8 ± 3.3
1.25	20.2 ± 1.7	64.0 ± 1.4	23.8 ± 1.9	30.0 ± 2.8	102.1 ± 10.1	11.2 ± 1.4	71.1 ± 8.1	6.7 ± 3.1
2.5	20.3 ± 1.6	64.0 ± 1.8	23.5 ± 1.8	31.0 ± 2.7	98.0 ± 10.0	12.0 ± 1.4	71.5 ± 7.5	7.1 ± 4.3
5.0	22.3 ± 1.3	63.5 ± 1.7	23.5 ± 1.9	30.0 ± 2.3	93.2 ± 11.1	12.3 ± 1.7	72.1 ± 7.5	6.3 ± 3.0
10.0	22.1 ± 1.4	64.5 ± 1.6	24.0 ± 1.5	31.0 ± 1.9	92.1 ± 9.1	12.5 ± 2.3	78.1 ± 4.2	6.3 ± 2.8
naśluzówkowo μg/ml								
0	18.0 ± 1.3	58.8 ± 5.2	23.2 ± 1.8	32.1 ± 3.4	97.7 ± 3.6	9.8 ± 1.2	64.7 ± 3.8	7.1 ± 3.1
0.1	33.8 ± 6.1	59.3 ± 6.5	26.6 ± 5.2	32.1 ± 2.1	99.5 ± 7.7	8.7 ± 1.5	67.4 ± 6.6	7.2 ± 3.0
1.0	35.8 ± 6.7	58.1 ± 6.1	23.5 ± 2.5	33.0 ± 2.4	133.7 ± 19.2	9.5 ± 1.2	82.5 ± 7.1	6.8 ± 2.9
10.0	55.4 ± 5.4	59.2 ± 3.9	50.1 ± 3.6	32.1 ± 3.0	187.2 ± 26.5	13.1 ± 1.6	111.5 ± 8.1	7.0 ± 3.2

\* - - oznacza znamieny / P &lt; 0.05 / wzrost powyżej wartości kontrolnych

85% w woreczku antralnym i 100% w proksymalnej pętli dwunastniczej.

Nie obserwowano zmian w żołądku po naśluzówkowym i dożylnym podaniu stabilnego analogu PGI<sub>2</sub>. W dwunastnicy natomiast jedynie najwyższa naśluzówkowa dawka zwiększała PD.

Po dożylnym podaniu stabilnego analogu PGI<sub>2</sub> obserwowano przyspieszenie akcji serca.

#### Wpływ indometacyny na wydzielanie alkaliczne.

W kolejnych eksperymentach zwierzętom podawano inhibitor biosyntezy prostaglandyn, indometacynę. Nie obserwowano znamiennych zmian wydzielania z woreczków żołądkowych. Natomiast w proksymalnej i dystalnej pętli dwunastniczej indometacyna zmniejszała wydzielanie alkaliczne o około 70% /Ryc. 3/. Redukcja wydzielania była już widoczna po 15 min, a swoje maksimum osiągała po godzinie od podania indometacyny /Tab. 9/.

Podczas tych doświadczeń oznaczano zawartość PGE<sub>2</sub> w perfuzatach z pętli dwunastniczych. Indometacyna powodowała wyraźny i znamienny statystycznie spadek zawartości PGE<sub>2</sub> w obu pętlach dwunastniczych /Ryc. 4/.

Indometacyna nie powodowała istotnych statystycznie zmian PD w woreczkach żołądkowych, w pętlach dwunastniczych natomiast obserwowano znamienny spadek PD.

#### Wpływ 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> na wydzielanie alkaliczne u psów, które wcześniej dostały indometacynę.

Psom w pół godziny po otrzymaniu przez nie indometacyny



Tabela 9.

Wpływ indometacyny podawanej w jednorazowej dożylniej dawce 2,5 mg/kg na wydzielanie wodorowęglanów i FD.

RODZAJ ...	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> μmole/30'	PD mV
Indometacyna iv, 2.5 mg/kg								
0	17.1 ± 1.4	62.5 ± 6.1	27.2 ± 2.6	32.8 ± 3.0	95.8 ± 12.1*	9.3 ± 1.0	72.5 ± 9.4	7.1 ± 3.2
30'	15.8 ± 1.5	56.0 ± 3.5	26.4 ± 3.1	30.0 ± 7.8	56.2 ± 6.2*	7.1 ± 1.5*	36.2 ± 2.1*	6.0 ± 3.1
60'	13.7 ± 3.1	52.6 ± 4.7	24.1 ± 3.5	25.1 ± 4.7	37.3 ± 4.1*	6.0 ± 0.7*	26.4 ± 4.4*	3.5 ± 1.5*
90'	13.0 ± 4.7	49.5 ± 4.4	24.7 ± 4.5	20.0 ± 2.8	38.6 ± 3.3*	6.1 ± 0.9*	43.3 ± 8.5*	4.1 ± 1.5*
120'	13.8 ± 3.3	52.3 ± 4.5	29.3 ± 6.1	22.1 ± 2.8	34.1 ± 1.2	6.2 ± 0.8	45.6 ± 5.5*	4.1 ± 1.5*

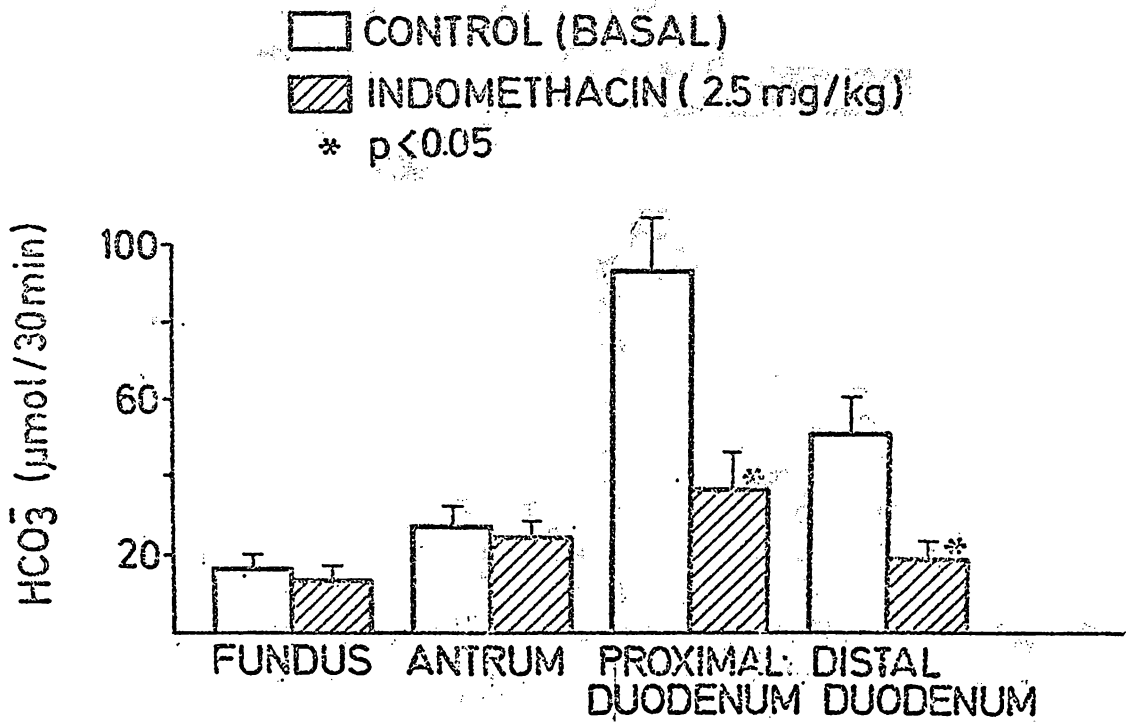
Wpływ kwasu arachidonowego podanego naśluzówkowo 12 μg/ml na wydzielanie wodorowęglanów i PD

Kwas arachidonowy naśluzówkowo μg/ml								
0	23.2 ± 2.1	61.4 ± 1.2	27.6 ± 2.8	29.8 ± 2.2	98.8 ± 4.7*	9.2 ± 0.8	62.7 ± 3.5*	6.8 ± 0.6
12 μg/ml	56.5 ± 7.1*	64.8 ± 3.5	63.1 ± 6.1*	34.1 ± 1.2	198.4 ± 9.4*	11.4 ± 0.2	104.4 ± 6.1*	7.9 ± 0.5

Wpływ HCl podanego na okres 5 min do wnętrza woreczków żółdkowych i pętli dwunastniczych na wydzielanie wodorowęglanów i PD.

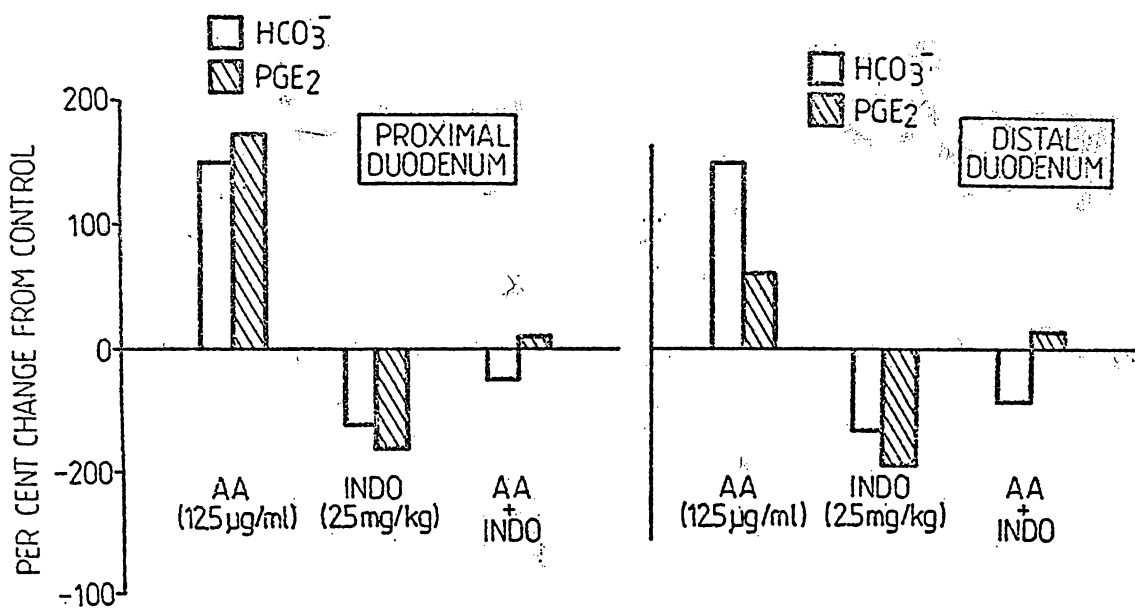
HCl naśluzówkowo								
0	19.2 ± 1.9	61.1 ± 1.2	23.1 ± 2.2	26.5 ± 2.1	87.2 ± 4.7	9.5 ± 0.7	61.5 ± 4.8	7.1 ± 0.3
12.5 mM	31.6 ± 3.6	61.8 ± 1.5	36.2 ± 3.6	26.1 ± 1.7	176.1 ± 15.7*	9.8 ± 0.8	92.8 ± 8.2	6.8 ± 0.5
25.0 mM	26.5 ± 2.7	62.1 ± 2.7	37.2 ± 3.1	25.8 ± 1.8	182.9 ± 12.1*	10.2 ± 0.8	120.2 ± 13.7*	7.1 ± 0.8
50.0 mM	33.6 ± 4.1	63.2 ± 2.5	38.1 ± 3.5	26.0 ± 1.8	194.0 ± 21.9*	9.7 ± 1.2	134.1 ± 14.5*	7.2 ± 0.5
100.0 mM	37.4 ± 3.2	64.6 ± 3.1	52.8 ± 4.6	25.4 ± 1.8	221.1 ± 23.4	10.2 ± 1.9	185.1 ± 13.1	8.3 ± 0.8

\* - oznacza znamienne / P &lt; 0.05/ wzrost wartości kontrolnych



Ryc. 3.

Wpływ indometacyny podawanej dożylnie na wydzielanie alkaliczne.



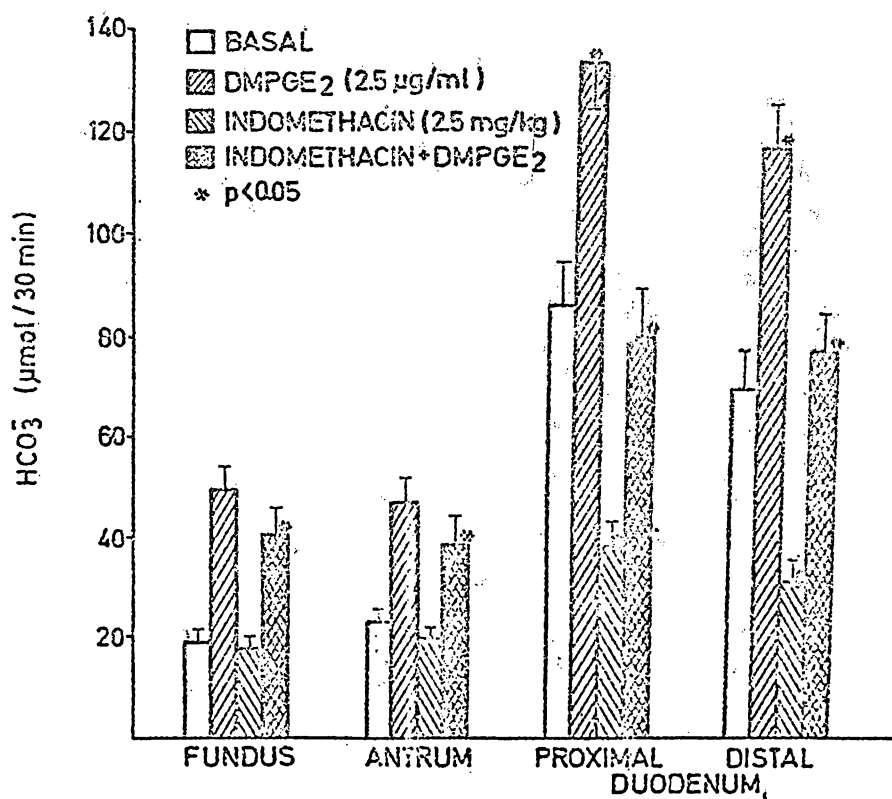
Ryc. 4.

Procentowy przyrost wyrzutu  $\text{HCO}_3^-$  i zawartości  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach z pętli dwunastniczych w eksperymentach z podawaniem kwasu arachidonowego i indometacyny.

w jednorazowej dożylniej dawce 2.5 mg/kg-h podawano 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> we wzrastających dawkach 0.5, 1.0, 2.0 µg/kg-h iv. Jakkolwiek indometacyna nie wpływająca na podstawowe wydzielanie alkaliczne w żołądku zmniejszała je w dwunastnicy to jednak po podaniu dożylnym 16-16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> obserwowano podobny wzrost wydzielania alkalicznego w żołądku i dwunastnicy w doświadczeniach z podawaniem i bez podawania indometacyny. I tak w woreczku Heidenhaina najwyższy przyrost wydzielania obserwowany po podaniu tylko 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> sięgał 135%, a po wcześniejszym podaniu indometacyny 137,5%, w woreczku odźwiernikowym odpowiednio 137.5% i 163.7% i w proksymalnej dwunastnicy 50% /Ryc. 5/.

#### Wpływ kwasu arachidonowego na wydzielanie alkaliczne.

Kwas arachidonowy, substrat do biosyntezy prostaglandyn, był podawany naśluzówkowo w dawce 12 µg/ml do wnętrza woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych. Powodował on istotny statystycznie wzrost wydzielania alkalicznego zarówno w woreczkach żołądkowych jak i w pętlach z bliższej i dalszej części dwunastnicy /Tab. 9/. Wzrostowi wydzielania w pętlach dwunastniczych towarzyszył wzrost zawartości PGE<sub>2</sub> w perfuzatach. Wcześniejsze podanie indometacyny /2.5 mg/kg dożylnie/ zapobiegało prawie całkowicie wzrostowi wydzielania alkalicznego spowodowanego naśluzówkowym podaniem kwasu arachidonowego. Towarzyszył temu znamienny



Ryc. 5.

Wpływ 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub>, podanej naśluzówkowo w eksperymentach z podawaniem i bez podawania indometacyny na wydzielanie alkaliczne.

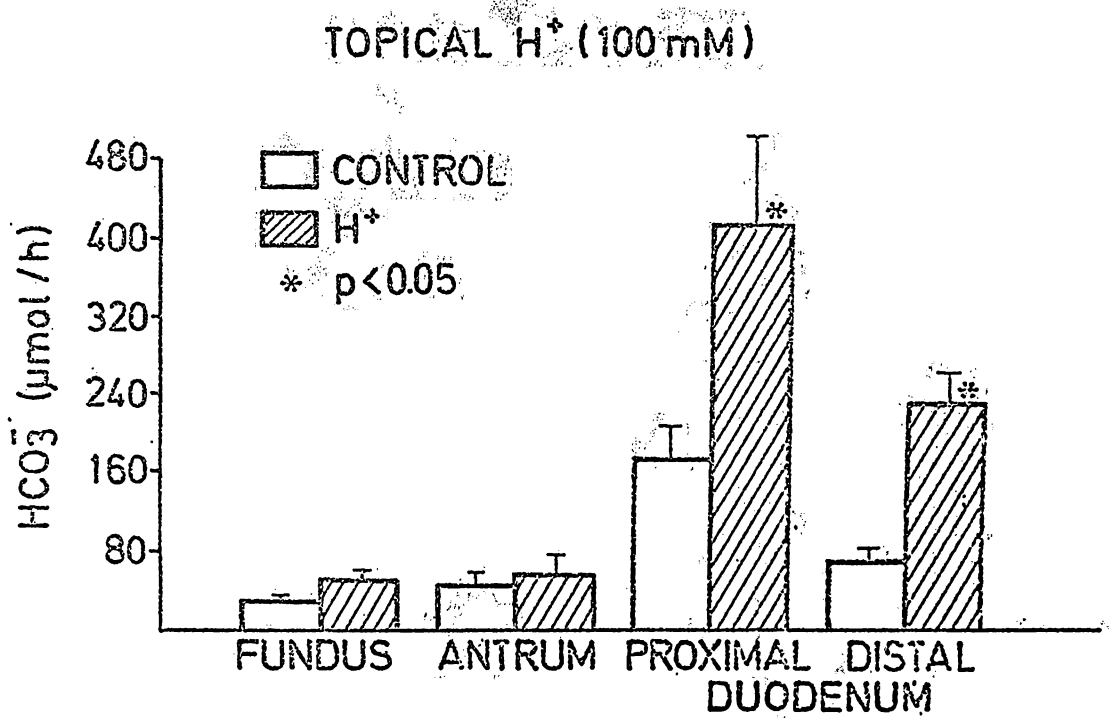
spadek zawartości  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach z pętli dwunastniczych /Ryc. 4/. Kwas arachidonowy powodował niewielki i znamien-ny wzrost PD w pętli dwunastniczej proksymalnej.

Wpływ lokalnie podawanego HCl na wydzielanie  
alkaliczne!

Kwas solny w stężeniach 12.5, 25.0, 50.0, 100.0 mM podawano na okres 5 min do wnętrza woreczków żołądkowych oraz do pętli dwunastniczych /Tab./9/. Po zakwaszeniu obserwowano znamienny wzrost wydzielania alkalicznego z woreczków żołądkowych sięgający 150% w woreczku antralnym i 80% w woreczku Heidenhaina wartości wydzielania podsta-wowego /Ryc. 6/.

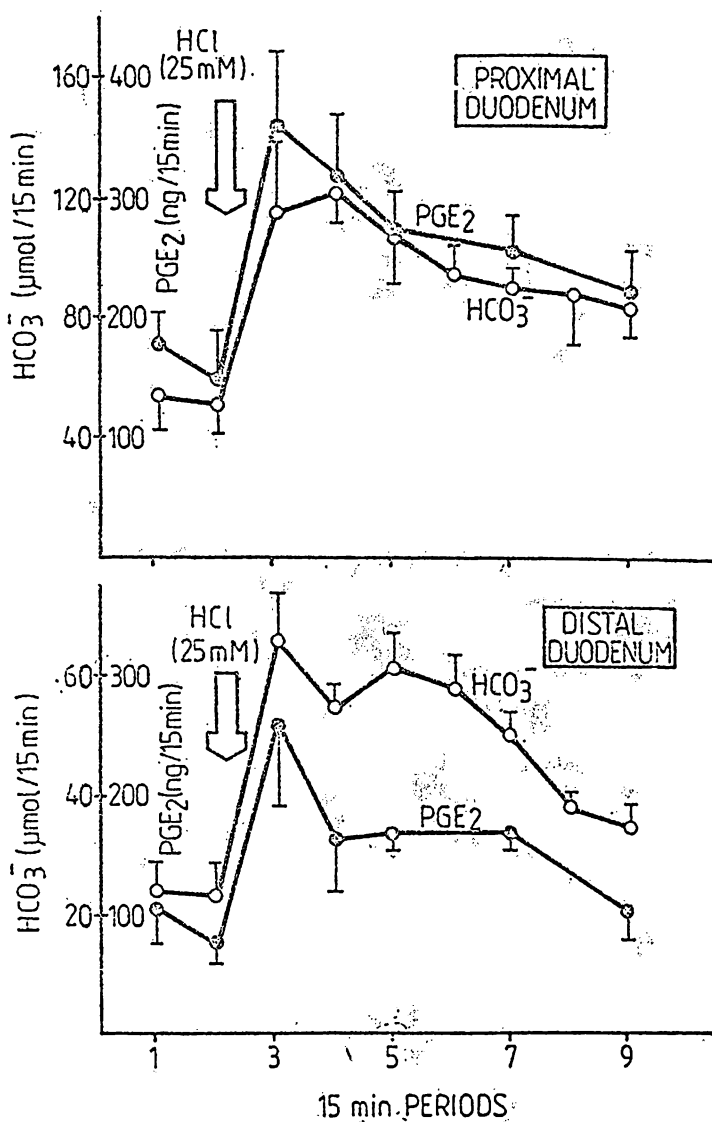
W proksymalnej pętli dwunastniczej podanie 12.5 mM roztworu kwasu solnego powodowało przeszło dwukrotny wzrost wydzielania alkalicznego, a większe stężenia HCl miały je-szcze silniejszy efekt. W pętli dwunastniczej dystalnej dopiero 25 mM roztwór kwasu solnego pobudzał znamienne wy-dzielanie alkaliczne o 94%, a wyższe dawki powodowały dal-szy wzrost wydzielania.

W osobnej serii doświadczeń badano wydzielanie alka-liczne i zawartość  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach po zakwaszeniu pętli dwunastniczych tylko 25 mM roztworu HCl. Wzrost wydziela-nia alkalicznego utrzymywał się przez okres 60 - 90 min po zakwaszeniu i osiągał maksymalne wartości po około pół go-dzinie! Po podaniu kwasu obserwowano też znamienny wzrost zawartości  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach /Ryc. 7/. Wzrosty wydzielania alkalicznego i zawartości  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach z obu pętli



Ryc. 6.

Wpływ 100 mM HCl podawanego naśluzówkowo do wnętrza woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych na wydzielanie alkaliczne.



Ryc. 7.

Wpływ 25 mM HCl podawanego do wnętrza pętli z proksymalnej i dystalnej dwunastnicy na wyrzut  $\text{HCO}_3^-$  i zawartość  $\text{PGE}_2$ .



dwunastniczych były ze sobą ściśle skorelowane /Ryc. 8/. Zawartość PGE<sub>2</sub> w perfuzatach osiągała maksymalne wartości już po 15 minutach od podania kwasu /Ryc. 9/.

Indometacyna /2.5 mg/kg iv/ stosowana przed zakwaszeniem pętli dwunastniczych 25 mM roztworem HCl zapobiegała pobudzeniu wydzielania alaklicznego i towarzyszącemu mu przyrostowi zawartości PGE<sub>2</sub> w perfuzatach /Ryc. 9, 10/.

W kolejnej serii badań zwierzętom 100 mM roztwór kwasu solnego podawano przez przetokę do głównego żołądka, podczas gdy w woreczkach żołądkowych oznaczano wydzielanie wodorowęglanów. Obserwowano istotny statystycznie i utrzymujący się 90 - 120 min. wzrost wydzielania alkalicznego /Ryc. 11/. Był on najwyraźniej zaznaczony w pętli z bliższej części gdzie sięgał 150%, słabiej w woreczku Heidenhaina i antralnym sięgając odpowiednio 130% i 90% wydzielania podstawowego /Ryc. 12/.

W pętlach z dystalnej części dwunastnicy, z jelita czczego i z jelita biodrowego nie obserwowano wzrostu wydzielania alkalicznego /Tab. 10/.

W żadnym z doświadczeń nie obserwowano istotnych statystycznie zmian PD.

#### Wpływ zwykłego karmienia na wydzielanie alkaliczne.

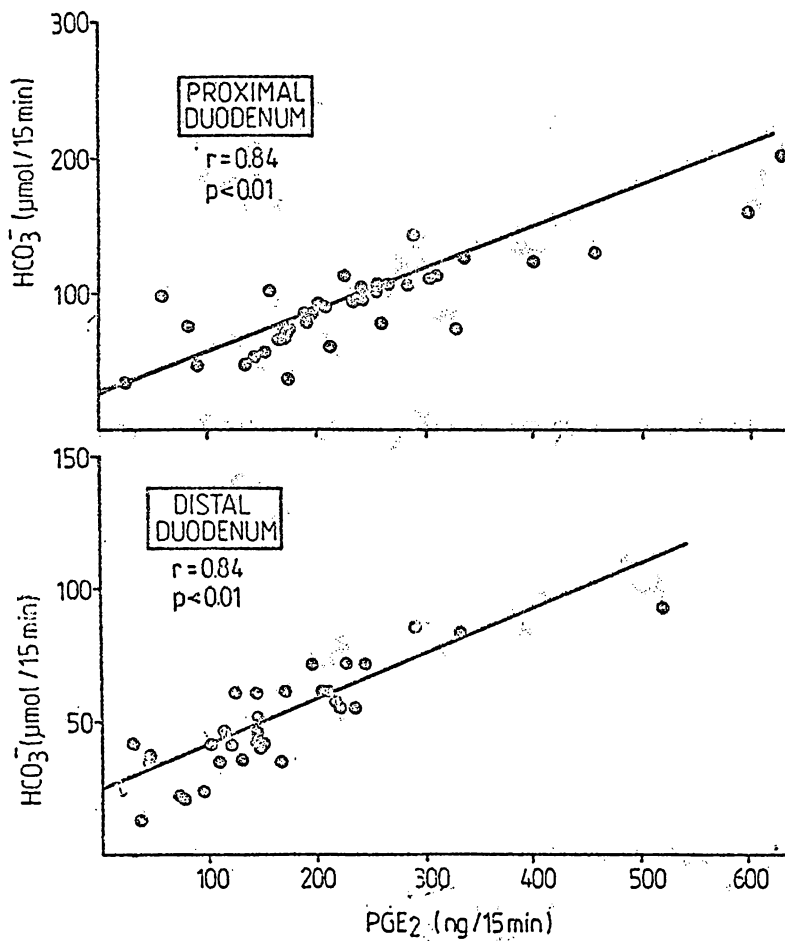
Karmienie zwierząt 500 g mięsa wołowego wywoływało silny i znamieny statystycznie wzrost wydzielania alkalicznego, lecz tylko z proksymalnej pętli dwunastniczej /Ryc. 13/.

Tabela 10.

Wydzielanie alkaliczne  $\text{HCO}_3^-$   $\mu\text{mole}/30'$  w pętlach jelitowych pod wpływem HCl, pokarmu i taurocholalanu sodu.

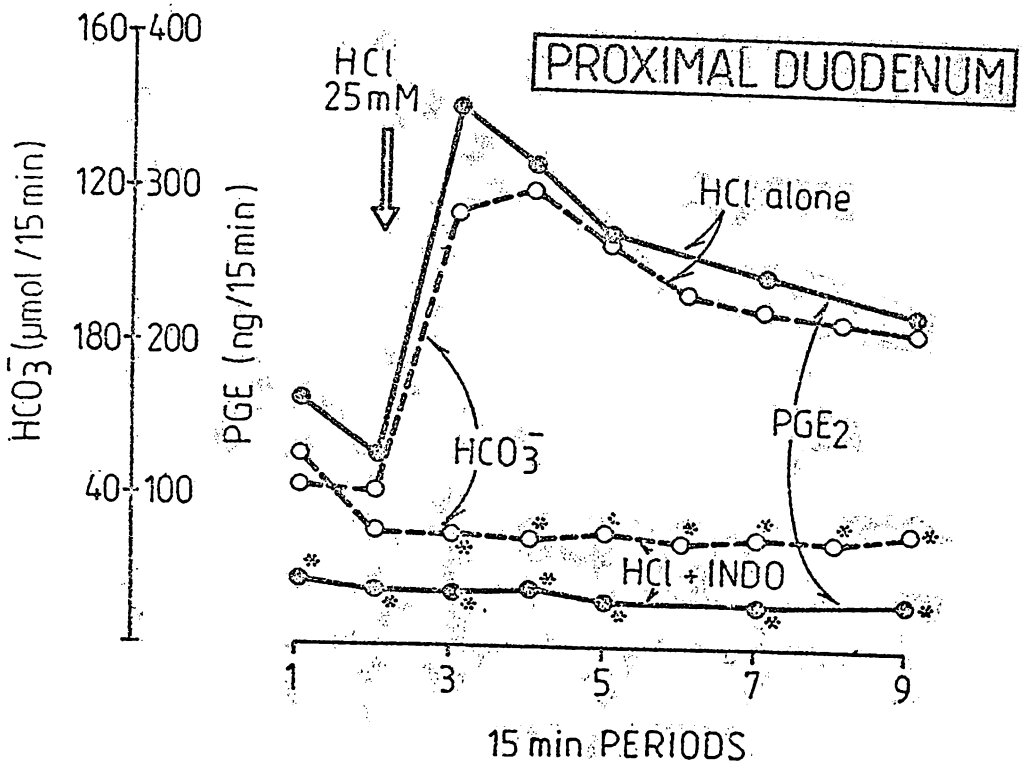
Rodzaj doświadczenia	Pętla z proksymalnej części jelita czczego	Pętla z jelita biodrowego
KONTROLA	107.5 $\pm$ 7.4	285.1 $\pm$ 25.4
HCl podawany naśluzówkowo 100 mM	98.8 $\pm$ 12.1	295.0 $\pm$ 30.7
HCl 100 mM podawany przez przetokę żołądkową	105.3 $\pm$ 6.2	279.0 $\pm$ 21.4
Karmienie	121.3 $\pm$ 17.3	310.5 $\pm$ 37.8
Taurocholan sodu 10 mM naśluzówkowo	223.3 $\pm$ 29.0 *	574.0 $\pm$ 63.8 *
Taurocholan sodu 10 mM podawany przez przetokę żołądkową	104.1 $\pm$ 5.1	273.4 $\pm$ 19.8

\* - oznacza znamieny /P < 0.05/ wzrost powyżej wartości kontrolnych.



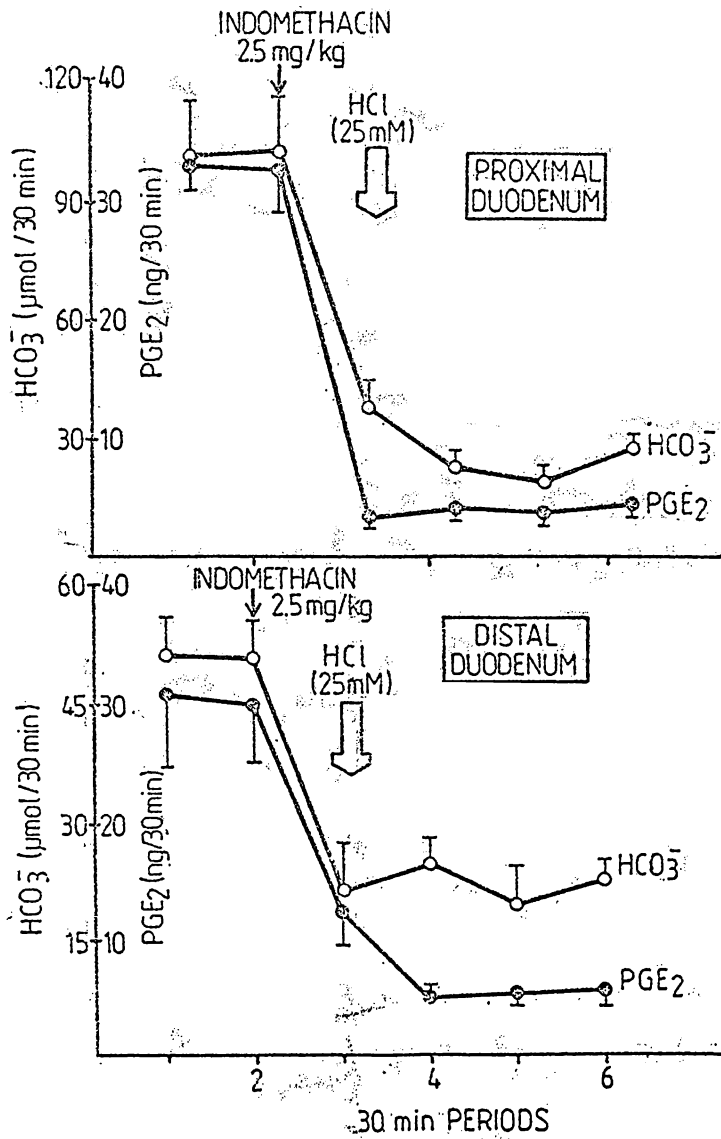
Ryc. 8.

Korelacja pomiędzy zawartością PGE<sub>2</sub> w perfuzatach z pętli dwunastniczych i wyrzutem wodorowęglanów doświadczeniach z naśluzówkowym zakwaszeniem 25 mM HCl.



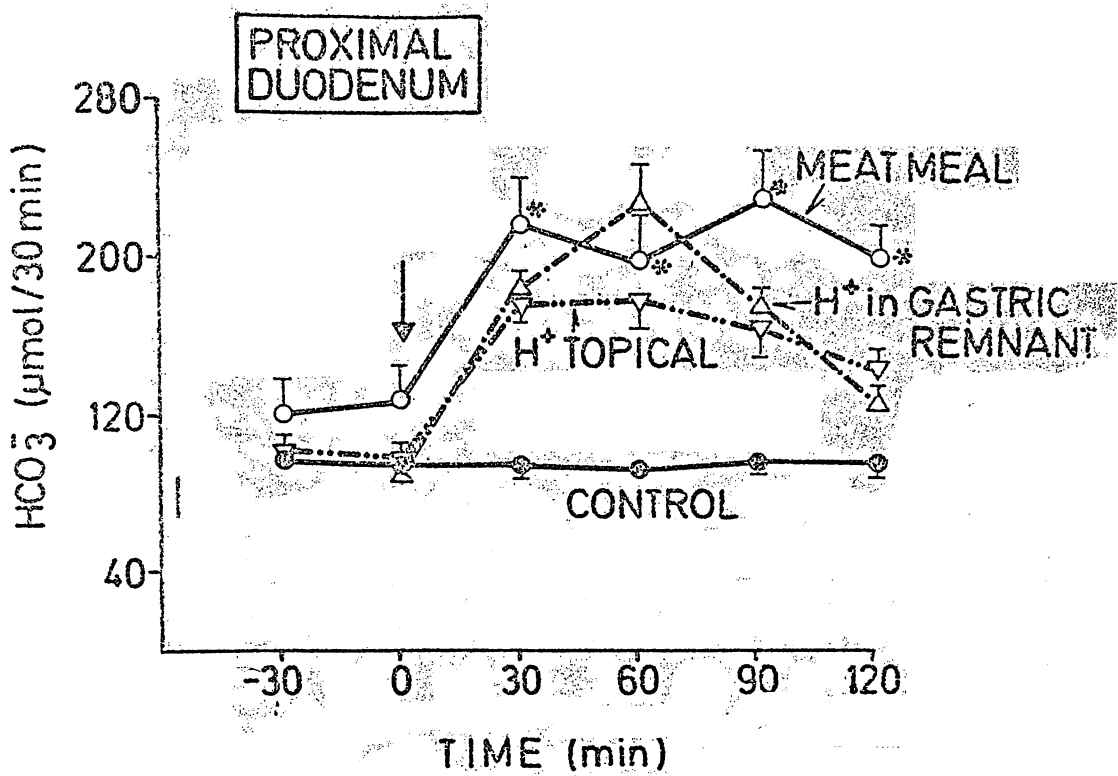
Ryc. 9.

Porównanie wyrzutu wodorowęglanów i zawartości PGE<sub>2</sub> w perfuzatach z pętli dwunastniczej proksymalnej po zakwaszeniu 25 mM HCl w doświadczeniach bez podawania i z podawaniem indometacyny /25 mg/kg, iv/.



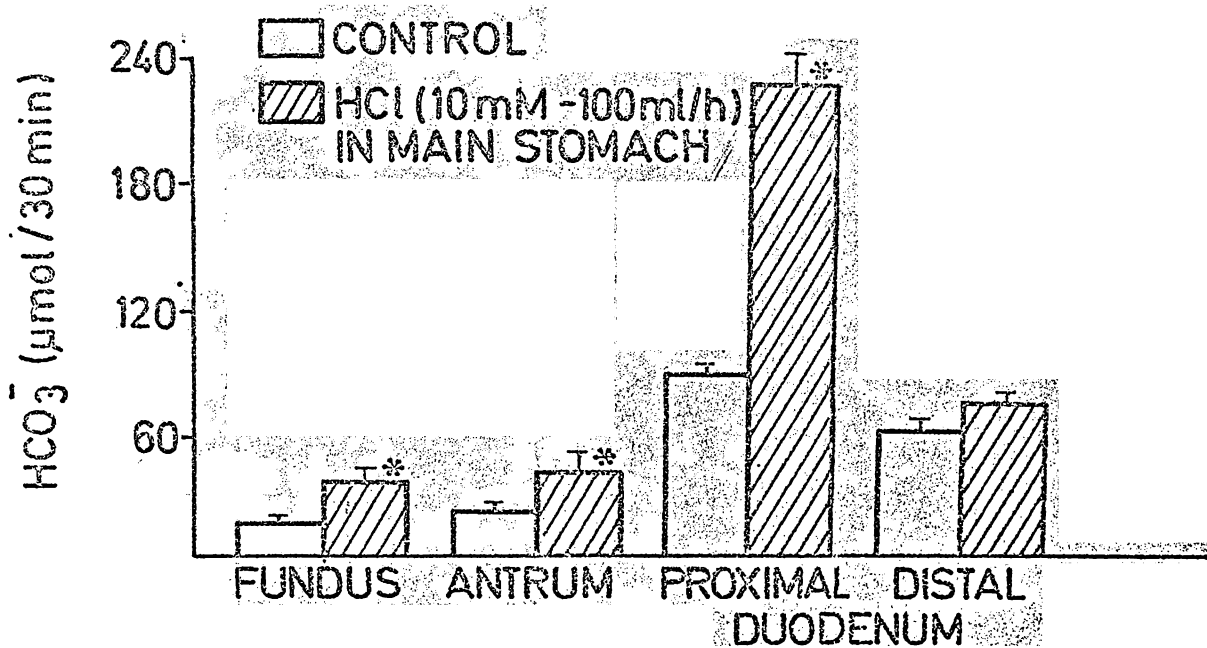
Ryc. 10.

Wpływ indometacyny na wyrzut  $\text{HCO}_3^-$  i zawartość  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach z pętli dwunastniczych, w doświadczeniach z naśluzówkowym podawaniem 25 mM HCl.



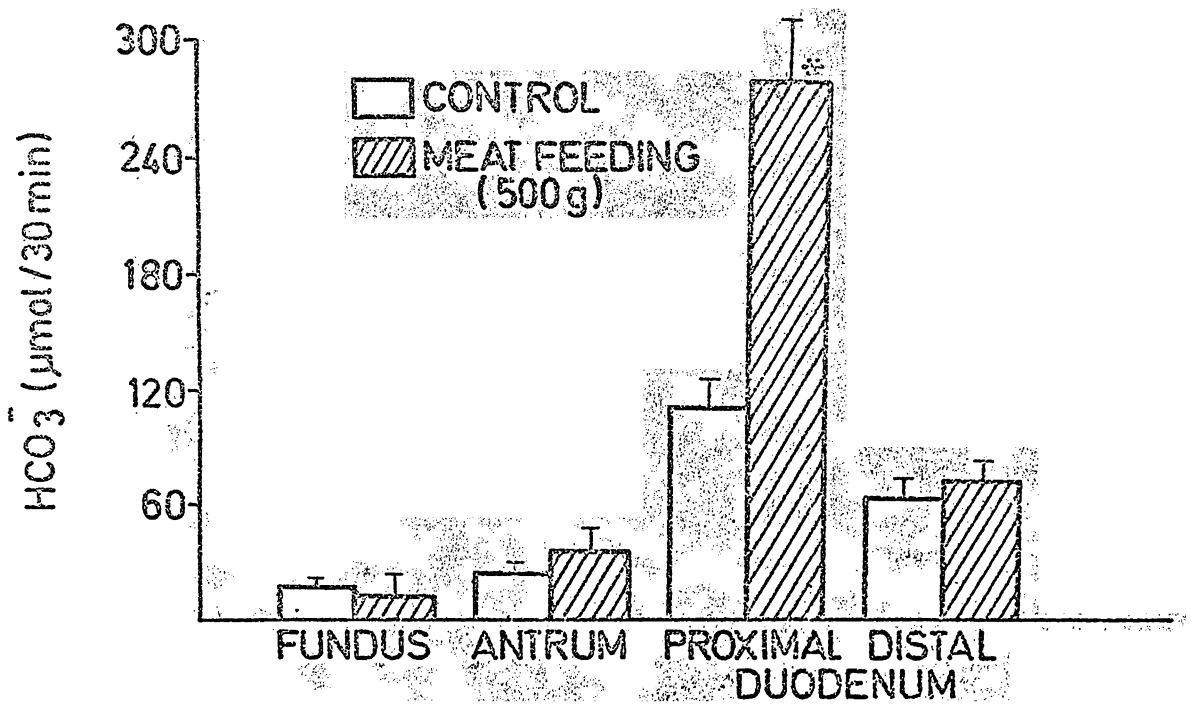
Ryc. 11.

Porównanie wydzielania alkalicznego w pętli dwunastniczej proksymalnej po zwykłym karmieniu, kwasie solnym podawanym do wnętrza woreczków i po kwasie podawanym do głównego żołądka.



Ryc. 12.

Wpływ kwasu solnego podawanego do głównego żołądka na wydzielanie alkaliczne z woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych.



Ryc. 13.

Wpływ zwykłego karmienia na wydzielanie alkaliczne z woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych.



Znamienny wzrost wydzielania obserwowano już w pierwszych 15 min, a maksymalne jego wartości w godzinę po karmieniu osiągały 200%. Zwiększone wydzielanie utrzymywało się do końca eksperymentu to jest przez dwie godziny po podaniu pokarmu. W woreczkach żołądkowych, pętli z dwunastnicy dystalnej i pętlach jelitowych karmienie nie powodowało znamienych statystycznie zmian wydzielania /Ryc. 11/ /Tab. 10/.

W następnych doświadczeniach podano psom z pętlami dwunastniczymi ranitydynę w dawce jednorazowej 10 mg/kg i następnie 2 mg/kg-h w ciągłej infuzji przez okres trwania eksperymentu. Dopiero później psom podawano pokarm. Stymulacja wydzielania alkalicznego po pokarmie była znacznie mniejsza w porównaniu z eksperymentami bez podawania ranitydyny /Ryc. 14/. Utrzymywał się jednak znamieny wzrost wydzielania alkalicznego sięgający 125% wartości kontrolnej. Nie obserwowano znamienych zmian PD.

#### Wpływ naśluzówkowo podawanego taurochololanu sodu na wydzielanie alkaliczne.

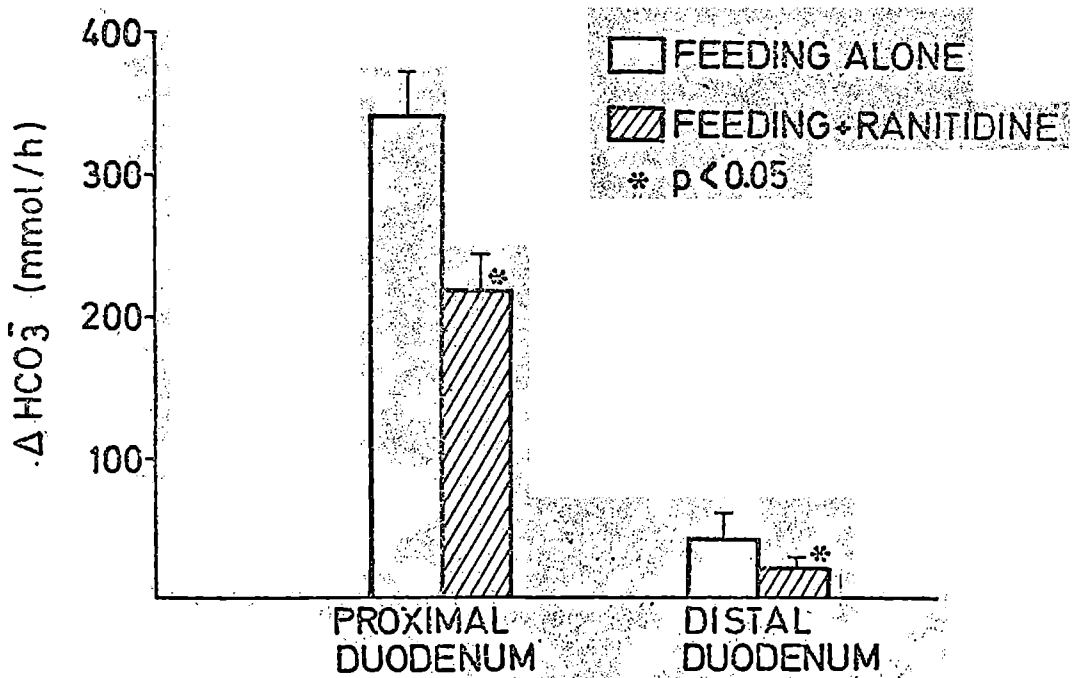
Taurochololan sodu podawany naśluzówkowo do wnętrza woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych w roztworach 0.6 - 20.0 mM wywoływał znamieny i proporcjonalny do dawki wzrost wydzielania alkalicznego /Tab. 11/. Wzrost wydzielania alkalicznego osiągał w woreczku Heidenhaina 160%, w woreczku antralnym 160%, w pętli proksymalnej dwunastniczej 150% i w pętli dwunastniczej dystalnej 253% /Ryc. 15/. Pętle z jelita czczego i biodrowego perfundowano 10 mM roz-

Tabela 11.

Wpływ taurochololanu sodu podanego do wnętrza woreczków żółdkowych i pętli dwunastniczych na wyrzut wodorowęglanów i PD.

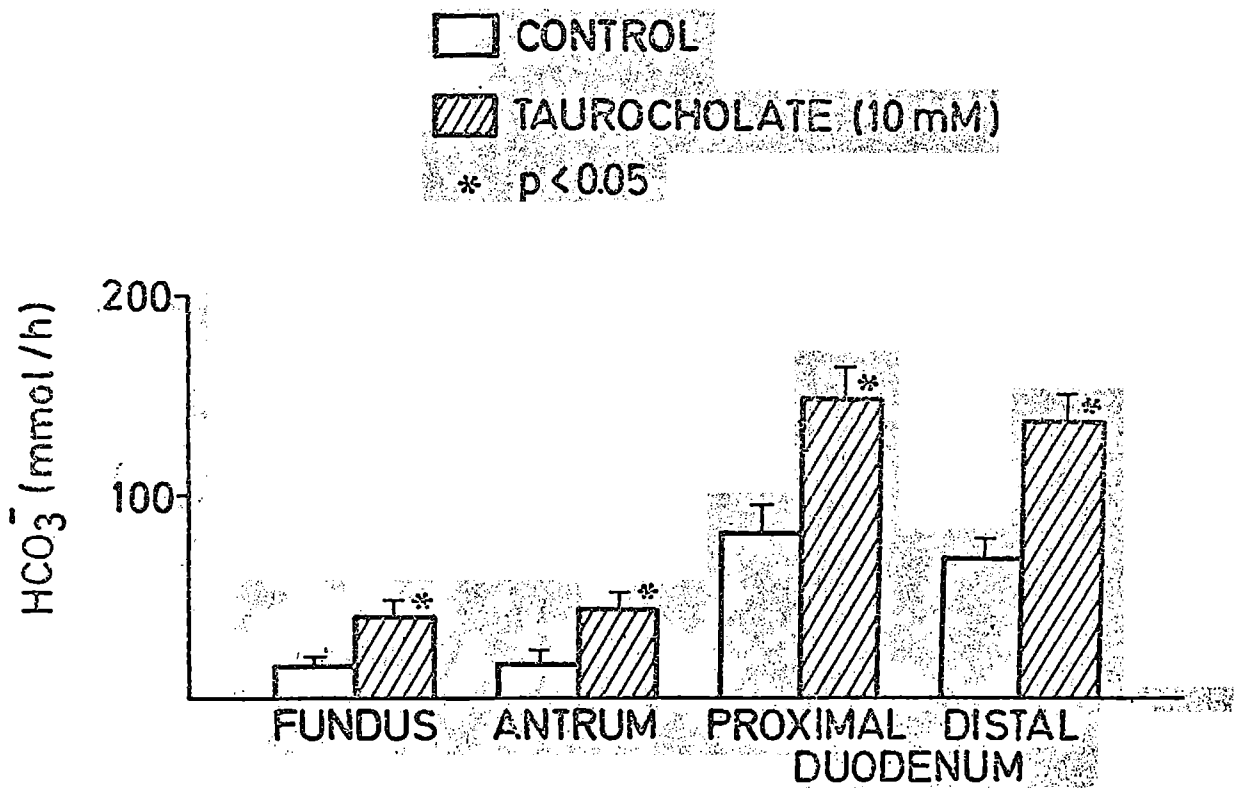
RODZAJ DOSWIADCZENIA	WORECZEK HEIDENHAINA		WORECZEK ANTRALNY		P. DWUNASTN. PROKSYMALNA		P. DWUNASTN. DYSTALNA	
	HCO <sub>3</sub> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> μmole/30'	PD mV	HCO <sub>3</sub> μmole/30'	PD mV
Taurochololan sodu naśluzówkowo								
0 mM	15.7 ± 1.2	58.8 ± 2.5	21.8 ± 1.8	25.3 ± 1.1	91.5 ± 8.3	9.8 ± 0.6	63.5 ± 3.2	6.1 ± 0.6
0.6	18.9 ± 1.3	58.5 ± 3.5	27.1 ± 3.0	25.1 ± 1.3	97.0 ± 10.0	9.4 ± 1.7	67.0 ± 15.1	5.8 ± 0.7
1.25	18.6 ± 2.1	55.1 ± 3.6	31.6 ± 4.1	24.6 ± 1.5	140.0 ± 15.1	9.5 ± 1.2	115.5 ± 15.5	5.5 ± 0.9
2.5	23.0 ± 2.5	52.5 ± 4.0	33.8 ± 3.1	23.4 ± 2.8	147.0 ± 14.2	9.3 ± 1.8	120.1 ± 14.2	4.9 ± 3.1
5.0	28.4 ± 7.7	48.3 ± 1.8	38.2 ± 2.7	22.5 ± 1.7	159.0 ± 20.5	8.5 ± 2.3	125.1 ± 15.2	3.5 ± 0.8
10.0	39.1 ± 4.0	41.5 ± 2.2	39.3 ± 1.5	21.4 ± 1.8	187.1 ± 23.2	7.7 ± 1.9	165.5 ± 16.3	3.3 ± 0.7
20.0	39.8 ± 4.1	33.8 ± 6.5	51.7 ± 2.5	17.1 ± 4.5	225.0 ± 27.0	7.5 ± 2.1	230.0 ± 15.1	2.5 ± 1.2

\* - oznacza znamienne / P < 0.05 / wzrost powyżej wartości kontrolnych



Ryc. 14.

Wpływ zwykłego karmienia na wydzielanie alkaliczne w pętlach dwunastniczych w doświadczeniach z podawaniem i bez podawania ranitydyny /10 mg/kgiv + 2 mg/kg-h/.



Ryc. 15.

Wpływ 10 mM taurocholalanu sodu podawanego naśluzówkowo do wnętrza woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych na wydzielanie alkaliczne.

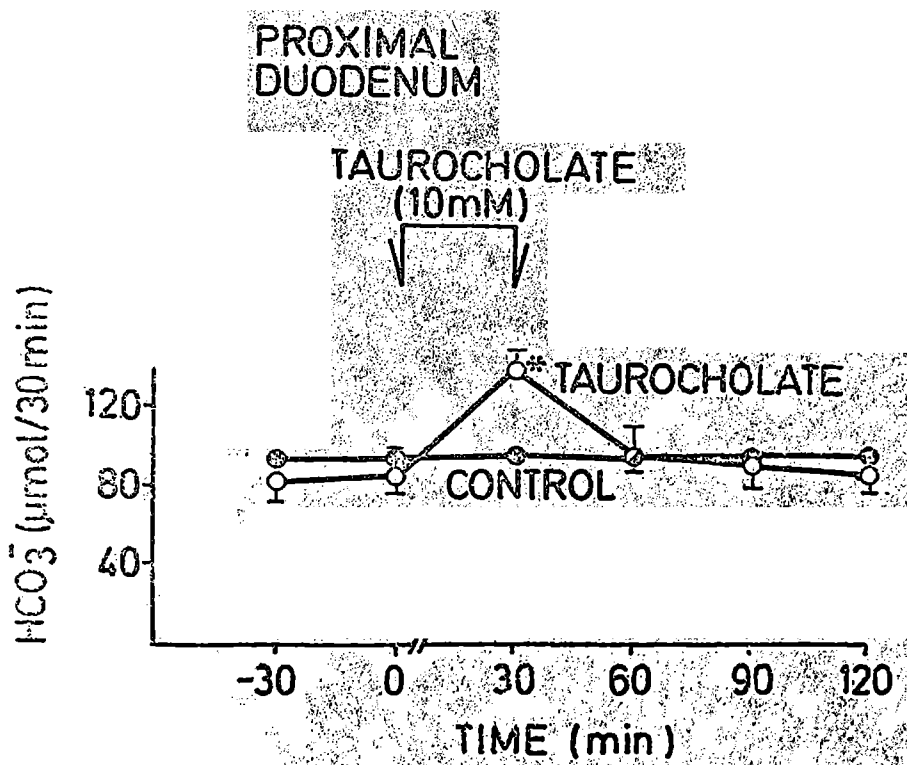
tworem taurocholalanu sodu i także obserwowano znamienne wzrost wydzielania /Tab. 10/.

Przy wyższych dawkach taurocholalanu sodu obserwowano wyraźny i znamienne statystycznie spadek PD w woreczkach żołądkowych i pętłach dwunastniczych.

W porównaniu z długotrwałym zwiększeniem wydzielania, szczególnie w dwunastnicy obserwowanym po kwasie solnym czy pokarmie /Ryc. 11/, naśluzówkowe podanie taurocholalanu sodu tylko na krótki czas powodowało wzrost wyrzutu wodorowęglanów /Ryc. 16/.

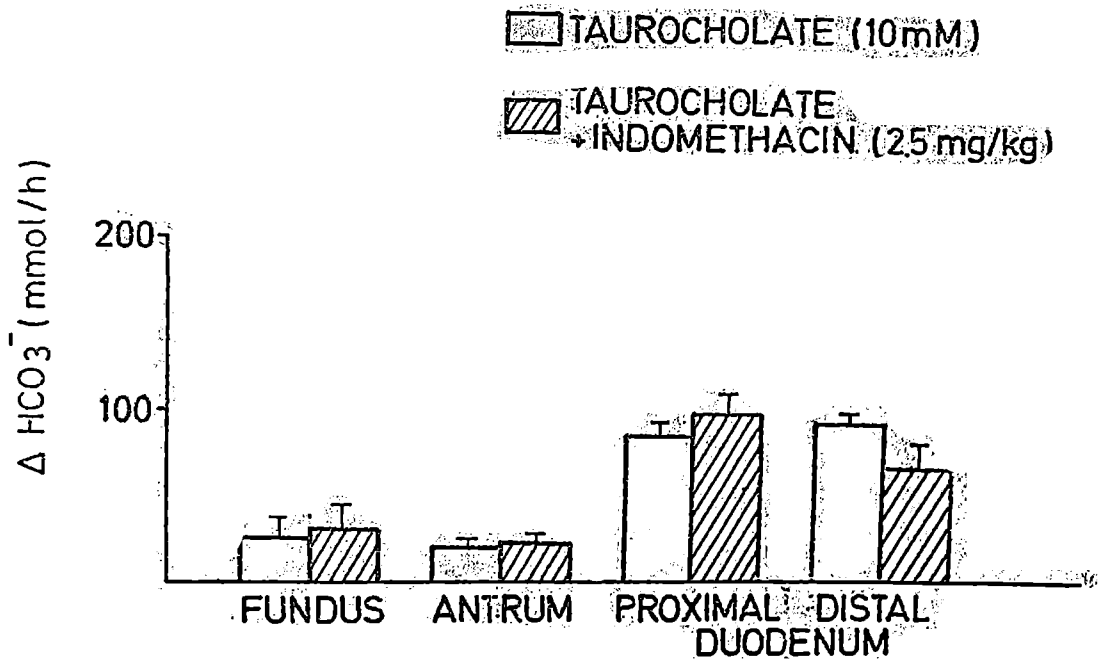
Indometacyna inaczej niż w doświadczeniach z HCl czy kwasem arachidonowym nie zmniejszała zwiększonego po podaniu 10 mM roztworu taurocholalanu sodu /Ryc. 17/ i pogłębiała spadek PD wyrzutu  $\text{HCO}_3^-$ .

W następnych doświadczeniach 10 mM roztwór taurocholalanu sodu podawano przez przetokę do głównego żołądka /Ryc. 18/. Nie obserwowano znamienych statystycznie zmian PD i wydzielania alkalicznego w żadnym z badanych odcinków przewodu pokarmowego /Ryc. 18/.



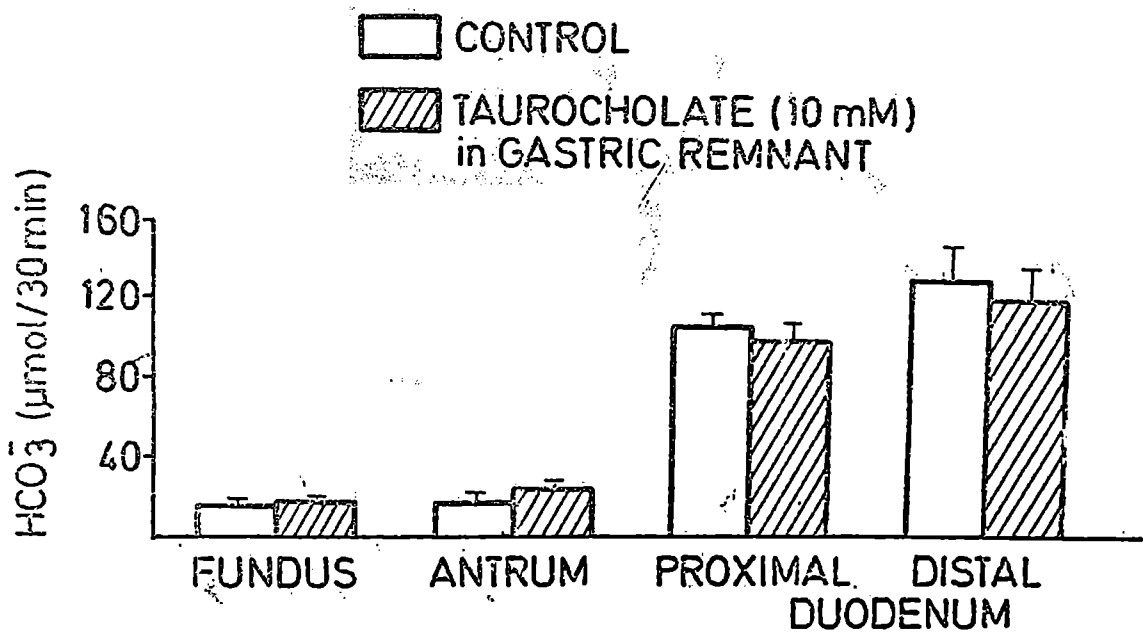
Ryc. 16.

Wpływ 10 mM taurocholamu sodu na wydzielanie alkaliczne w pętli z proksymalnej dwunastnicy.



Ryc. 17.

Wpływ taurocholianu sodu na wydzielanie alkaliczne w woreczkach żołądkowych i w pętlach dwunastniczych w doświadczeniach z podawaniem i bez podawania indometacyny.



Ryc. 18.

Wpływ taurocholalanu sodu podawanego do głównego żołądka na wydzielanie alkaliczne z woreczków żołądkowych i pętli dwunastniczych.



## V. DYSKUSJA

### Wpływ naturalnych i syntetycznych prostaglandyn na wydzielanie alkaliczne.

Trudności metodyczne w oznaczaniu wodorowęglanów w soku żołądkowym, związane ze znacznie większymi ilościami wydzielanego kwasu sprawiły, że dopiero ostatnio zjawisko sekrecji alkalicznej i jej potencjalne znaczenie zaczęło skupiać na sobie uwagę badaczy /49/.

Odkrycie, że prostaglandyny mają niezależne od hamowania wydzielania kwasu właściwości protekcyjne, pozwoliło przypuszczać, że te dwa zjawiska są od siebie zależne. Nie udało się jednak ustalić jednoznacznie, wzajemnego związku przyczynowego /124/.

Większość badań nad wydzielaniem alkalicznym i nad przypuszczalną rolą prostaglandyn w tym procesie prowadzono na dalekich od fizjologicznych modelach doświadczalnych. Wydzielanie alkaliczne badano głównie in vitro na izolowanej błonie śluzowej żołądka lub dwunastnicy /39/: Flemström i wsp. przeprowadzili też ostre eksperymenty na zwierzętach w narkozie /44/:

Miller i wsp. /125/ oraz Kuo i wsp. /115/ wyrażali wątpliwość czy można przenosić wnioski z obserwacji wydzielania wodorowęglanów in vitro u płazów na wydzielanie in vivo u ssaków. Miller i wsp. postulowali, że do stymulacji wydzielania alkalicznego potrzebne jest zachowane lokalne krążenie i unerwienie /125/. W ostrych eksperymentach in vivo obserwowano

stosunkowo duże wydzielanie podstawowe, co mogło być spowodowane przez prostaglandyny uwalniające się w dużych ilościach wskutek operacyjnego urazu /44, 176/. Zwierzęta te były mniej wrażliwe na stymulację egzogenną. W niektórych przypadkach można było ją zaobserwować dopiero po wcześniejszym podaniu indometacyny lub aspiryny /44/. Zbyt głęboka, lub zbyt płytka narkoza również nie jest bez wpływu na wydzielanie alkaliczne /14, 44/.

Schiessel i wsp. /168/ i Flemström i wsp. /14, 44, 49/, wykazali, że niedostateczne ukrwienie błony śluzowej spowodowane bądź czynnikami lokalnymi bądź w wyniku wstrząsu może hamować spoczynkowe wydzielanie alkaliczne i zapobiegać ewentualnemu pobudzeniu. W doświadczeniach na zwierzętach w narkozie występowały duże różnice w wydzielaniu podstawowym pomiędzy różnymi zwierzętami tego samego gatunku /176/. Flemström zwrócił uwagę także na duże różnice w wielkości i charakterystyce wydzielania wodorowęglanów pomiędzy różnymi gatunkami /44/.

Unikalność moich badań polega na tym, że wydzielanie alkaliczne; podstawowe i stymulowane egzogennymi prostaglandynami i naturalnymi bodźcami jak pokarm, kwas solny, sole żółciowe, badałem w warunkach fizjologicznych, u tego samego gatunku zwierząt.

We wszystkich badanych odcinkach przewodu pokarmowego, wydzielanie alkaliczne utrzymywało się na ustabilizowanym poziomie przez 3-4 godziny eksperymentu. Nie było większych różnic w wydzielaniu u tego samego psa z jednego doświadczenia na drugie. Ilość wydzielanych wodorowęglanów w worecz-

ku Heidenhaina wynosiła około 20 umoli/30 minut, czali w przybliżeniu tyle ile podawali inni autorzy np. Bolton i Cohen /13/ czy Kauffman i wsp. /84/. Wydzielanie w woreczkach antralnych było niewiele większe /ok. 28 umoli/30 min/ od wartości obserwowanej w woreczkach z trzonowej części żołądka. Wydzielanie z pięci dwunastniczych było zdecydowanie większe w porównaniu z żołądkowym. Prawidłowość ta została zaobserwowana w doświadczeniach in vitro przez Simsona i wsp. /173/ oraz Flemströma /37, 41/. Moje badania potwierdziły obserwacje Simsona i wsp. /173/ in vitro u żab i Isenberga i wsp. /79/ u szczurów in vivo, że największe wydzielanie wodorowęglanów jest w proksymalnym odcinku dwunastnicy. Swoje właściwości wydzielania alkalicznego, dwunastnica wykazuje także w stosunku do bardziej obwodowych części jelita cienkiego jak jelito czcze i biodrowe. Poza dwunastnicą wydzielanie wodorowęglanów stopniowo wzrasta w miarę oddalania się od więzadła Treitza, osiągając znów wyższe wartości w jelicie biodrowym.

Do większości badań nad wpływem prostaglandyn na wydzielanie alkaliczne użyto syntetycznych metylowanych analogów prostaglandyn, a szczególnie 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub>. Mało dotąd uwagi poświęcono naturalnym prostaglandynom a zwłaszcza PGE<sub>2</sub>, której przypisuje się ważną rolę w wielu fizjologicznych czynnościach przewodu pokarmowego.

W niniejszych badaniach wykazano, że zarówno naturalne prostaglandyny jak i ich syntetyczne analogi silnie pobudzają wydzielanie alkaliczne. Wzrost wydzielania był proporcjonalny do dawki stosowanych prostaglandyn. Działanie prostaglandyn było silniejsze po podaniu naślu-

zówkowym niż dożylnym, co było również stwierdzone przez Kauffmana i wsp. /84/. Może ten fakt tłumaczyć szybki rozkład prostaglandyn po podaniu pozajelitowym. Prostaglandyny serii E miały silniejsze działanie niż te serii F, a jak się można było spodziewać syntetyczne analogi mające wielokrotnie dłuższy czas półtrwania, dawały większy efekt niż naturalne. Prostacyklina nie wywierała w ogóle wpływu na wydzielanie alkaliczne i to zarówno po podaniu dożylnym jak i po naśluzówkowym. Natomiast jej stabilny analog pobudzał wydzielanie alkaliczne lecz tylko kiedy podawany naśluzówkowo. Ponieważ obserwowano przyspieszenie akcji serca po dożylnym podaniu prostacykliny i jej stabilnego analogu więc należy sądzić, że preparaty pozostały aktywne. W doświadczeniach Garnera i wsp. u żab in vitro i Shea-Donohue i wsp. w żołądku małp in vivo obserwowano brak pobudzenia wydzielania alkalicznego przez prostacyklinę /62, 169/. Natomiast Whittle i wsp. /202/ stwierdzili, że syntetyczne analogi prostacykliny pobudzały wydzielanie alkaliczne w żołądku szczurów i psów.

W badaniach prowadzonych in vitro, Garner i wsp. używając żab z gatunku *Rana temporaria* stwierdzili, 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> pobudzała wydzielanie alkaliczne z trzonowej części żołądka /61, 62/, podczas gdy Schiesselowi i wsp. pracującym na żabach z gatunku *Rana catesbeiana* nie udało się tych efektów osiągnąć /166/. W żadnym z badań prowadzonych in vitro nie obserwowano stymulującego działania PGE<sub>2</sub> na wydzielanie alkaliczne w żołądku. W doświadczeniach na izolowanej błonie śluzowej dwunastnicy Flemström

wykazał, że 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> pobudza wydzielanie alkaliczne /37/. W doświadczeniach chronicznych prowadzonych tylko na psach z woreczkami Heidenhaina, Bolton i Cohen /13/, oraz Kauffman i wsp. /84/ również obserwowali pobudzający efekt tego syntetycznego analogu. Niektórzy autorzy sugerowali, że syntetyczne analogi prostaglandyn stosowane w większych dawkach mogą uszkadzać śluzówkę, powodując wzrost jej przepuszczalności, zwrotną dyfuzję jonów H<sup>+</sup> i zwiększone bierne przechodzenie wodorowęglanów do światła żołądka. Swierczek i Konturek /187/ stwierdzili spadek PD wraz ze wzrostem wydzielania alkalicznego po naśluzówkowym stosowaniu metylowej pochodnej PGE<sub>2</sub> co również mogło świadczyć o jej uszkadzającym śluzówkę działaniu. Także Dajani i wsp. /20/, oraz Miller i wsp. donosili o spadku PD po podaniu syntetycznych analogów prostaglandyn /126/. O'Brien i Carter obserwowali nawet krwawienia z woreczków Heidenhaina po podaniu wyższych dawek 16,16-dwumetylowej-PGE<sub>2</sub>.

W niniejszych badaniach silnemu wzrostowi wydzielania alkalicznego w woreczkach żołądkowych po dużych dawkach syntetycznych analogów prostaglandyn towarzyszył spadek PD, wzrost objętości wydzieliny i efekty uboczne jak wymioty i biegunki. Jednakże również niższe dawki syntetycznych analogów silnie pobudzały wydzielanie alkaliczne w żołądku nie wpływając na PD nie wywołując efektów ubocznych. Miller i wsp. w eksperymentach prowadzonych na psach, obserwowali silne pobudzenie wydzielania alkalicznego w żołądku po 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub>, nie stwierdzając żadnych cech uszkodzenia śluzówki w preparatach oglądanych w mikroskopie świetlnym i elektronowym /126/.

W obecnych badaniach obserwowałem zależny od dawki wzrost wydzielania alkalicznego po podaniu prostaglandyn, a szczególnie 16,16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub>, także w proksymalnej i dystalnej dwunastnicy. Zwiększonemu wydzielaniu towarzyszył proporcjonalny do dawki wzrost PD, co może sugerować, że pobudzenie wydzielania wodorowęglanów spowodowane było stymulacją swoistych mechanizmów transportu. Mogą być one identyczne z elektrogenicznym transportem jonów HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mechanizmem proponowanym przez Flemströma /39, 49/ oraz Simsona i wsp. /174, /175/ dla śluzówki dwunastnicy lecz nie żołądka płazów *in vitro*.

#### Endogenne prostaglandyny a wydzielanie alkaliczne.

Jeśli endogenne prostaglandyny miałyby odgrywać istotną rolę w regulacji wydzielania alkalicznego to zahamowanie ich biosyntezy, np. podaniem środków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych powinno zmniejszać produkcję wodorowęglanów. W niniejszych badaniach psom podawano silny inhibitor biosyntezy prostaglandyn, indometacynę w jednorazowej dożylniej dawce 2.5 mg/kg, hamującej biosyntezę prostaglandyn w śluzówce żołądkowo dwunastniczej. Jest interesującym, że obniżała ona wydzielanie podstawowe w pętliach dwunastniczych lecz nie w żołądku. Świadczy to o tym, że spoczynkowe wydzielanie alkaliczne w dwunastnicy, a nie w żołądku zależy od działania endogennych prostaglandyn. Obserwacja ta jest sprzeczna z badaniami *in vitro* gdzie

wiele leków hamujących aktywność cyklooksygenazy jak fenclufenac, ibuprofen, aspiryny i indometacyna obniżał podstawowe wydzielanie wodorowęglanów w izolowanej śluzówce żołądka /34, 39, 45, 51, 56/.

Być może w doświadczeniach in vitro uwalnianie endogennych prostaglandyn jest zwiększone skutkiem urazu operacyjnego śluzówki i to jest przyczyną wysokiego poziomu spoczynkowego wydzielania alkalicznego. Może to być powodem większej wrażliwości podstawowego wydzielania alkalicznego "in vitro" na działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych a mniejszej wrażliwości na podawaną egzogennie  $PGE_2$  /61/ w porównaniu z wydzielaniem "in vivo".

W ostrych eksperymentach na zwierzętach w narkozie stwierdzono, że niesteroidowe leki przeciwzapalne jak indometacyna, aspiryna, mepirazol obniżają wydzielanie alkaliczne w dwunastnicy, szczególnie w jej proksymalnym odcinku /44, 49/ co jest zgodne z niniejszymi badaniami.

Obserwowany przeze mnie fakt, że śluzówka żołądkowo-dwunastnicza z zahamowaną przez indometacynę biosyntezą prostaglandyn, reaguje na stymulację egzogennymi prostaglandynami podobnie jak śluzówka z normalnym poziomem prostaglandyn, wskazuje, że brak endogennych prostaglandyn nie upośledza zdolności komórek śluzówki do reagowania wydzielaniem wodorowęglanów.

Endogenne prostaglandyny wydają się brać udział we wzroście wydzielania alkalicznego po naśluzówkowym podaniu kwasu arachidonowego, prekursora biosyntezy prostaglandyn. Zwiększonemu wydzielaniu towarzyszył bowiem znamienny przy-

rost zawartości  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach. Wcześniejsze podanie indometacyny zapobiegało wzrostowi wydzielania po kwasie arachidonowym i znamienne hamowało wzrost zawartości  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach, co sugeruje, że generowane w śluzówce prostaglandyny są odpowiedzialne za wzrost wydzielania alkalicznego.

Kontakt śluzówki żołądkowo-dwunastniczej z kwasem solnym powodował znamienny i długotrwały wzrost wydzielania alkalicznego, szczególnie z proksymalnej pętli dwunastniczej. Pobudzenie wydzielania alkalicznego w pętlach dwunastniczych było, podobnie jak w przypadku kwasu arachidonowego skorelowane ze wzrostem  $\text{PGE}_2$  w perfuzatach. W połączeniu z obserwacją, że oba te efekty były blokowane wcześniejszym podaniem indometacyny, można wnosić, że lokalne prostaglandyny są mediatorem tego procesu. Ten model badań nie pozwala jednak w pełni rozróżnić pomiędzy aktywnym wydzielaniem wodorowęglanów, a biernym procesem spowodowanym uszkodzeniem śluzówki. Nie można więc zupełnie wykluczyć, że wzrost wydzielania alkalicznego może być spowodowany większą przepuszczalnością śluzówki wywołaną dyfuzją kwasu do śluzówki. Hipoteza ta jest jednak mało prawdopodobna, ze względu na fakt, że krótkotrwały, bo zaledwie 5 minut trwający kontakt śluzówki z fizjologicznymi stężeniami kwasu powodował długotrwały i znaczny przyrost wydzielania alkalicznego, bez spadku PD.

Również w badaniach na zwierzętach w narkozie /44/, podawanie do światła dwunastnicy kwasu solnego pobudzało wydzielanie alkaliczne i uwalnianie  $\text{PGE}_2$ . Oba te efekty można



było zablokować podaniem aspiryny lub indometacyny. W doświadczeniach tych oznaczano zawartość DNA w perfuzatach jako wskaźnika uszkodzenia śluzówki. Spadek zawartości DNA obserwowany po podaniu kwasu dowodził, że wzrost wyrzutu  $\text{HCO}_3^-$  nie mógł być wynikiem uszkodzenia śluzówki. Fakt, że aspiryna wykazywała podobne działanie jak indometacyna przemawia za tym, że ich działanie na wydzielanie alkaliczne jest związane z hamowaniem aktywności cyklooksygenazy.

Flemström i wsp. wykazali, że zwiększenie biosyntezy lokalnych prostaglandyn przez skierowanie farmakologiczne /przy użyciu środka BW755C/ metabolizmu kwasu arachidonowego ze szlaku lipoksygenazy na szlak cyklooksygenazy powoduje jednoczesny wzrost wydzielania alkalicznego w dwunastnicy i wzrost PD /38/.

Podanie dwubutyrylo-cAMP lub hamowanie aktywności fosfodiesterazy powodowało bardzo silne pobudzenie wydzielania alkalicznego i wzrost PD w dwunastnicy /59, 175/.

Simson i wsp. /175/ proponowali dla cAMP rolę wewnątrzkomórkowego przekaźnika dla wydzielania wodorowęglanów przez komórki nabłonka powierzchniowego dwunastnicy a Simon i Kather /172/ stwierdzili obecność, zależnej od prostaglandyn cyklazy adenylowej w tych komórkach.

W doświadczeniach na izolowanej błonie śluzowej dwunastnicy, dwubutyrylo-cAMP i egzogenne prostaglandyny wykazywały zbliżony profil stymulacji wydzielania alkalicznego i PD /49/. W żołądku dwubutyrylo-cAMP był bez efektu, natomiast pobudzające działanie wykazywał dwubutryrylo-cGMP /34/.

Niezależne od prostaglandyn mechanizmy stymulacji wydzielania alkalicznego.

Interesującą wydaje się być obserwacja, że również wprowadzenie kwasu przez przetokę żołądkową do głównego żołądka, bądź zwykłe karmienie pobudzają wydzielanie alkaliczne. To sugeruje, że również inne mechanizmy niezależnie od prostaglandyn mogą brać udział w alkalicznej odpowiedzi błony śluzowej na działanie kwasu. Brak wpływu karmienia na wydzielanie alkaliczne w żołądku można by tłumaczyć równoczesnym pobudzeniem przez pokarm wydzielania kwasu /nawet mimo wcześniejszego podania ranitydyny/. Egzogenny kwas podawany do głównego żołądka pobudzał bowiem wydzielanie alkaliczne w woreczku odźwiernikowym i Heidenhaina. Trudniej wytłumaczyć brak pobudzenia po egzogennym kwasie podawanym do żołądka i po pokarmie w pętli dwunastniczej dystalnej. Być może wiąże się to z obecnością w opuszcce dwunastnicy gruczołów Brunnera.

W badaniach prowadzonych 50 lat temu Florey i wsp. /51, 52/ stwierdzili, że karmienie lub zakwaszenie pobudzały objętość alkalicznej wydzieliny w autotransplantowanych woreczkach z proksymalnej części dwunastnicy. Przypuszczali oni, że wydzielina alkaliczna w dwunastnicy jest wynikiem wydzielania przez gruczoły Brunnera.

Jak ostatnio zostało wykazane przez Flemstroma i Garnera /49, 59, 60/, wiele z właściwości przypisywanych gruczołom Brunnera posiada także dystalna część dwunastnicy bez gruczołów Brunnera. W moich badaniach wykazałem gradient wydzielania alkalicznego pomiędzy proksymalną a dy-

stalną częścią dwunastnicy. Podobny gradient stwierdzono także w dwunastnicy żab z gatunku *Rana catesbeiana* nie posiadających gruczołów Brunnera.

W badaniach prowadzonych w naszym Instytucie stwierdzono ostatnio, że niektóre hormony przewodu pokarmowego uwalniane pod wpływem pokarmu i kwasu jak cholecystokini-  
na, neurotenzyna, GIP i polipeptyd trzustkowy /98, 101/,  
podawane w dawkach fizjologicznych silnie pobudzają wy-  
dzielanie alkaliczne głównie z proksymalnej części dwuna-  
stnicy, podczas gdy inne jak gastryna i sekretyna są bez  
efektu /101, 113/. Wydaje się, że wydzielanie alkaliczne  
pobudzane jest przez pokarm i kwas częściowo na drodze uwal-  
niania endogennych prostaglandyn, a częściowo poprzez uwal-  
nianie hormonów przewodu pokarmowego. Odnosi się to głów-  
nie do dwunastnicy, natomiast w żołądku, jak to sugeruje  
Flemstrom, większą rolę miałyby odgrywać regulacja nerwo-  
wa /49/.

#### Sole żółciowe a wydzielanie alkaliczne

Śluzówka żołądkowa i dwunastnicza jest narażona na kon-  
takt z żołącią. Jest ona często zarzucana do żołądka, zwię-  
szcza u pacjentów z wrzodem trawiennym żołądka /147/, i z  
jej składników sole żółciowe i lizolecytyna były brane pod  
uwagę jako potencjalne czynniki uszkadzające śluzówkę /49,  
147/. Doświadczalnie sole żółciowe są faktycznie zdolne  
do wywoływania uszkodzeń śluzówki. Mechanizm tych uszko-  
dzeń pozostaje jednak niejasny; przyjmuje się, że uszkadza-

ją one barierę śluzówkową /49/.

W doświadczeniach in vitro stwierdzono, że taurocholan sodu hamuje wydzielanie alkaliczne w żołądku żaby i królika /143, 144/. Podobne jego działanie wykazano także w żołądku człowieka /146, 149/. W niniejszych badaniach po nasluzówkowym podaniu taurocholalanu sodu następował zwiększony wyrzut wodorowęglanów we wszystkich badanych odcinkach przewodu pokarmowego. Był on jednak krótkotrwały w porównaniu z obserwowanym po pokarmie i kwasie solnym i podanie indometacyny nie zapobiegało zwiększonemu wydzielaniu alkalicznemu. Taurocholan sodu podawany do głównego żołądka nie wpływał na wydzielanie alkaliczne z woreczków żołądkowych, pętli dwunastniczych i jelitowych, a więc jego działanie jest typowo miejscowe. Zwiększonemu wyrzutowi wodorowęglanów po wyższych stężeniach taurocholalanu towarzyszył gwałtowny spadek PD w żołądku i dwunastnicy. Dane te sugerują, że endogenne prostaglandyny nie mają zasadniczego udziału w tym procesie, a wzrost wyrzutu wodorowęglanów może być spowodowany np. zwiększeniem przepuszczalności śluzówki. Nie można jednak wykluczyć, że niewielkie stężenia taurocholalanu działając jako czynniki łagodnie drażniące śluzówkę uwalniają endogenne prostaglandyny i tym samym pobudzają wydzielanie alkaliczne.

Odróżnienie stymulacji aktywnego wydzielania  $\text{HCO}_3^-$  od biernego ich przechodzenia do światła przewodu pokarmowego na skutek uszkodzenia śluzówki jest istotnym problemem przy badaniu wydzielania alkalicznego w żołądku i dwunastnicy. Część trzonowa żołądka i w mniejszym stopniu część odzwier-

nikowa należą do względnie szczelnych nabłonków charakteryzujących się niską przepuszczalnością dla przenikania jonów /177, 178/. Czynniki zwiększające przepuszczalność śluzówkową działając na ściśle złącza /ang tight junctions lub niszcząc komórki nabłonka, mogą zwiększać bierny przepływ jonów w tym także wodorowęglanów z płynu tkankowego i krwi do światła przewodu pokarmowego /21, 22, 49/. Na przykład, aktywny transport wodorowęglanów jest hamowany przez niskie stężenia etanolu, aspiryny i taurocholanu, podczas gdy wyższe stężenia tych substancji zwiększając bierny przepływ wodorowęglanów do światła przewodu pokarmowego maskują hamowanie aktywnego transportu /23, 34, 56, 144, 145/. Śluzówka ze zwiększoną przepuszczalnością np. po zastosowaniu taurocholanu charakteryzuje się obniżonym PD i niską elektryczną opornością /49, 56/. PD uważany jest za dobry wskaźnik przepuszczalności śluzówkowej /129/

Svanes i wsp. /186/ przypuszczają, że także bierna dyfuzja jonów wodorowęglanowych z uszkodzonego nabłonka do światła żołądka odgrywa istotną rolę w mechanizmach obronnych śluzówki i przyspiesza procesy reperacyjne.

#### Przepływ krwi a wydzielanie alkaliczne.

Stwierdzono również zależność wydzielania alkalicznego od przepływu śluzówkowego krwi i od stężenia znajdujących się we krwi wodorowęglanów /168, 171/. Alkaliczacja krwi odpływającej z czynnie wydzielającego żołądka jest zjawiskiem dobrze znanym, lecz jej potencjalna rola w śluzów-

kowych mechanizmach obronnych wymaga opracowania. Cummins i wsp. /19/ wykazali, że wrzodom wywoływanym doświadczalnie przez ciągłe dożołądkowe podawanie kwasu solnego można zapobiec stosując dożylnie wodorowęglany. W ostatnim czasie Kivilaakso i wsp. /89, 91, 92/ wykazali, że śluzówka żołądkowa aktywnie wydzielająca kwas jest bardziej odporna na działanie wysokich stężeń jonów  $H^+$  w porównaniu z niewydzielającą. Podawanie wodorowęglanów po stronie surowiczej izolowanej śluzówki /88, 167/ bądź podawanie ich dożylnie in vivo /87/ zapobiegało uszkodzeniom śluzówki. Te protekcyjne własności posiadały tylko wodorowęglany; podawanie innych buforów nie zapobiegało powstawaniu uszkodzeń /88, 167/. Schiessel i wsp. stwierdzili, że zmniejszenie przepływu śluzówkowego krwi podczas wstrząsu krwotocznego lub w wyniku podania wazopresyny zmniejszyło wydzielanie alkaliczne w dwunastnicy /168/. Rola wodorowęglanów we krwi wydaje się polegać na podtrzymaniu wydzielania alkalicznego i zapewnieniu wewnątrzkomórkowej neutralizacji dyfundujących jonów wodorowych /49, 167, 168, 179/.

Organizacja mikrokrażenia w śluzówce i przepływu śluzówkowego krwi zapewnia dopływ wodorowęglanów z dolnych regionów wewnątrzgruczołowego unaczynienia do podpowierzchniowych naczyń włosowatych, a stąd do komórek nabłonka powierzchniowego, wydzielających wodorowęglany /53, 54, 136/. W ten sposób w czasie czynnego wydzielania jonów  $H^+$  przez komórki okładzinowe zwiększona jest zdolność komórek na-

błonkowych powierzchni do wydzielania alkalicznego /53, 54/.

### Fizjologiczna rola wydzielania alkalicznego.

Wydzielanie alkaliczne w żołądku jest stosunkowo niewielkie w porównaniu z wydzielaniem kwaśnym. Najwyższe wydzielanie  $\text{HCO}_3^-$  obserwowane w woreczku Heidenhaina po podaniu 16, 16-dwumetylo-PGE<sub>2</sub> sięgało około 120  $\mu\text{mol}/30$  min tj. tylko 5% maksymalnego wydzielania kwasu /2560  $\mu\text{mol}/30$  minut po maksymalnej dawce histaminy 320  $\mu\text{g}/\text{kg-h}/$  z takich samych woreczków. Są to wielkości zbliżone do obserwowanych in vitro /2 - 20% / 34/. Samo wydzielanie alkaliczne w żołądku mogłoby odgrywać tylko niewielką rolę w zobojętnianiu kwasu i ochronie delikatnej struktury komórek nabłonkowych przed jego działaniem. Jednakże zwiększonemu wydzielaniu alkalicznemu np. po podaniu prostaglandyn towarzyszy wzmożone wydzielanie śluzu /6, 83, 84/.

Śluz wydzielany przez komórki błony śluzowej ulega polimeryzacji na jej powierzchni i tworzy warstwę nierozpuszczalnego w wodzie wisko-elastycznego żelu, ściśle przylegającego do powierzchni nabłonka /5, 6, 83/. Posiada on specyficzną strukturę złożoną z glikoprotein zbudowanych z czterech podjednostek połączonych mostkami dwusiarczkowymi /4, 5/. W warunkach fizjologicznych śluz stale ulega degradacji dzięki proteolitycznej aktywności soku żołądkowego i jednocześnie jest stale produkowany przez komórki nabłonka powierzchni. W czasie degradacji, cząsteczki glikoproteiny rozpadają się na cztery podjednostki uwalniając jednocześnie centralne białko o c.c.z. 70000. Tak zwany wolny śluz obecny w soku

żołądkowym składa się w większości z podjednostek zdegradowanego śluzu /4, 5, 6, 83/.

Prostaglandyny pełnią ważną rolę w syntezie śluzu. Podanie naturalnych prostaglandyn i ich syntetycznych analogów silnie pobudza wydzielanie śluzu u zwierząt i u ludzi, zwłaszcza po podaniu doustnym /5, 6, 24, 82, 123/. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne hamują syntezę śluzu zarówno in vitro jak i in vivo /4, 5, 6, 81, 83, 123/. Najsilniejszym bodźcem pobudzającym wydzielanie śluzu jest zakwaszenie /5/.

Stymulacja cholinergiczna /6, 64/, jak też niektóre hormony przewodu pokarmowego /6, 95, 96/, bardzo wyraźnie pobudzały produkcję śluzu. Z właściwości fizycznych śluzu należy wymienić lepkość, elastyczność, spoiistość związaną z żelifikacją śluzu i przepuszczalność.

Warstwa przylegającego do powierzchni nabłonka śluzu zwalnia 3 - 4 krotnie szybkość dyfuzji jonów wodorowych /w porównaniu z wodą/ i stanowi warstwę nieprzepuszczalną dla pepsyny /4, 6, 6, 134, 204/. Nie zapobiega jednak całkowicie dyfuzji jonów wodorowych i ich uszkadzającemu działaniu na komórki błony śluzowej /4, 134, 204/. Z pewnością warstwa żelu śluzowego może zapewnić strefę niskiej turbulencji w której jony wodorowe dyfundując w kierunku nabłonka mieszają się z jonami wodorowęglanowymi i ulegają przez to ostatnie zobojętnieniu /5, 6, 83/. Produkcja śluzu i wodorowęglanów zdają się być ze sobą ściśle związane i wzajemnie zależne, stanowiąc razem wystarczającą barierę będącą pierwszą linią obrony śluzówki żołądkowo-dwunastniczej przed "agresją" kwasu solnego /5, 6, 49, 83, 123/.



W warstwie śluzu stwierdza się obecność gradientu pH pomiędzy światłem żołądka a powierzchnią śluzówki /6, 8, 49, 123, 159, 160, 188, 189, 204/. Istnienie takiego gradientu pH postulował już dawniej Heatley /73/, a ostatnio zostało wykazane przy użyciu antymonowych i szklanych mikroelektrod w żołądku i w dwunastnicy /8, 123, 159, 160, 188, 189, 204/. Gradient ten obserwowano zarówno in vitro u żab /189/ jak in vivo u szczurów /159, 160/, a ostatnio także jego istnienie wykazano u człowieka /8/. W żołądku szczura pH przy powierzchni śluzówki wynosiło 6.68, podczas gdy w świetle żołądka 1.87 /159, 160/. W dwunastnicy, w jej świetle pH wynosiło 2.0, a przy powierzchni wynosiło 7.0 /4, 49, 90/.

Istnieje jednak limit zdolności śluzówki do utrzymania tego gradientu pH. Ross i wsp. stwierdzili, że wartości pH w świetle żołądka mniejsze niż 1.5 niszczą barierę wodorowęglanowo-śluzówkową w ciągu kilku minut i eliminują gradient pH /159/. Aspiryna redukowałą gradient pH, a prostaglandyny zwiększały grubość warstwy śluzu i gradient pH i zapobiegały działaniu aspiryny /90, 123, 160/. Flemström<sup>11</sup> i wsp. stwierdzili istnienie ścisłej korelacji pomiędzy maksymalną wartością pH przy powierzchni śluzówki, grubością warstwy śluzu a wydzielaniem wodorowęglanów w doświadczeniach z podawaniem prostaglandyn lub aspiryny /47, 49/.

Istnienie bariery wodorowęglanowo-śluzowej wydaje się być nie tylko ważne w ochronie nieuszkodzonego nabłonka śluzówki, ale co jeszcze ważniejsze stanowi zabezpieczenie

uszkodzonego nabłonka i umożliwienie procesów reperacji /49, 186, 188/. Podobnie w dwunastnicy wydzielanie alkaliczne odgrywa pewną rolę w powierzchniowej neutralizacji, ale ponadto może służyć, wraz z alkaliczną wydzieliną trzustkowo-żółciową, w zobojętnianiu kwasu w świetle przewodu pokarmowego /41/.

Pomimo wielkiego wysiłku badawczego etiologia ostrych i przewlekłych uszkodzeń trawiennych śluzówki górnej części przewodu pokarmowego, a szczególnie żołądka i opuszki dwunastnicy pozostaje niejasne. Wydzielane przez żołądek kwas solny i pepsyna uważane są za podstawowe czynniki "agresji", wywołując uszkodzenia tej śluzówki. Jest ona też narażona na działanie soli żółciowych i urazy wywoływane różnymi pokarmami, używkami i lekami.

Przez wiele lat badania były skoncentrowane na nieprawidłowościach czynnika agresji tzn. w wydzielaniu kwasu solnego. Obecnie istnieje wiele leków skutecznie hamujących wydzielanie kwasu, sprawdzających się w praktyce klinicznej /96/. Jednakże wielu pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy i większość z chorobą wrzodową żołądka ma wydzielanie żołądkowe nie odbiegające od normalnego /49/. Prawdopodobnie więc, nie tyle sam kwas /którego obecność jest wprawdzie niezbędna do powstania owrzodzenia/ ile raczej inne czynniki, zwłaszcza upośledzenie mechanizmów ochronnych odgrywają pierwotną rolę w patogenezie tego schorzenia. Te właśnie mechanizmy ochronne stały się przedmiotem zainteresowania wielu badaczy i ośrodków gastroenterologicznych.

Powell podzielił mechanizmy protekcyjne śluzówki na zewnętrzne i wewnętrzne /138/. Zewnętrzne mechanizmy protekcyjne można podzielić na preepitelialne i postepitelialne. Do pierwszych zaliczył wydzielanie śluzu i wodorowęglanów oraz tworzenie przez nie bariery śluzówkowo-wodorowęglanowej, do drugich przepływ śluzówkowy krwi i stan tkankowej równowagi kwasowo-zasadowej, czynniki warunkujące aktywne wydzielanie wodorowęglanów i wewnątrzkomórkową neutralizację jonów wodorowych.

Ostre stany zapalne i uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego związane z zażywaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych są dobrze poznane. Piper i wsp. wykazali, że stosowane długotrwale mogą powodować wystąpienie szczególnego typu chronicznego wrzodu trawiennego /137/. Wykazane przez te leki hamowanie biosyntezy prostaglandyn w śluzówce zwierząt i ludzi, zmniejszenie wydzielania wodorowęglanów i śluzu i redukcja gradientu pH w warstwie przylegającego śluzu, wydają się nie być bez związku z tymi uszkodzeniami /49/.

Kollberg i wsp. wykazali, że protekcyjne działanie prostaglandyn w żołądku jest znoszone przez podanie acelazolamidu, inhibitora anhidrazy węglanowej /93/. Acetazolamid także osłabiał zdolności protekcyjne śluzówki przy podawaniu egzogenego kwasu solnego /200/. Jak to zostało wykazane przez Flemstroma i Garnera, Petersona i wsp. /39, 56, 60, 135, 180/ anhidraza węglanowa odgrywa ważną rolę w wydzielaniu alkalicznym, które bardziej niż kwaśne jest wrażliwe na działanie acetazolamidu /44/. Stiel i wsp. wyka-

zali niedobór dwóch swoistych enzymów.  $\text{HCO}_3^-$ -ATP-azy i anhidrazy węglanowej w śluzówce dwunastnicy podaniem cysteaminy /181, 182/.

Lokalne prostaglandyny odgrywają rolę w regulacji wydzielania alkalicznego głównie w dwunastnicy podczas gdy wydzielanie alkaliczne w żołądku ma się znajdować pod kontrolą nerwową /49/. Przypuszczenia te znajdują potwierdzenie w moich badaniach. Blokując biosyntezę prostaglandyn indometacyną obserwowałem zahamowanie wydzielania alkalicznego w dwunastnicy. Prostaglandyny pośredniczą też w wydzielniczej odpowiedzi alkalicznej na zakwaszenie i efektywnie temu można zapobiec inhibitorami biosyntezy prostaglandyn, prawdopodobnie hormonalny mechanizm wydzielania wodorowęglanów.

Opuszka dwunastnicy jest tym odcinkiem przewodu pokarmowego gdzie wydzielanie alkaliczne osiąga najwyższe wartości i jest najbardziej wrażliwe na stymulację i namowienia. Ten fakt jest tym bardziej interesujący, że opuszka dwunastnicy jest miejscem najczęstszej lokalizacji wrzodów i uszkodzeń trawiennych /132/. Wydaje się prawdopodobnym, że wiąże się to z defektem biosyntezy prostaglandyn i przez to upośledzeniem wydzielania alkalicznego w dwunastnicy. Przypuszczenie to potwierdza wiele obserwacji uczynionych przez szereg badaczy.

Wilson i wsp. postulowali rolę niedoboru lokalnych prostaglandyn w chorobie wrzodowej dwunastnicy /204/. Rachmilewitz i wsp. /140/ wykazali zmniejszoną w porównaniu ze zdrowymi ludźmi produkcję prostaglandyn u pacjentów z cho-

robą wrzodową dwunastnicy. a Ahlquist i wsp. stwierdzili, że wzrost uwalniania prostaglandyn po zakwaszeniu obserwowany u zdrowych ludzi, jest u tych chorych upośledzony /3/.

Ostatnio Isenberg i wsp. /80/ wykazali, że zakwaszenie śluzówki stymuluje wydzielanie wodorowęglanów także w proksymalnej dwunastnicy u człowieka. Wilhelmi i wsp. /203/ obserwowali u chorych z wrzodem trawiennym dwunastnicy zmniejszoną zdolność do neutralizacji kwasu przez dwunastnicę. Również Wormsley /206/ sugerował, że u chorych z chorobą wrzodową dwunastnicy, lecz nie żołądka, występują zaburzenia neutralizacji kwasu. O upośledzonej zdolności zubożniania kwasu przez opuszkę dwunastnicy pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy donosili również Archambault i wsp. /7/ i McCloy i wsp. /122/.

Na podstawie niniejszych badań, jak też i wcześniejszych obserwacji wydaje się, że można przyjąć iż przynajmniej w dwunastnicy wydzielanie alkaliczne istotną rolę odgrywa w zachowaniu równowagi pomiędzy czynnikami "agresji" i mechanizmami obronnymi śluzówki i że jego upośledzenie może prowadzić do występowania uszkodzeń śluzówki. Wydaje się również, że endogenne prostaglandyny są mediatorem wydzielniczej odpowiedzi alkalicznej na naturalne bodźce, a protekcyjne działanie, egzogenne prostaglandyny przynajmniej w części zawdzięczają stymulacji wydzielania wodorowęglanów.

## VI. WNIOSKI

1. Śluzówka żołądkowo-dwunastnicza jest zdolna do wydzielania wodorowęglanów na stałym poziomie, przy czym wydzielanie alkaliczne w dwunastnicy, szczególnie w jej części proksymalnej przekracza kilkakrotnie takie wydzielanie w żołądku.
2. Egzogenne prostaglandyny szczególnie serii E wykazują silne działanie pobudzające wydzielanie alkaliczne.
3. Protekcyjne działanie prostaglandyn może być przynajmniej po części spowodowane stymulacją wydzielania wodorowęglanów.
4. Endogenne prostaglandyny, zwłaszcza serii E, biorą udział w regulacji wydzielania alkalicznego, głównie w dwunastnicy.
5. Uszkodzające działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może być spowodowane hamowaniem wydzielania wodorowęglanów.
6. Zakwaszenie śluzówki żołądkowo-dwunastniczej powoduje uwalnianie endogennych prostaglandyn i w następstwie tego pobudzenie wydzielania alkalicznego.
7. W dwunastnicy istnieje niezależny od prostaglandyny mechanizm stymulacji wydzielania alkalicznego, prawdopodobnie kontrolowany przez hormony przewodu pokarmowego.
8. Upośledzenie wydzielania alkalicznego, być może spowodowane niedoborem lokalnych prostaglandyn, może odgrywać rolę w patogenezie choroby wrzodowej i ostrych uszkodzeń śluzówki, zwłaszcza po zastosowaniu niesterydowych środków przeciwzapalnych.

## VII. STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena i porównanie wielkości wydzielania alkalicznego w różnych częściach przewodu pokarmowego w warunkach spoczynkowych i po stymulacji egzogennymi prostaglandynami. Ponadto badania miały na celu określenie wpływu naturalnych czynników jak pokarm, kwas solny, sole żółciowe na to wydzielanie i roli w jego regulacji endogennych prostaglandyn.

Praca była wykonana na jednolitym modelu fizjologicznym, psach z woreczkami żołądkowymi, Heidenhaina i odźwiernikowym i pętlami z bliższej i dalszej części dwunastnicy. Dodatkowa grupa psów miała wytworzone pętle jelitowe z bliższej i środkowej części jelita czczego i z jelita biodrowego. Wszystkie psy zaopatrzone były w przetoki żołądkowe.

W niniejszej pracy wykazano, że egzogenne prostaglandyny silnie pobudzają wydzielanie alkaliczne szczególnie po podaniu naśluzówkowym. Prostaglandyny serii E silniej niż serii F, a syntetyczne metylowane analogi prostaglandyn silniej niż ich macierzyste naturalne prostaglandyny działały na wydzielanie alkaliczne. Indometacyna, inhibitor biosyntezy prostaglandyn, znacznie hamowała wydzielanie alkaliczne i uwalnianie endogennych prostaglandyn w dwunastnicy. Lokalne zakwaszenie różnymi fizjologicznymi stężeniami kwasu solnego pobudzało wydzielanie alkaliczne w żołądku i w dwunastnicy oraz zwiększało wyrzut endogennych prostaglandyn w dwunastnicy. Oba te efekty można było zablokować indome-

tacyną. Kwas arachidonowy, substrat dla biosyntezy prostaglandyn pobudzał wydzielanie alkaliczne w żołądku i dwunastnicy. Indometacyna hamowała wzrost wydzielania i uwalniania lokalnych prostaglandyn po zastosowaniu kwasu arachidonowego. Karmienie i podawanie kwasu do głównego żołądka powodowało wzrost wydzielania alkalicznego głównie z proksymalnej części dwunastnicy prawdopodobnie przy udziale nie prostaglandynowych mechanizmów. Wzrost wyrzutu wodorowęglanów obserwowany po podaniu taurocholany sodu mógł być spowodowany przez zwiększenie przepuszczalności śluzówkowej i nie był blokowany przez indometacynę.

W świetle wyników moich badań i rezultatów innych autorów należy przypuszczać, że wydzielanie alkaliczne odgrywa ważną rolę w śluzówkowych mechanizmach obronnych i że proces ten jest regulowany przez endogenne prostaglandyny.



VIII. PISMIENNICTWO

1. Adler, R.S., Gallagher, G.T., Szabo, S. - Duodenal neutralization decreased by ulcerogens cysteamine and propriontrile. Fed. Proc., 40, 511, 1981.
2. Ahlquist, D.A., Duenes, J.A., Madson, Romero, J.C., Dozois, R.R., Malagdelada, J.R. - Prostaglandin generation from gastroduodenal mucosa: regional and species differences. Prostaglandins, 24:1, 115-125, 1982.
3. Ahlquist, Dozois, R.R., Zinsmeister, A.R., Malagdelada, J.R. - Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and in duodenal ulcer disease. Gastroenterology, 85, 522-528, 1983.
4. Allen, A. - The structure of gastrointestinal mucus glycoproteins and the viscous and gel-forming properties of mucus. Br. Med. Bull. 34, 28-33, 1978.
5. Allen, A. - Structure and function of gastrointestinal mucus. W: Physiology of gastrointestinal tract. Wyd. Johnson, L.R. Raven Press, New York, 617-639, 1981.
6. Allen, A., Garner, A. - Mucus and bicarbonate secretion in stomach and their possible role in mucosal protection. Gut, 21, 249-262, 1980.
7. Archambault, A.P., Rovelstad, R.A., Carlson, H.C. - In situ pH of duodenal bulb contents in normal and duodenal ulcer patients. Gastroenterology, 52, 940-947, 1967.
8. Bahari, H.M.M., Rossi, N., Turnberg, L.A. - Demonstration of a pH gradient across the mucus layer on the surface of

- human gastric mucosa in vitro. *Gut*, 23, 513-516, 1982.
9. Bennet, A., Stamford, I.F., Stockley - Estimation and characterization of prostaglandins in the human gastrointestinal tract. *Br. J. Pharmacol.*, 61, 597-586, 1977.
  10. Bergstrom, S. - Prostaglandins kemi. *Nord. Med.*, 42: 1465, 1949.
  11. Bergstrom, S., Danielsson, H., Klenberg, D., Samuelsson, B. - The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins. *J. Biol. Chem.*, 239, 4000-4009, 1964.
  12. Bergstrom, S., Danielsson, H., Samuelsson B. - The enzymatic formation of prostaglandin E<sub>2</sub> from arachidonic acid. *Prostaglandins and related factors 32. Biochim Biophys. Acta* 90, 207-210, 1964.
  13. Bolton, J.P., Cohen, M.M. - Stimulation of non-parietal cell secretion in canine Heidenhain pouches by 16,16-Dimethyl Prostaglandin E<sub>2</sub>. *Digestion*, 17, 291-299, 1978.
  14. Briden, S., Flemström, G., Kivilaakso, E. - Cysteamine and propionitrile inhibit the rise of duodenal mucosal alkaline secretion in response to luminal acid in rats. *Gastroenterology*, 88, 295-302, 1985.
  15. Case, R.M., Garner, A., Uddin, K.K. - Simultaneous determination of duodenal and pancreatic bicarbonate transport: differential effects of secretin and prostaglandin E<sub>2</sub> in cat in vivo. *J. Physiol.*, 340, 36-37P, 1983.
  16. Chaudhury, T.K., Jacobson, E.D. - Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. *Gastroenterology*, 74: 59-63, 1978.

17. Chaudhury, T.K., Robert, A. - Prevention by mild irritants of gastric necrosis produced in rats by sodium taurocholate. *Dig. Dis. Sci.* /25/: 11, 830-837, 1980.
18. Cheung, L.Y., Newton, W.T. - Cyclic guanosine monophosphate response to acetylcholine stimulation of gastric alkaline secretion. *Surgery* 86 /1/: 156-162, 1972.
19. Cummins, G.M., Grossman, M.I., Ivy, A.C. - An experimental study of the acid factor in ulceration of the gastrointestinal tract in dogs. *Gastroenterology*, 10, 714-726, 1948.
20. Dajani, E.Z., Callison D.A., Bertermann, R.E. - Effects of E prostaglandins on canine gastric potential difference. *Am. J. Dig. Dis.*, 23 /5/: 385-480, 1978.
21. Davenport, H.W. - Fluid produced by gastric mucosa damage by acetic and acetylsalicylic acid. *Gastroenterology*. 50, 487-499, 1966.
22. Davenport, H.W. - Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *New England J. Med.*, 276, 1307-1312, 1967.
23. Dayton, M.T., Kauffman, G.L., Sclegel, J.F. - Gastric bicarbonate appearance with ethanol ingestion: Mechanism and significance. *Dig. Dis. Sci.*, 28, 449-455, 1983.
24. Domschke, W., Domschke, S., Hornig, D., Demling, L. - Prostaglandin stimulated gastric mucus secretion in man. *Acta Hepatogastroenterol.*, 25, 292-294, 1978.
25. Dorricott, N.J., Fiddian-Green, R.G., Silen, W. - Mechanisms of acid disposal in canine duodenum. *Am. J. Physiol.* 228, 269-275, 1975.

26. Fandriks, L., Delbro, D. - Neural stimulation of gastric bicarbonate secretion in the cat. An involvement of vagal axon-reflexes and substance P? *Acta Physiologica Scandinavica*, 118, 301-304, 1983.
27. Ferguson, W.W., Edmonds, A.W., Starling, J.R., Wangsteen S.L. - Protective effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on lysosomal enzyme release in serotonin - induced gastric ulceration. *Ann. Surg.*, 177: 648-654, 1973.
28. Farreire, S.H., Vame, J.R. - Prostaglandins: their disappearance from and release into circulation. *Nature*, 216: 868, 73, 1967.
29. Feldman, M., Barnett, C.C. - Gastric bicarbonate secretion in humans. Effects of pentagastrin, bethanechol, and 11,11,16-trimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>. *J. Clin. Invest.* 72, 295-303, 1983.
30. Feldman, M., Schiller, L.S. - Effect of bethanechol /urecholine/ on gastric acid and non-parietal secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 83, 262-266, 1982.
31. Flemström, G. - Active alkalization by amphibian gastric fundic mucosa in vitro. *Am. J. Physiol.*, 233, E<sub>1</sub>-E<sub>12</sub>, 1977.
32. Flemström, G. - Bicarbonate secretion by the duodenum. *Intestinal absorption and secretion*. Wyd. MTP Press Ltd E. Skadhauge i K. Heintze.
33. Flemström, G. - Effect of catecholamines, Ca<sup>++</sup> and gastrin on gastric HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion. *Acta Physiol. Scand. Special Suppl.* 81-90, 1978.
34. Flemström, G. - Gastric secretion of bicarbonate. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Wyd. L.R. Johnson, str. 603-616, Raven Press 1981.

35. Flemström, G. - Inhibition of gastric  $\text{HCO}_3^-$  secretion by Noradrenaline and adrenaline. *Acta Physiol. Scand.*, 102, 17A-19A, 1978.
36. Flemström, G. - Properties of isolated gastric antra and  $\text{SCN}^-$  inhibited fundic mucosa. *W: Gastrichydrogen ion transport. Wyd. Kaesbaker i wsp. str. 102-116, 1976*
37. Flemström, G. - Stimulation of  $\text{HCO}_3^-$  transport in isolated proximal bullfrog duodenum by prostaglandins. *Am. J. Physiol.*, 259: G198-GG203, 1980.
38. Flemström, G., Bergman, A., Briden, S. - Stimulation of mucosal bicarbonate secretion in rat duodenum in vivo by BW755C. *Acta Physiol. Scand.*, 121: 39-43, 1984.
39. Flemström, G., Garner, A. - Gastroduodenal  $\text{HCO}_3^-$  transport: characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. *Am. J. Physiol.*, 242: G183-G193, 1982.
40. Flemström, G., Garner, A. - Duodenal epithelial bicarbonate transport. *W: Intestinal secretion. Wyd. L.A. Turnberg, SKF, London 1983, 13-20.*
41. Flemström, G., Garner, A. - Some characteristics of duodenal epithelium. *W: Mucus and mucosa, 94-104, Wyd. Pitman, London, 1984.*
42. Flemström, G., Garner, A. - Stimulation of gastric acid and bicarbonate secretions by calcium in guinea pig stomach and amphibian isolated mucosa. *Acta Physiol. Scand.*, 110: 419-426, 1980.
43. Flemström, G., Garner, A. - Stimulation of  $\text{HCO}_3^-$  transport by gastric inhibitory peptide /GIP/ in proximal duodenum of the bullfrog. *Acta Physiol. Scand.*, 109: 231-232, 1980.

44. Flemström, G., Garner, A., Nylander, O., Hurst, B.C., Heylings, J.R. - surface epithelial  $\text{HCO}_3^-$  transport by mammalian duodenum in vivo. *Am. J. Physiol.*, 243, G348-G358, 1982.
45. Flemström, G., Heylings, J.R., Garner, A. - Gastric and duodenal  $\text{HCO}_3^-$  transport in vitro: effects of hormones and local transmitters. *Am. J. Physiol.* 242. G100-G110, 1982.
46. Flemström, G., Kivilaakso, Garner, A. - Bicarbonate secretion by duodenal surface epithelium and its protective role. *Physiologist*, 26, /4/, 45, 2, 1983.
47. Flemström, G., Kivilaakso, E. - Demonstration of a pH Gradient at the luminal surface of Rat duodenum in vivo and its dependence on mucosal alkaline secretion. *Gastroenterology.*, 84, 787-94, 1985.
48. Flemström, G., Sachs, G. - Ion transport by amphibian antrum in vitro I. General characteristics. *Am. J. Physiol.*, 228/4/, 1188-1198, 1975.
49. Flemström, G., Tumbery, L.A. - Gastroduodenal defence mechanisms. *Clin. Gastroenterol.* 13/2/, 327 - 354, 1984.
50. Flemström, G., Wetterborg, M., Jedstedt, G. - Beta-endorphin stimulates  $\text{HCO}_3^-$  secretion by duodenal surface epithelium. *Acta Physiol. Scand.*, /w druku/.
51. Florey, H.W., Jennings, M.A., Jennings, D.A., Castro O'Conner, R. - The reaction of intestine of the pig to gastric juice. *J. Pathol. Bacteriol.* 49, 105-123, 1939.
52. Florey, H.W., Wright, R.D., Jennings, M.A. - The secretion of the intestine. *Physiol. Rev.* 21: 36-69. 1941.

53. Gannon, B., Browning, J., O'Brien - The microvascular architecture of the glandular mucosa of rat stomach. *J. Anatom.*, 135, 4, 667-683, 1982.
54. Gannon, B., Browning, J., O'Brien P. - Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of human stomach. *Gastroenterology* 86: 866-75, 1984.
55. Gardham, J.R., Hobsley, M. - The electrolytes of alkaline human gastric juice. *Clin. Sci.*, 39, 77-87, 1970.
56. Garner, A. - Effects of acetylsalicylates on alkalization acid secretion, and electrogenic properties in isolated gastric mucosa. *Acta Physiol. Scand.* 99, 289-291, 1977.
57. Garner, A., Flemström, G. - Gastric  $\text{HCO}_3^-$  secretion in the guinea pig. *Am. J. Physiol.* 234, E535-E545, 1978.
58. Garner, A., Flemström, G. - Local alkaline secretion. *W: Gut hormones*. Wyd. Bloom, J.M. Polak. str. 186-191, Churchill Livingstone: Edinburgh, 1981.
59. Garner, A., Flemström, G., Allen, A. - Gastroduodenal alkaline and mucus secretion. *Scand J. Gastroenterol.* 18, suppl. 87, 25-42, 1983.
60. Garner, A., Flemström, G., Allen, A., Heylings, J.R., McQueen, S. - Gastric mucosal protective mechanisms: Roles of epithelial bicarbonate and mucus secretions. *Scand. J. Gastroenterol.*, 19, suppl. 101, 79-86, 1984.
61. Garner, A., Flemström, G., Heylings, J.R. - Effects of Antiinflammatory agents and prostaglandins on acid and bicarbonate secretions in the amphibian-isolated gastric mucosa. *Gastroenterology* 77: 451-457, 1979.
62. Garner, A., Heylings, J.R. - Stimulation of alkaline secretion in amphibian-isolated gastric mucosa by 16,16-

- dimethyl PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub> Gastroenterology, 76: 497-503, 1979.
63. Garner, A., Peters, T.J., Wilkes, J. - Demonstration of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - activated Mg<sup>2+</sup> - dependent ATPase activity in rat duodenal microvillus membranes. J. Physiol., 342, 13-14P, 1983.
64. Glas, G.B.J., Boyd, L.J. - The influence of vagotropic and symathicotropic stimuli on the secretion of gastric mucus and its fractions in man. Am. J. Dig. Dis., 17, 355-361, 1950.
65. Goldblatt, M.W. - A depressor substance in seminal fluid. J.Soc. Chem. Indust., 52: 1056-1057, 1933.
66. Grossman, M.I. - The secretion of the pyloric glands of the dog. Abstracts of the 21 st International Congress of Physiological Sciences, Buenos Aires, 226-228, 1959.
67. Gryglewski, R. - Prostaglandyny. W: Farmakologia. Wyd. Dynysz i wsp., PZWL Warszawa, 1982.
68. Gryglewski, R., Panczenko, B., Korbut, R., Grodzińska, L., Ocetkiewicz, A. - Corticosteroids inhibits prostaglandin release from perfused mesenteric blood vessels of rabbit and from perfused lungs of sensitized guinea pigs. Prostaglandins, 10: 343-355, 1975.
69. Hamberg, M., Samuelsson, B. - Detection and isolation of endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. Proc. Nat. Acad. Sci. US. 70: 889-903, 1973.
70. Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B. - Prostaglandins and endoperoxides. A new concept concerning the mode of



- action and release of prostaglandins. Proc. Nat. Sci. US. 71: 3824-8, 1974.
71. Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B. - Thromboxanes A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc. Nat. Sci. US. 72: 2994-8, 1975.
72. Harmon, J.W., Woods, M., Gurll, N.J. - Different mechanisms of hydrogen ion removal in stomach and duodenum. Am. J. Physiol. 4/6/: E692-E698, 1978.
73. Heatley, N.G. - Mucous substance as barrier to diffusion Gastroenterology, 37, 313-317, 1959.
74. Hemorejos, A., Garberoglio, C., Altali, Moose, A.P. - Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on pancreatic exocrine and endocrine secretion. Surg. Gastroenterol. 2, 139-144, 1983.
75. Heylings, J.R., Garner, A., Flemström, G. - Regulation of gastroduodenal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport by luminal acid in the frog in vitro. Am. J. Physiol., 246: G235-G242, 1984.
76. Himel, H.S., Werher, H.W., Chapman, M.L. - Acid absorption in the canine duodenum. Ann. Surg., 185, 481-487, 1977.
77. Hollander, F. - Gastric secretion of electrolytes., Fed. Proc., 11, 706-714, 1952.
78. Hollander, F - The two-component mucous barrier. Arch. Int. Med., 93: 107, 1954.
79. Isenberg, J.I., Flemström, G., Johansson, C. - Mucosal bicarbonate secretion is significantly greater in the proximal versus distal duodenum in the vivo rat. W:

Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Wyd. Allan i wsp. str 175-180, Raven Press, New York 1983.

80. Isenberg, J.I., Hogan, D.L., Koss, M.A. - Bicarbonate secretion by human proximal duodenum. Gastroenterology, /w druku/.
81. Johansson, C., Aly, A., Nilsson, E., Flemstrom, G. - Stimulation of gastric bicarbonate secretion by E<sub>2</sub> prostaglandins in man. Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research, Vol 12, Wyd. B. Samuelsson i wsp. str 395-401, Raven Press, New York, 1983.
82. Johansson, C., Kollberg, B. - Stimulation of gastric by intragastrically administered E<sub>2</sub> prostaglandins of human gastric mucus output. Eur. J. Clin. Inv., 9, 229-232, 1979.
83. Kauffman, G.R. - Gastric mucus and bicarbonate secretion in relation to mucosal protection. J. Clin. Gastroenterol. 3 /suppl 2/: 45-50, 1981.
84. Kauffman, G.R., Reeve, J.J., Grossman, M.I. - Gastric bicarbonate secretion: effect of topical and intravenous 16,16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>. Am. J. Physiol. 239: G44-G48, 1980.
85. Kirkegaard, Lunderg, J.M., Poulsen, S.S., Skov Olsen, P., Fahrenkrug, J., Hokfelt, T., Christiansen, J. - Vasoactive Intestinal Polypeptidergic nerves and Brunner's gland secretion in the rat. Gastroenterology, 1981:81:872-8, 1981..

86. Kirkegaard, P., Poulsen, S.S., Halse, C., Loud, F.B., Skov Olsen, P., Christiansen, J. - The effect of cysteamine on the Brunner secretion in the rat. *Scand. J. Gastroent.*, 1, 16, 93-96, 1981.
87. Kivilaakso, E. - High plasma  $\text{HCO}_3^-$  protects gastric mucosa against acute ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 81, 872-878, 1981.
88. Kivilaakso, E. - Contribution of ambient  $\text{HCO}_3^-$  to mucosal protection and intracellular pH in isolated amphibian gastric mucosa. *Gastroenterology*, 85: 1284-9, 1983.
89. Kivilaakso, E., Barzilai, A., Schiessel, R. - Ulceration of isolated amphibian gastric mucosa. *Gastroenterology*, 77, 31-37, 1979.
90. Kivilaakso, E., Flemstrom, G. - Surface pH gradient in gastroduodenal mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* /W duku/.
91. Kivilaakso, E., Fromm, D., Silen, W. - Effect of acid secretory state on intramural pH of rabbit gastric mucosa. *Gastroenterology*, 75, 641-648, 1978.
92. Kivilaakso, E., Silen, W. - Pathogenesis of experimental gastric-mucosal injury. *New. Eng. J. Med.* 301, 364-369, 1979.
93. Kollberg, B., Aly, A., Johansson, C. - Protection of the rat gastric mucosa by prostaglandin  $\text{E}_2$ : Possible relation to stimulation of the alkaline secretion. *Acta Physiol. Scand.*, 113: 189-192, 1981.
94. Kollberg, B., Johansson, C., Slezak, P. - Duodenal ulcer healing with prostaglandin  $\text{E}_2$ . *Gastroenterology*, 80, 1915, 1981.

95. Konturek, S.J. - Gastric cytoprotection. Mt Sinai J. Med., 49: 359-369, 1982.
96. Konturek, S.J. - Pharmacological control of gastric acid secretion in peptic ulcer. Mt Sinai J. Med., 50: 457-467. 1983.
97. Konturek, S.J. - Role of prostaglandins in gastric cytoprotection w: Magen und Magenkrankheiten str. 175-184, wyd. w. Domschke i K.G. Wormsley. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1981.
98. Konturek, S.J., Bielański, W., Tasler, J., Bilski, J., Jansen, J., A.de Jong, Lamers, C. - Release of secretin CCK and PP by regional perfusion of intestine with HCl and oleate., Gastroenterology, 1140: 86, 1984.
99. Konturek, S.J., Bilski, J., Tasler, J., Kania, J. - Characteristics of alkaline secretion from fundic, antral and duodenal mucosa of conscious dogs. W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Wyd. A. Allen i wsp. New York: Raven Press, 1983, str 135-140.
100. Konturek, S.J., Bilski, J., Tasler, J., Łaskiewicz, J. - Gastroduodenal alkaline response to acid and taurocholate in conscious dogs. Am. J. Physiol., 247 /10/, G149-G154, 1984.
101. Konturek, S.J., Bilski, J., Tasler, J., Łaskiewicz, J. - Gut hormones in the stimulation of gastroduodenal alkaline secretion in conscious dogs. Am. J. Physiol. /w druku/.
102. Konturek, S.J., Brzozowski, T., Piastucki, I., Radecki, T., Dembiński, A., Dembińska-Kieć, A. - Role of locally ge-

- nerated prostaglandins in adaptive gastric cytoprotection. *Dig. Dis. Sci.*, 27: 967-971, 1982.
103. Konturek, S.J., Cieszkowski, M., Kwiecień, N., Konturek, J., Tasler, J., Bilski, J. - Effects of omeprazole a substituted benzimidazole, on gastrointestinal secretions, serum gastrin and gastric mucosal blood flow in dogs. *Gastroenterology*, 86, 71-77, 1984.
104. Konturek, S.J., Mikoś, E., Pawlik, W., Waluś, K. - Direct inhibition of gastric secretion and mucosal blood flow by arachidonic acid. *J. Physiol.*, 268, 15-28, 1979.
105. Konturek, S.J., Piastucki, I., Brzozowski, T., Radecki, T., Dembińska-Kieć, A., Żmuda, A., Gryglewski, R. - Role of prostaglandins in the formation of aspirin-induced gastric ulcers. *Gastroenterology*, 80: 4-9, 1982.
106. Konturek, S.J., Radecki, T., Brzozowski, T., Piastucki, I., Dembiński, A., Dembińska-Kieć, A., Żmuda, A., Gryglewski, R., Gregory, H. - Gastric cytoprotection by epidermal growth factor: role of endogenous prostaglandins and DNA synthesis. *Gastroenterology*, 81: 438-443, 1981.
107. Konturek, S.J., Radecki, T., Brzozowski, T., Piastucki, I., Dembińska-Kieć, A., Żmuda, A. - Gastric cytoprotection by prostaglandins, ranitidine, and probanthine in rats. Role of endogenous prostaglandins. *Scand. J. Gastroenterol.* 16: 7-12, 1981.
108. Konturek, S.J., Radecki, T., Brzozowski, T., Piastucki, I., Żmuda, A., Dembińska-Kieć, A. - Aspirin induced gastric ulcers in cats. Prevention by prostacyclin. *Dig. Dis. Sci.*, 26: 1003-1012, 1981.

109. Konturek, S.J., Robert, A. - Cytoprotection of canine gastric mucosa by prostacyclin: possible mediation by increased mucosal blood flow. *Digestion*, 25: 155-163, 1982.
110. Konturek, S.J., Robert, A., Hanchar, A.J., Nezamis, J.E. - Comparison of prostacyclin and prostaglandin E<sub>2</sub> on gastric secretion, gastrin release, and mucosal blood flow in dogs. *Dig. Dis. Sci.*, 25: 673-679, 1980.
111. Konturek, S.J., Tasler, J., Bilski, J., Kamińska, A., Laskiewicz, J. - Role of prostaglandins in alkaline secretion from the gastroduodenal mucosa exposed to acid taurocholate. *Scand. J. Gastroenterol.*, 19 /suppl 92/ 69-74, 1984.
112. Konturek, S.J., Tasler, J., Bilski, J., Kania, J. - Prostaglandins and alkaline secretion from oxyntic, antral and duodenal mucosa of the dog. *Am. J. Physiol.*, 245 /8/, G-539-G546, 1983.
113. Konturek, S.J., Tasler, J., Cieszkowski, M., Jaworek, J., Bilski, J. - Comparison of neurotensin /NT/, and fat in the stimulation of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion from the intestinal mucosa and the pancreas in dogs. *Gastroenterology*, 1214: 84, 1983.
114. Kristensen, M. - Titration curves for gastric secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, 10 /suppl 32/, 1-149, 1975.
115. Kuo, Y., Shanbour, L.L., Miller, T.A. - Effects of 16,16-dimethyl Prostaglandin E<sub>2</sub> on alkaline secretion in isolated canine gastric mucosa. *Dig. Dis. Sci.*, 28 /12/, 1121-1126, 1983.
116. Kurzrok, R., Lieb, C.C. - Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28: 268-72, 1930.

117. "Lonnerholm, G. - Carbonic anhydrase in the intestinal tract of the guinea pig. Acta Physiol. Scand. 99, 53-61, 1977
118. "Lonnerholm, G. - Carbonic anhydrase in the monkey stomach and intestine. Acta Physiol. Scand., 117, 273-279, 1983.
119. Main, I.H.M., Melarange, R. - Protection against topical damaging agents and stimulation of gastric non-parietal cell secretion of 16,16-dimethyl PGE<sub>2</sub>. W: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Wyd. Samuelsson i wsp. vol. 8 str. 1519-1520, Raven Press, New York, 1981.
120. Makhlof, G.M. - Electrolyte composition of gastric secretion. W: Physiology of gastrointestinal tract. Wyd. I.E.Johnson i wsp. str. 551-555, Raven Press, New York, 1981.
121. Martin, G.P., Marriot, C., Kellaway, I.W. - Direct effect of bile salts and phospholipids on physical properties of mucus. Gut, 19, 103-107, 1978.
122. McCloy, R.F., Greenberg, G.R., Baron, J.H. - Duodenal pH in health and duodenal ulcer disease: effect of a meal, Coca-Cola, smoking, and cimetidine. Gut, 25 /4/, 368-392, 1984.
123. McQueen, Huttin, D., Allen, A., Garner, A. - Gastric and duodenal surface mucus gel thickness in rat: effects of prostaglandins and damaging agents. Am. J. Physiol., 245, G388-393, 1983.
124. Miller, T.A. - Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: curent knowledge and proposed mechanisms. Am. J. Physiol., 245, G601-G623, 1983.

125. Miller, T.A., Henagan, J.M., Watkins, A., Loy, T.M. - Prostaglandin-induced bicarbonate secretion in the canine stomach: Characteristics and evidence for a cholinergic mechanism. *J. Surg. Res.*, 35, 105-112, 1983.
126. Miller, T.A., Kraemer, B.B., Henagan, J.M., Foucar, C.E. - Topical 16,16-dimethyl-prostaglandin E<sub>2</sub>: Effects on gastric morphology, hydrogen ion loss and bicarbonate secretion. *Dig. Dis. Sci.*, 28 /7/, 641-648, 1981.
127. Miller, T.A., Schmidt, K.L., Henagan, J.M., Kuo, Y.J., Shanbour, L.L. - Prevention of the inhibitory effects of aspirin on sodium transport in canine gastric mucosa by prostaglandins. *J. Surg. Res.*, 36, 315-326, 1984.
128. Moncada, S., Salmon, J.A., Vane, J.R., Whittle, B.J. - Formation of prostacyclin and its product 6-oxo-PGF<sub>1</sub> by the gastric mucose of several species. *J. Physiol.*, 275: 4P-5P, 1978.
129. Muller, P., Fischer, N., Kather, H., Simon, B. - Aspirin, gastric potential difference, and cytoprotective prostaglandins. *Lancet*, 1: 785, 1981.
130. Murphy, R.C., Hammarstrom, Samuelsson, B., - Leukotriene, C<sub>4</sub>: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. US* 76: 4275-9, 1979.
131. Nordgren, B. - The rate of secretion and electrolyte content of normal gastric juice. *Acta Physiol. Scand.*, 58 /suppl. 202/, 1963.
132. Oi, M., Ito, Y., Kamagui, F. - A possible dual control mechanism in the origin of peptic ulcer. A study of ulcer location as affected by mucosa and musculature. *Gastroenterology*, 57, 280, 1969.



133. Pawłow, J.P. - Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden J.F. Bergman Verlag, 1898.
134. Pfeiffer, C.J. - Experimental analysis of hydrogen ion diffusion in gastrointestinal mucus glycoprotein: its breakdown by pepsin. *Am. J. Physiol.*, 240, G176-G182, 1981.
135. Peters, T.J., Sharp, G., Stiel, D., Wilkes, J. - Biochemical basis of bicarbonate secretion by rat duodenal mucosa. W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. *Wyd. A. Allen i wsp. str. 181-187* Raven Press, New York, 1984.
136. Piasecki, C. - Blood supply to the human gastroduodenal mucosa with special reference to ulcer-bearing areas. *J. Anat.*, 118, 295-335, 1974.
137. Piper, D.W., McIntosh, J.H., Amotti, D.E. - Analgesic ingestion and chronic peptic ulcer. *Gastroenterology*, 80, 427-433, 1981.
138. Powell, D.W. - Physiological concepts of epithelial barriers. W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. *Wyd. A. Allen i wsp. Raven Press, str. 1-6, New York, 1984.*
139. Puurunen, J. - Inhibition of gastric acid secretion by intra-cerebroventricularly administered prostaglandin E<sub>2</sub> in anaesthetized rats. *Brit. J. Pharm.* 78, 131-135, 1983.
140. Rachmilewitz, D., Bransky, D., Skoson, P., Karmeli, F. - Possible role of endogenous prostanoids in the pathogenesis of peptic ulcer. W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. *Wyd. A. Allen i wsp. str. 329-335. Raven Press, New York, 1984.*

141. Rainsford, K.D., Fox, S.A., Osborne, D.J. - Comparative effects of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on the ultrastructural integrity and prostaglandin levels in the rat gastric mucosa: relationship to drug uptake. *Scand. J. Gastroenterol.*, 19 /suppl.101/, 55-68, 1984.
142. Rees, W.D., Botham, D., Turnberg, L.A. - A demonstration of bicarbonate production by the normal human stomach in vivo. *Dig. Dis. Sci.*, 27, 961-966, 1982.
143. Rees, W.D., Garner, A., Vivian, K.H., Turnberg, L.A. - Effect of sodium taurocholate on secretion by amphibian gastric mucosa in vitro. *Am. J. Physiol.*, 240, G245-G249, 1981.
144. Rees, W.D., Garner, A., Turnberg, L.A., Gibbons, L.G. - Studies of acid and alkaline secretion by rabbit gastric fundus in vitro: Effect of low concentrations of sodium taurocholate. *Gastroenterology*, 83, 435-40, 1982.
145. Rees, W.D., Gibbons, L.C., Turnberg, L.A. - Role of endogenous opiates in regulating  $\text{HCO}_3^-$  secretion by amphibian gastric and duodenal mucosa. *Gastroenterology*, 84, 1282, 1983.
146. Rees, W.D., Gibbons, L.C., Warhurst, G., Turnberg, L.A. - Studies of bicarbonate secretion by the normal human stomach in vivo-effect of aspirin, sodium taurocholate, and prostaglandin  $\text{E}_2$ . W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. *Wyd. A. Allen i wsp. str. 119-123*, New York, Raven Press, 1984.
147. Rees, W.D., Rhodes, J. - Bile reflux in gastro-oesophageal disease, *Clin. Gastroenterol.*, 6, 179-200, 1977.

148. Rees, W.D., Turnberg, L.A. - Biochemical aspects of gastric secretion. Clin. Gastroenterol., 10/39, 1981.
149. Rees, W.D., Turnberg, L., Warhurst, G., - Studies of bicarbonate secretion by the normal human stomach in vivo: effect of sodium taurocholate and aspirin. Gastroenterology, 82/5/, 1158, 1982.
150. Reichstein, B.J., Cohen, M.M. - Effect of acetazolamide on prostaglandin cytoprotection of the rat stomach. Surg. Forum 33, 171-172, 1982.
151. Robert, A. - An intestinal disease produced experimentally by a prostaglandin deficiency. Gastroenterology, 69: 1045-1047, 1975.
152. Robert, A. - Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. W: Advances in Prostaglandin and Thromboxane research. Wyd. B. Samuelsson i R. Paoletti. Raven Press, New York, str. 507-520, 1976.
153. Robert, A. - Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology, 71: 761-767, 1979.
154. Robert, A. - Prostaglandins and the gastrointestinal tract. W: Physiology of the gastrointestinal tract. Wyd. Johnson i wsp. str. 1407-1434, Raven Press, New York, 1981.
155. Robert, A. - The inhibitory effects of prostaglandins on gastric secretion: Their possible role in the treatment of gastric hypersecretion and peptic ulcer. W: Progress in Gastroenterology. Wyd. G.B.J. Glass; Grune and Stratton III, str. 777-801, 1977.

156. Robert, A., Hanchar, A.J., Nezamis, J.E., Lancaster, C. - Cytoprotection against acidified aspirin: comparison of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology*, 76, 1227, 1979.
157. Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Davis, J.P., Field, S.O., Hanchar, A. - Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 245: G113-G121, 1983.
158. Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Hanchar, A.J. - Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic HCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77, 430-443, 1979.
159. Ross, I.M., Bahari, H.M.M., Turnberg, L.A. - The pH gradient across mucus adherent to rat fundic mucosa in vivo and the effect of potential damaging agents. *Gastroenterology*, 81, 713-718, 1981.
160. Ross, I.M., Turnberg, L.A. - Studies of the "mucus-bicarbonate" on rat fundic mucosa - the effects of luminal pH and a stable prostaglandin analogue. *Gut*, 24, 1030-1033, 1983.
161. Ruppin, H., Person, B., Robert, A., Domschke, W. - Gastric cytoprotection in man by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 647-652, 1981.
162. Russel, T.R., Jones, R.S. - The effect of aspirin on duodenal secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 145, 967-969, 1974.
163. Rutten, M.J., Ito, S. - Morphology and electrophysiology of guinea pig gastric mucosal repair in vitro. *Am. J. Physiol.*, 244, G171-G182, 1983.

164. Rutten, M.J., Ito, S., Rattner, D., Silen, W., - Transport by cultured monolayers of gastric surface epithelial cells. *Physiologist.*, 26, A-116.
165. Schierbeck, N.P. - Ueber Kohlensaure im Ventrikel. *Skand. Archiv. Physiol.*, 3, 437-474, 1882.
166. Schiessel, R., Allison, J.G., Barzilai, A., Fleischer, L.A., Matthews, J.B., Merhav, A., Simson, J., Silen, W. - Failure of 16-16-dimethyl-prostaglandin E<sub>2</sub> to stimulate alkaline secretion in the isolated amphibian gastric mucosa. *Gastroenterology*, 78: 1513-1517, 1980.
167. Schiessel, R., Merhav, A., Matthews, J.B., Fleischer, L.A., Barzilai, A., Silen, W. - Role of nutrient HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in protection of amphibian gastric mucosa. *Am. J. Physiol.*, 239; G536-G542, 1980.
168. Schiessel, R., Starlinger, A., Kovats, E., Appel, W., Feil, W., Simon, A. - Alkaline secretion on rabbit duodenum in vivo: its dependence on acid base balance and mucosal blood flow. *W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. Wyd. Allen i wsp. str. 267-272, Raven Press, New York, 1983.*
169. Shea-Donohue, P.T., Nompleggi, D., Myers, L., Dubois, A. - A comparison of the effects of prostacyclin and 15 /S/, 15-Methyl analogs of PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub> on gastric parietal and nonparietal. *Dig. Dis. Sci.* /27/, 1, 17-22, 1982.
170. Shaffer, R.D., Winship, D.H. - Acid loss in human duodenum: mucosal contribution to neutralization. *Clin. Res.*, 20, 466, 1973.

171. Silen, W., Sciessel, R., Merhav, A. - Mechanisms of protection of amphibian gastric mucosa by nutrient bicarbonate. W: Hydrogen ion transport in epithelia. *Wyd. I. Sculz i Wsp. Elsevier/North-Holland Biomedical Press*, 373-378, 1980.
172. Simon, B., Kather, A. - PGI<sub>2</sub>-sensitive human adenylate cyclase in biopsy specimens of corpus, antral and duodenal mucosa. *Digestion*, 20, 111, 1980.
173. Simson, J.N.L., Merhav, A., Silen, W. - Alkaline secretion by amphibian duodenum. I. General characteristics. *Am. J. Physiol.*, 240, G401-G408, 1981.
174. Simson, J.N.L., Merhav, A., Silen, W. - Alkaline secretion by amphibian duodenum. II. Short-circuit current and Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> fluxes. *Am. J. Physiol.*, 240, G-472-G479, 1981.
175. Simson, J.N.L., Merhav, A., Silen, W. - Alkaline secretion by amphibian duodenum. III. Effects of DBcAMP, theophylline, and prostaglandins. *Am. J. Physiol.*, 241: G528-G536, 1981.
176. Smeaton, L.A., Hirst, B.H., Allen, A., Garner. - Gastric and duodenal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport in vivo: influence of prostaglandins. *Am. J. Physiol.*, 245:G751-G759, 1983.
177. Spenny, J.G., Shoemaker, R.L., Sachs, G. - Conductance properties of gastric fundic mucosa. *J. Memb. Biol.*, 19, 105-128, 1974.
178. Spenny, J.G., Flemstrom, G., Shoemaker, R.L., Sachs, G. - Quantitation of conductance pathways in antral gastric mucosa. *J. Gen. Physiol.*, 65, 645-662, 1975.

179. Starlinger, M., Jakesz, R., Matthews, J.B. - The relative importance of  $\text{HCO}_3^-$  and blood flow in protection of rat gastric mucosa during shock. *Gastroenterology*, 81, 732-735, 1981.
180. Stiel, D., Murray, D.J., Peters, T.J. - Activities and subcellular localizations of enzymes implicated in gastroduodenal bicarbonate secretion. *Am. J. Physiol.*, 247: G133-G139, 1984.
181. Stiel, D., Murray, D.J., Peters, T.J. - Mucosal enzyme activities, with special reference to enzymes implicated in bicarbonate secretion, in the duodenum of rats with cysteamine-induced ulcers. *Cli. Sci.* 64, 341-347, 1983.
182. Stiel, D., Peters, T.J. - Enzymic alterations in duodenal mucosa of rats with cysteamine - induced peptic ulceration. *Cli. Sci.*, 61, 15P-16P, 1981.
183. Sugai, N., Ito, S. - Carbonic anhydrase, ultrastructural localization in the mouse gastric mucosa and improvements in the technique. *J. Histochem. Cytochem.*, 6, 511-525, 1980.
184. Suzuki, S., Ozaki, N. -  $\text{Mg}^{2+}$  -  $\text{HCO}_3^-$ -ATPase and carbonic anhydrase in rat intestinal mucosa. *Experientia*, 39, 872-873, 1983.
185. Suzuki, S., Ozaki, N., Yoshida, J., Takamura, S., Takeuchi, Y., Kudo, S. - Brush border  $\text{Mg}^{2+}$ - $\text{HCO}_3^-$ -ATPase, supernatant carbonic anhydrase and other enzyme activities isolated from rat intestinal mucosa: effect of adrenalectomy and aldosterone administration. *J. Steroid Biochem.*, 19/4/, 1419-1433, 1983.

186. Svanes, K., Ito, S., Takeuchi, K., Silen, W. - Restitution of the in vitro frog gastric mucosa after damage with hyperosmolar sodium chloride. *Gastroenterology*, 82: 1409-26, 1982.
187. Swierczek, J.S., Konturek, S.J. - Gastric alkaline response to mucosa-damaging agents: effect of 16,16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>. *Am. J. Physiol.*, 241, G509-G515, 1981.
188. Takeuchi, K., Magee, D., Critchlow, J., Matthews, J., Silen, W. - Role of pH gradient of mucus in protection of gastric mucosa. *Surg. Forum*, 23, 161-164, 1982.
189. Takeuchi, K., Magee, D., Critchlow, J., Matthews, J., Silen, W. - Studies of the pH gradient and thickness of frog gastric mucus gel. *Gastroenterology*, 84:331-340, 1983.
190. Takeuchi, K., Merhav, Silen, W. - Mechanism of luminal alkalization by bullfrog gastric mucosa. *Am. J. Physiol.*, 243, G377-G388, 1982.
191. Takeuchi, K., Nobuhara, Y., Okabe, S. - Bile salts are endogenous mild irritants to rat gastric mucosa. W: Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. 335-341, Raven Press, New York, 1984.
192. Tepperman, B.L., Soper, B.D. - Prostaglandin E<sub>2</sub>-binding sites and cAMP production in porcine fundic mucosa. *Am. J. Physiol.*, 241:G313-G320, 1981.
193. Tepperman, B.L., Soper, B.D. - Subcellular distribution of <sup>3</sup>H/-prostaglandin E<sub>2</sub> binding sites in porcine gastric mucosa. *Prostaglandins*, 25: 425-441, 1983.



194. Turnberg, L.A. - Antisecretory activity of opiates in vitro and in vivo in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, 18 /suppl.84/, 79-83, 1983.
195. Vagne, M., Perret, G. - Regulation of gastric mucus secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, 11 /suppl. 42/, 63-74, 1976.
196. Vane, J.R. - Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature /New Biol./* 231: 232-5, 1971.
197. Von Euler, U.S. - A depressor substance in the vesicular gland. *J. Physiol.*, 84: 219-228, 1935.
198. Von Euler, U.S. - Kurze wissenschaftliche Mitteilungen. Uber die spezifische blutdrucksende Substanz des menschlichen Prostata und semen vesicle Sekretions. *Klin. Wochenschr.*, 14: 1182, 1935.
199. Von Euler, U.S. - Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und extrakten mannlicher accessirischer Geschlechtsdrusen. *Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmakol.*, 1975: 78-84, 1934.
200. Werther, J.L., Hollander, L.F., Altamirano, M. - Effect of acetazolamide on gastric mucosa in canine vivo-vitro preparation. *Am. J. Physiol.*, 209: 127-133, 1965.
201. Whittle, B.J.R. - Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition as measured by prostacyclin biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology*, 80: 94-98, 1981.
202. Whittle, B.J.R., Kauffman, G.L. - Prostacyclin analogs stimulate gastric alkaline secretion in rat and dog. *Gastroenterology*, 80 /5/ 1315, 1981.

203. Wilhelmi, C.M., Sachs, A., Slutzky, B., Barak, A. - The acid reducing mechanisms of the normal human duodenum and an observation duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 16, 731-742, 1950.
204. Williams, S.E., Turnberg, L.A. - Retardation of acid diffusion by pig gastric mucus: a potential role in mucosal protection. *Gastroenterology*, 79: 299-304, 1980.
205. Wilson, D.E., Kaymakcalan, H. - Prostaglandins effects and peptic ulcer disease. *Med. Clin. N. Am.* 65/4/, 773-787, 1981.
206. Wormsley, K.G. - Response to duodenal acidification in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, 4, 717-726, 1969.
207. Zifroni, A., Treves, A.J., Sachar, D.B., Rachmilewitz, D. - Prostanoid synthesis by cultured intestinal epithelial and mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gut*, /24/, 659-664, 1983.