МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

На правах рукопису

КОВАЛЕНКО СТАНІСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

ВПЛИВ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ НА ГЕМОДИНАМІКУ ТА ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ПЕЧІНКИ

03. 00. 13 - фізіологія людини та тварин

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук

К И Ї В - 1993

НВ 28.349

ЛННБ України ім.В.Стефаника
00810712 (J)

Робота виконана на кафедрі фізіології людини та тварин Київського університету ім. Тараса Шевченка

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор Цибенко В.О.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор Гройсман С.Д.

доктор біологічних наук Шаповал Л.М.

Провідна організація: Український медичний університет ім. О.О.Богомольця

Захист відбудеться 22 листопада 1993 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої ради Д 01.01.10 при Київському університеті ім. Тараса Шевченка

252022, Київ-22, проспект Глушкова, 2

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київського університету ім. Тараса Шевченка

Автореферат розісланий "22" жовтня 1993 р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради
доктор біологічних наук А.І.Масюк

ім. В. Стефаника
АН України

АВ-28,349

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРАЦІ.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Печінка є поліфункціональним життєво важливим органом, який приймає участь в обміні речовин, інактивації біологічно активних речовин, терморегуляції, регулюванні об'єму крові та інших фізіологічних реакціях, для здійснення яких потрібне адекватне постачання крові до її функціональних елементів.

Інформація про будову судинного русла печінки та регуляцію тонуса печінкових судин узагальнена в багатьох оглядах [Brauer, 1963; Парин В.В., Меерсон Ф.З., 1965; Greenway, Stark, 1971; Richardson, Withrington, 1981; Селезнев С.А., 1984; Parks, Jacobson, 1985; Lautt, Greenway, 1987 та ін.]. В наш час досліджені закономірності кровопостачання цього органу як на макро-, так і на мікроциркуляторному рівнях, механізми його регуляції нервовою системою, цілою низкою гуморальних факторів (катехоламіни, місцеві метаболіти, пептидні гормони нейрогіпофізу та ін.) [Черних А.М. и соавт., 1975; Фолков Б., Нил Э., 1975; Цыбенко В.А., 1984; Янчук П.И., 1984; Цыбенко В.А. и соавт., 1989; Ungvary, 1977; Richardson, Withrington, 1981a,b; Lautt; Greenway, 1987].

Пептидні гормони ШКТ що виділяються клітинами АПУД-системи впливають на діяльність ШКТ, а також на основні процеси асиміляції, включаючи споживання їжі, трофіку тканин, апетит, специфічну динамічну дію їжі, захисні процеси [Уголев А.М., 1978]. Вплив кишкових гормонів на кровообіг в органах ШКТ та печінці вивчався багатьма авторами [Ross, 1970; Thylin, 1973; Richardson, Withrington, 1977; Blitz, Charbon, 1983; Finke, Seifert, 1986; Pawlik e.a., 1987a та ін.].

В той же час серед дослідників нема одностайності в питанні про те, чи діють на гемодинаміку печінки гастроінтестинальні гормони в фізіологічних концентраціях.

Досліджено дію даного класу біологічно активних речовин на

жовчовидільну функцію печінки [Есипенко Б.Е. и др., 1983; Климов П.К., 1983; Ляшенко П.С. и соавт., 1990; Масюк А.И., 1991]. Однак зв'язок між змінами кровопостачання та жовчовиділення залози під впливом гормонів ШКТ вивчався тільки в поодиноких роботах [Brunner e.a., 1975; Post, Hanson, 1975].

Праць про вплив пептидів ШКТ на окислювальний метаболізм та кровонаповнення печінки в доступній нам літературі ми не знайшли.

Пірс [1977] розглядає АПУД-систему та секреторні клітини ШКТ, які входять в її склад, як третій відділ вегетативної нервової системи, що діє менш активно, але більш тривалий час, ніж симпатичний та парасимпатичний її відділи, але дані про гемодинаміку органу у віддалені періоди часу після введення пептидів в літературі відсутні.

В ряді праць виявлена взаємодія між вегетативною нервовою системою та гормонами ШКТ в ході регуляції діяльності травної системи [Шварц В.Я., 1984; Koizumi e.a., 1984; You e.a., 1986]. Проте як ця взаємодія проявляється в регуляції печінкового кровообігу невідомо.

МЕТА ТА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Мета даної праці - дослідити вплив пептидних гормонів ШКТ на кровопостачання, кровонаповнення, окислювальний метаболізм печінки та її жовчовидільну функцію, а також вивчити взаємозв'язок між змінами цих фізіологічних показників, роль парасимпатичного та симпатичного відділів вегетативної нервової системи в реалізації дії кишкових гормонів.

Для здійснення цієї мети були поставлені слідуючі завдання:

1. Провести порівняльний аналіз дії пептидних гормонів ШКТ на кровотік в печінковій артерії та ворітній вені, на тонус судинних русел печінкової артерії, ворітної вени, черевних органів та кровонаповнення печінки.

2. Дослідити вплив пептидних гормонів на напругу кисню та інтенсивність його споживання печінкою.

3. З'ясувати взаємозв'язки між споживанням та напругою кисню в печінці, кровотоком в печінковій артерії та ворітній вені, кровонаповненням органу і його жовчовидільною функцією в дослідах з застосуванням пептидів.

4. Вивчити вплив пептидних гормонів ШКТ на кровообіг та окислювальний метаболізм в печінці в умовах пригніченої активності симпатичної та парасимпатичної нервової системи.

НАУКОВА НОВИЗНА.

Вперше досліджені печінкова гемодинаміка та кровонаповнення органу напротязі тривалого періоду часу після введення пептидних гормонів ШКТ. Отримані в дослідах дані дозволили припустити участь саморегуляторних та рефлекторних механізмів в реакціях печінкової гемодинаміки на введення кишкових пептидів.

Вперше досліджений вплив пептидних гормонів ШКТ на споживання кисню печінкою. Показано, що блокада альфа- та бета-адренорецепторів не впливала на хід реакцій окислювального метаболізму, які викликані пентагастрином та холецистокініном. Блокада М-холінорецепторів в основному чинила модулюючий вплив на реакції тканинного дихання, зумовлені дією пептидних гормонів ШКТ.

Результати досліджень дозволили припустити можливість роздільного та різнонаправленого впливу пептидів на кровопостачання печінки, її кровонаповнення та жовчовидільну функцію. Показана можливість різних шляхів корекції доставки O_2 до функціональних елементів залози при зміні величини його споживання під впливом поліпептидних гормонів ШКТ.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.

Вивчення реакції печінки на екзогенні пептидні гормони ШКТ дозволило виявити механізми підтримки кисневого гомеостазу в печінці, в тому числі і незалежні від її кровопостачання. Виявлена в дослідах двофазність дії більшості пептидних гормонів вказує на можливість прямої та непрямої (через якісь посередники) дії цих гормонів на печінковий кровообіг.

Отримані результати відкривають можливість використання пептидних гормонів ШКТ для корекції функціонального стану печінки та шлунково-кишкового тракту. При цьому необхідно враховувати вихідний рівень функціонування цих органів та активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Пептидні гормони не викликають гіпоксичних станів паренхими печінки і в більшості випадків збільшують PO_2 тканини, що вказує на можливість їх використання в клінічній практиці для усунення чи попередження гіпоксії печінки.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЯКІ ВИСТАВЛЯЮТЬСЯ НА ЗАХИСТ.

1. Дія пептидних гормонів ШКТ в фізіологічних концентраціях на кровотік в печінці здійснюється в дві фази, котрі відрізняються різними часовими параметрами і механізмами.

2. Парасимпатична нервова система відіграє істотну роль в дії пептидних гормонів ШКТ на тканинне дихання печінки і не впливає на судинноруховні реакції, які викликані цими гормонами.

3. Достовірних кореляцій між змінами всіх досліджуваних параметрів кровообігу, тканинного дихання та жовчовидільної функції печінки під впливом пептидних гормонів в наших дослідах не встановлено, що вказує на відносну незалежність в роботі цих систем організму.

4. Підтримання кисневого гомеостазу в реакціях печінки на пентагастрин та секретин забезпечується змінами доставки O_2 з артері-

альною кров'ю, а при дії холецистокініну та ВІП ведучу роль в забезпеченні печінки киснем відіграє процес його екстракції з крові.

АПРОБАЦІЯ ПРАЦІ.

Основні положення дисертації були викладені: на XIII з'їзді Українського фізіологічного товариства (Львів, 1990); на XV Всесоюзній конференції "Физиология пищеварения и всасывания" (Краснодар, 1990).

ПУБЛІКАЦІЇ. По матеріалах досліджень опубліковані 9 робіт.

ОБ'ЄМ І СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ. Праця складається з введення, огляду літератури, опису методів дослідження, двох глав з описом результатів особистих досліджень та їх обговорення, висновків, показчика літератури. Текст дисертації викладено на 165 сторінках машинописного тексту. Крім того, праця має 18 таблиць та 27 малюнків. Бібліографія вміщує 201 джерело вітчизняної та іноземної літератури.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Дослідження проведені в гострих дослідах на 86 безпородних собаках обох статей вагою 10-28 кг під нембуталовим наркозом (35 мг/кг) після 18-годинної харчової депривації. Тварин знерухомлювали дитиліном (2-4 мг/кг) та переводили на штучне дихання. Ступінь вентиляції легень контролювали, визначаючи напругу О2 в артеріальній крові на мікроаналізаторі ОР 210/3(Radelkis,Угорщина). Впродовж досліду підтримували постійну температуру тіла тварини (37±0,5 С), котру вимірювали електротермометром ТПЕМ-1. Артеріальний тиск, тиск в ворітній та задній порожнистій венах реєстрували електроманометром ЕМТ-31(Elema-Shonander, Швеція), швидкість кровотоку в ворітній вені та печінковій артерії - електромагнітним расхо-

доміром крові РКЕ-2, зміни кровенаповнення ділянки печінки з допомогою реографа РГ-4-01 в модифікації [Цыбенко В.А. и соавт., 1984].

Напругу кисню (РО2) в паренхімі печінки реєстрували полярографом LP-9 у хроноамперометричному режимі при фіксованій напрузі 0,6В, використовуючи покриті склом платинові електроди, які були розташовані в різних ділянках печінки. Споживання О2 органом оцінювали по коефіцієнтам швидкості споживання кисню К1 та К2, які розраховували по падінню його напруги в паренхімі залози при одно-хвилинній оклюзії печінкової артерії та ворітної вени [Цыбенко В.А. и соавт., 1987]. Електроди калібрували по В.Я.Березовському [1975]. Всі показники записували на реєстраторі Н-145. Швидкість секреції соку підшлункової залози та жовчовиділення вимірювали з допомогою мірних піпеток.

Пентагастрин ("Санітас", Каунас) вводили в стегнову або гілочку ворітної вени в дозі 5 мг\кг, холецистокінін та секретин ("BOOTS", Англія) - в дозах 166 та 32 нг/кг, субстанцію Р (НВО "Вектор", Новосибірськ) - 10 нг/кг та ВІП ("Peninsula", Канада) - 100 нг/кг. Зибір таких доз гормонів був обумовлений слідуючими міркуваннями. Нами визначалась маса крові в тварині та розраховувалась кількість пептида, який вводився в судинне русло таким чином, щоб вміст цього гормону в плазмі крові тварини відповідав його фізіологічним концентраціям. Тільки пентагастрин проявляє свою вазоактивну дію в дозах, які перевищують фізіологічні.

М-холінорецептори блокували атропіном (0,1-0,2 мг/кг), альфа та бета-адренорецептори фентоламіном (0,5-0,1 мг/кг) та пропранололом (0,05-0,1 мг/кг). При статистичній обробці отриманих результатів використовували методи парних та групових порівнянь, а також кореляційний аналіз з визначенням вірогідності відмінностей по t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

ГЛАВА 3. ВПЛИВ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ НА КРОВООБІГ ТА КРОВОНАПОВНЕННЯ ПЕЧІНКИ.

3.1. ВПЛИВ ПЕНТАГАСТРИНУ ТА ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ НА КРОВОПОСТАЧАННЯ ПЕЧІНКИ.

Вихідні значення досліджуваних показників кровообігу у тварин були такими: артеріальний тиск (АТ) - 144,8±3,8 гПа, тиск в ворітній вені (Твв) - 12,2± Ø,4 гПа, тиск в задній порожнистій вені (Тпв)- 3,Ø±Ø,1 гПа, об'ємна швидкість кровотоку в печінковій артерії (Кпа)- 28,1 ± 1,5 мл/хв 100г, кровоток у ворітній вені (Квв) - 74,2 ± 3,2 мл\хв 100г, опір внутрішньопечінкових артеріальних судин (Опа) - 6,46±Ø,36 ум. од., опір внутрішньопечінкових ворітних судин (Овв)- Ø,133±Ø,Ø6 ум. од., опір судин брижі (Обр) - Ø,354±Ø,Ø28 ум.од.

Введення пентагастрину та холецистокініну викликало суттєві зміни показників печінкової гемодинаміки, причому були відмічені короткочасні (до 5 хв) зрушення в кровообізі органу, амплітуда котрих залежала від місця введення гормонів, та тривалі (4Ø-6Ø хв) зміни кровотоку в печінковій артерії та ворітній вені.

Ін'єкції пентагастрину (ПГ) та холецистокініну (ХЦК) в стегнову вену приводили до збільшення кровотоку в печінковій артерії (Кпа) на 14-19% та кровотоку в ворітній вені (Квв) на 19-35%, що було викликано зменшенням опору внутрішньопечінкових артеріальних судин (Овв) на 15-24% та судин брижі (Обр) на 22-33%. При введенні ПГ крім цього змінювався і опір внутрішньопечінкових ворітних судин (Овв): спочатку короткочасно збільшувався, а потім знижувався на 18%.

Внутрішньопортальні введення пептидів викликали збільшення

Кпв під впливом ХЦК на 13% і Кпа в відповідь на введення ПГ на 26%. При цьому спостерігалось зниження Овв , в випадку з ХЦК, та двофазні реакції судинних русел печінки та брижі на ПГ: спочатку короткочасне збільшення їх спору, а потім зменшення.

Первинне короткочасне звуження печінкової артерії та внутрішньопечінкових ворітних судин під впливом ПГ, очевидно, може бути викликане впливом нефізіологічних його концентрацій. Так, Г.П.Конради (1973) відмічає, що потенційні вазодилататори, такі як ацетилхолін, в великих дозах можуть викликати констрикцію судин.

Між величинами реакцій АТ, Кпв, Овв та Обр при різних шляхах введення гормонів відмічені достовірні розбіжності. Так, при внутрішньовенних їх ін'єкціях зміни цих показників були більші, ніж при внутрішньопортальних. Імовірно, цей факт пояснюється швидким руйнуванням пептидів в печінці. За даними Thompson e.a. [1969] 90% ПГ руйнується вже при першому проходженні через цей орган. Результати досліджень Doule e.a. [1984] свідчать також і про інактивацію ХЦК у залозі.

Як відомо, ХЦК виробляється секреторними клітинами АПУД-системи, які розташовані в слизовій оболонці ШКТ [Германюк Я.Л., 1983]. Таким чином, вазоактивні кількості пептиду можуть знаходитися тільки в портальній системі і надходити до судин печінки тільки з кров'ю ворітної вени. А так як при внутрішньопортальних ін'єкціях фізіологічних концентрацій гормону Кпа не змінювався, то можна припустити, що в нормі ХЦК не бере участі в регуляції тонусу печінкової артерії через циркуляцію.

В той же час при введенні ПГ в ворітну вену спостерігалась констрикція судин брижі та відсутність такої при ін'єкціях гормону в периферичні вени. Цей факт і те, що при введеннях ХЦК в ворітну вену був відмічений позитивний взаємозв'язок між змінами Кпв та

Овв (r=+Ø,818, p<Ø,Ø5) дозволяють припустити наявність при цьому рефлекторних реакцій, які ймовірно служать для забезпечення належного кліренсу вводимих речовин.

Після короткочасних (до 5 хв) змін печінкової гемодинаміки ПГ та ХЦК , незалежно від шляху введення, в більшості дослідів (63%) приводили до збільшення Квв на 19-25%, викликане зменшенням опору судин брижі на 16-2[illegible] з 1Ø-і по 4Ø-у хв. Крім цього, ПГ викликав збільшення Кпа на 18-32% в цей же відтинок часу, що було викликане зменшенням Опа на 14-22%.

В інших випадках спостерігалось зменшення Квв на 12-17%.

Аналіз досліджуваних показників не виявив залежності амплітуди та направленості реакцій Кпа та Квв на введення ПГ ні від шляху введення пептиду, ні від концентрації глюкози та напруги кисню як в артеріальній, так і в ворітній крові, ні від температури тіла тварини. В той же час вихідний рівень Овв був вищий у дослідах зі збільшенням печінкового кровотіку (Ø,174±Ø,Ø16 ум. од.) в порівнянні з групою дослідів, в яких він зменшувався (Ø,133 ± Ø,Ø12 ум.од.)(p <Ø.Ø5), що дозволяє припустити участь функціонального стану судин органу в формуванні реакції.

3.2. Вплив секретину, субстанції Р та ВІП на гемодинаміку печінки.

Секретин та субстанція Р викликали як короткочасні (до 5 хв), так і тривалі (4Ø-1ØØ хв) зміни показників печінкового кровообігу.

Введення секретину в периферичні вени в першій фазі реакції викликало збільшення Кпа на 16%, Квв - на 11%, зумовлене зниженням Опа на 22% та Обр на 24%. При внутрішньопортальному введенні пептиду спостерігалось збільшення Квв на 21% та зменшення Обр і Овв на 18-19%.

Однак відомо, що секретин (С)так само, як і ХЦК руйнується при проходженні через печінку [Chey e.a., 1970; Curtis e.a., 1976] і тому в нормі не може надходити до печінкової артерії з артеріальною кров'ю в вазоактивних концентраціях, а оскільки при внутрішньопортальних ін'єкціях не спостерігалось змін Кпа, то можна зробити висновок, що в фізіологічних ситуаціях секретин не приймає участь в регуляції тонусу артеріальних судин органу.

При введенні гормону в ворітну вену виявлена позитивна залежність між змінами Овв та Обр (r=+0,914, p<0,05), що дозволяє припустити наявність при цьому рефлекторної регуляції тонусу судин печінки та брижі.

В більш віддалений період часу С, незалежно від шляху введення, в 62% випадків приводив до збільшення Кпа на 18-32% та Квв на 6-12%, яке тривало аж до 90-і хв. При цьому Опа зменшувався на 29%, а Обр та Овв втричі менше. В решті експериментів спостерігалось зменшення Кпа на 20%, зумовлене зростанням опору печінкової артерії при сталому рівні Квв. В групі дослідів зі зменшенням кровопостачання печінки вихідний рівень Кпа був вищий (41,2 ± 5,3 мл/хв 100г), ніж в дослідах з його збільшенням (26,6 ± 2,8 мл/хв 100г, p<0,05), що вказує на залежність характеру реакції судин на введення С від їх вихідного функціонального стану.

При внутрішньовенному введенні субстанції Р (СР) найбільш істотних змін зазнавали артеріальний та ворітний тиск: перший падав на 40%, а другий зростав на 46%. Кпа та Квв збільшувались відповідно на 13 та 35%, що було зумовлено зменшенням опору печінкової артерії та судин брижі на 38 та 56%. Внутрішньопортальне введення пептиду приводило до збільшення Кпа на 34%, Квв на 11%, Твв на 25% та зниженню АТ на 19%. При цьому Опа зменшувався на 32%, Обр - на 23%, а Овв збільшувався на 30%. Відмічені вірогідні розбіжності в

амплитуді реакцій АТ, Квв та Обр при різних шляхах введення пептиду ($p<0,001$) з більшою зміною цих показників при ін'єкції СР у периферічні вени, що, вірогідно, обумовлено швидкою інактивацією пептиду в печінці при його введенні в портальну вену.

Після короткочасних (до 5 хв) змін печінкової гемодинаміки при введенні СР в більності дослідів спостерігалось тривале зменшення Кпа на 11% з 20-і по 40-у хв. При цьому Опа збільшувався на 14%. Зміни Квв в цей час були недостовірними. В інших випадках Кпа був вищий вихідного рівня до 10-і хв. Звертають на себе увагу вірогідні відмінності між рівнями Квв в групах дослідів зі збільшенням та зменшенням Кпа під впливом гормону (72,4 ± 4,2 мл/мин 100г та 58,5±1,6 мл/мин 100г відповідно, $p<0,01$).

Вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) викликав тільки короткочасні (до 5-6 хв) зміни печінкової гемодинаміки. Внутрішньопортальні ін'єкції ВІП приводили до збільшення Кпа на 59% та Твв на 7% ($p<0,01$). При цьому Опа зменшувався на 38%. При введенні пептиду в периферичні вени Кпа та Твв збільшувались відповідно на 27 та 14% ($p<0,001$). Опа та Обр зменшувались відповідно на 23.5 та 11%, а Овв збільшувався на 20%.

3.3. ВПЛИВ БЛОКАДИ М-ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ, АЛЬФА- ТА БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ НА ЗМІНИ ПЕЧІНКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПІД ДІЄЮ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ.

Блокада М-холінорецепторів атропіном приводила до усунення 2-і фази збільшення Кпа при введенні С і обох фаз збільшення Кпа при ін'єкціях ПГ. В той же час подібний вплив не змінював тривале зниження Кпа під дією С і такі ж зрушення Квв у відповідь на введення ПГ. В тих дослідах, в яких відбувалось тривале зменшення Кпа під впливом ПГ, атропінізація тварини приводила до зміни знаку цих реак-

ній. Виключення М-холінорецепторів не впливало на реакції печінкової гемодинаміки під дією ВІП, СР та ХЦК.

Блокада альфа- та бета-адренорецепторів не впливала на зміни печінкового кровообігу під дією пептидів ШКТ. Тільки в дослідах, де спостерігалось тривале зменшення Квв під впливом ПГ, блокада альфа-адренорецепторів перевертала цей ефект гормону.

3.4. ЗМІНИ КРОВОНАПОВНЕННЯ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ.

Введення ХЦК викликало збільшення кровонаповнення печінки (КНП) на 12%, реакції цього показника на С та ВІП мали більшу амплітуду (22%). Субстанція Р та пентагастрин в половині дослідів збільшували КНП печінки, а в половині зменшували, причому якщо при введенні СР переважала по амплітуді реакція зменшення КНП (на50%), то на ПГ домінуючою була реакція збільшення цього показника (+31%). Всі реакції розвивались з 10-і по 40-у хвилину.

Направленість зрушень КНП під впливом ПГ та СР не залежала ні від шляху введення, ні від вихідного рівня КНП та інших гемодинамічних показників.

Проведений аналіз показав, що зміни КНП під впливом пептидних гормонів ШКТ не взаємозв'язані із змінами інших показників кровообігу печінки.

ГЛАВА 4. ВПЛИВ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ НА ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ.

4.1. ЗМІНИ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ.

Вихідні значення досліджуваних показників окислювального метаболізму печінки були слідуючими: рівень PO_2 в паренхімі органу

коливався в межах 15-52 гПа (в середньому 35,2 ± 2,1 гПа), коефіцієнти, що характеризують швидкість споживання О2, К1 та К2 складали 19,8±1,2 мс-1 , 14,6±0,8 мс-1 відповідно.

Введення ПГ, С та СР в більшості випадків (56-62%) приводило до збільшення споживання кисню печінкою. Так, К1 збільшувався під дією ПГ на 22% (p<0,01), СР - на 27% (p<0,01), С - на 38% (p<0,05). При цьому зрушення РО2 в паренхімі органу під впливом ПГ та СР були направлені протилежно змінам К1 і становили відповідно 13 та 18% зниження цього показника. В дослідах з С, цей показник вірогідно знижувався тільки на 5-й хв після введення гормону на 11%. В інших (38-44%) випадках К1 знижувався на 24-27% (p<0,05) під впливом цих гормонів, але зміни РО2 тканини печінки були слабкими і недостовірними.

ХЦК та ВІП здебільшого (58-59%) викликали зменшення споживання кисню органом. К1 в цих дослідах зменшувався на 13-23% , а РО2 в паренхімі залози збільшувалась на 18-25%. В інших випадках ХЦК збільшував К1 на 38%, а ВІП - на 28%, зменшуючи рівень РО2 відповідно на 15 та 19%.

Між змінами РО2 та К1 при введенні ХЦК та ВІП виявлений негативний взаємозв'язок (r=-0,925; p<0,001 та r=-0,765; p<0,05).

Вихідний рівень К1 в тих дослідах, де спостерігалось його збільшення під впливом ПГ, був вищий, ніж в дослідах з його зменшенням (25,6±2,6 та 18,6±2,0 мс-1 відповідно, p<0,05). В випадку з С, СР та ВІП залежність напрямку реакції К1 від його вихідного рівня була іншою: вихідний рівень К1 в дослідах з його зменшенням був вірогідно вищий рівня в групі дослідів зі збільшенням споживання О2 органом.

4.2. ВПЛИВ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ВИКЛЮЧЕННЯ ПАРАСИМПАТИЧНОЇ ІННЕРВАЦІЇ НА ХІД РЕАКЦІЙ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПЕЧІНКИ ПІД ДІЄЮ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ.

Блокада М-холінорецепторів атропіном приводила до значних змін ходу реакцій окислювального метаболізму печінки при введенні пептидних гормонів ШКТ. Так, в випадку ПГ, після атропінізації тварини амплитуда реакції К1 збільшувалась на 33-36% ($p<0,05$). При цьому реакція РО2 в паренхімі печінки, на введення ПГ, після атропінізації вірогідно зменшувалась в 1,5 рази.

Після блокади М-холінорецепторів введення ХЦК та ВІП викликали тільки зниження К1, причому амплітуда реакції зросла на 16% для ВІП і 66% для ХЦК. В той же час реакції РО2 потенціювалися.

При введенні секретину блокада М-холінорецепторів не впливала на хід реакцій споживання О2 печінкою однак при цьому усувала підвищення рівня РО2 в тканині залози.

Атропінізація тварини виключала збільшення К1 зумовлене введенням СР і не впливала на хід реакцій РО2.

4.3. ВПЛИВ ПЕПТИДНИХ ГОРМОНІВ ШКТ НА ЖОВЧОВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ.

Пентагастрин збільшував об'ємну швидкість жовчовиділення з 20-і до 25 хв на 31%, ХЦК - на 114% на 5-й хв, С - на 330% в цей же проміжок часу, а ВІП - на 33% з 5-і до 15-і хв ($p<0,01$). Субстанція Р, незалежно від шляху введення, у 60% випадків зменшувала жовчовиділення з 10-і до 45-і хв на 19-43%, а в інших - його збільшувала на 51-77%.

Реакції холерезу на С та ВІП були однонаправленими та відносно сталими по амплітуді, в той час як ефекти інших гормонів ШКТ варію-

вали як по напрямку так і по амплітуді, що в певній мірі можна пояснити неоднаковим вихідним функціональним станом організму.

Зрушення у ховчовидільній функції печінки, викликані пептидними гормонами ШКТ, не корелюють зі змінами кровопостачання та окислювального метаболізму органу.

ГЛАВА 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Отримані нами результати по впливу пептидних гормонів ШКТ на кровообіг печінки в першій фазі (до 5 хв) в основному узгоджуються з даними інших авторів [Thylin, 1973; Fara, 1975; Richardson, Withrington, 1977; Finke, Seifert, 1986 та ін.]. В той же час тривалі зміни печінкової гемодинаміки практично не вивчались. Ми проаналізували можливі причини таких змін. Які ж вони?

По-перше, як результат тривалої дії пептидів на гладенькі м'язи судин. Однак, відомо, що досліджувані речовини дуже швидко руйнуються пептидазами крові та печінки, і тому їх вазоактивні кількості можуть знаходитись в судинному руслі відносно короткий час [Parks, Jacobson, 1985].

По-друге, досліджувані гормони можуть впливати на тонус печінкових судин та судин брижі через рівень функціональної активності відповідно печінки та органів ШКТ. На користь цієї думки свідчить той факт, що пептиди ШКТ впливають практично на всі сторони функціонування органів ШКТ [Климов П.К., 1983]. Однак загальноприйнято, що якщо кровотік в органах ШКТ тісно зв'язаний з рівнем їх метаболізму [Granger e.a., 1982], то кровотік в печінковій артерії практично не залежить від рівня функціонування печінки [Lautt, Greenway, 1987].

По-третє, тривалі дії пептидів можуть здійснюватися з участю симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової

системи. Однак, у наших дослідах блокада М-холінорецепторів, альфа-адренорецепторів усувала тривалі зміни Квв, викликані введенням ПГ, та збільшення Кпа під впливом С. В інших випадках подібні впливи не змінювали тривалі реакції печінкового кровообігу, викликані пептидними гормонами ШКТ.

Вчетверте, вплив досліджуваних пептидів на тонус печінкових судин та судин брижі може здійснюватись шляхом звільнення вторинних посередників. Так, введення одних гастроінтестинальних гормонів викликає каскадну зміну секреції інших гормонів ШКТ [Соловьева И.А., 1981]. Наприклад, при введенні С спостерігалось збільшення виходу ВІП з ендокринних клітин кишечника [Климов П.К.,Фокина А.А., 1987]. Таким чином, описане нами збільшення Кпа в II фазу після введення С, може пояснюватись дією ВІП на тонус внутрішньопечінкових артеріальних судин. До того ж, як показано в наших дослідженнях, ВІП незначно змінює тонус судин брижі і, можливо, тому Квв після введення секретину змінювався незначно.

Вп'яте, не можна виключити того, що вплив пептидів на печінковий кровотік здійснюється через структури центральної нервової системи, які здійснюють регуляцію тонусу судин печінки, наприклад, гіпоталамус [Цыбенко А.А., 1984; Янчук П.И., 1984].

При обговоренні результатів наших досліджень ми зіткнулися з необхідністю пояснення слідуючих фактів:

1. При ін'єкціях ВІП в ворітну вену виявлений від'ємний взаємозв'язок між змінами Кпа та Квв (r=-0,796; p<0,01), Опа та Овв (r=-0,725; p<0,05), Опа та Обр (r=-0,841; p<0,01), Овв та Обр (r=-0,820; p<0,01).

2. У віддалений період часу (20-40 хв) після введення СР між змінами Опа та Овв знайдений від'ємний взаємозв'язок (r=-0,820; p<0,01).

Реципрокні взаємодії поміх змінами тонусу печінкової артерії та ворітної вени, Кпа та Квв при введеннях СР та ВІП, цілком можливо, обумовлені включенням механизмів саморегуляції печінкового кровотоку. Найбільш обгрунтованою теорією, яка пояснює ці взаємовідносини є аденозинова теорія, розроблена W.W.Lautt [1985]. Згідно їй, аденозин, який виробляється тканинами навколо резистивних судин печінки, при збільшенні Квв вимивається портальною кров'ю з більшою швидкістю, що приводить до звуження печінкової артерії, а при зменшенні Квв накопичується в більшій мірі, розширяючи внутрішньопечінкові артеріальні судини. Підкреслюється, що артеріальний кровотік органу при зміні портального змінюється незалежно від його метаболічних запитів і служить для підтримання печінкового кліренсу гормонів та, імовірно, нутрієнтів. Таким чином, ця теорія пояснює залежність між змінами Опа та Овв в тривалих реакціях на введення СР. В той же час при внутрішньопортальних введеннях ВІП реципрокно змінювались не тільки Опа та Овв, але й Кпа та Квв, Опа та Обр, Овв та Обр, що наштовхує на думку про можливість рефлекторної регуляції притоку ворітної крові під впливом гормону.

У проведених дослідах показано, що вихідний рівень жовчовиділення та його зміни, викликані пептидними гормонами ШКТ, не взаємозв'язані з вихідними рівнями та змінами Кпа, Квв, Опа, Овв, Обр, Кі, та РО2 у паренхімі печінки. Чимало авторів [Bramer e.a., 1954; Post, Hanson, 1975; Brunner e.a., 1975; Flindel e.a., 1981; van Dyke e.a., 1983] дотримуються думки про відсутність кореляції між кровепостачанням та споживанням кисню органом та його жовчовидільною функцією. Одною з причин цього явища є те, що на відміну від інших органів, зміни забезпечення киснем печінки при збільшенні функціональної її активності відбуваються не шляхом збільшення кровотоку, а шляхом зб[illegible]ення екстракції кисню з крові [illegible] e.a.

ЛНБ ім. В. Стефаника
АН України

1975]. Тому при нормальному надходженні крові по воротній вені навіть при повному припиненні артеріального кровотоку може наступити компенсація у доставці кисню [Krarup, Larsen, 1973]. Крім того, жовчовиділення є не єдиною, а лише однією з енергоспоживаючих функцій органу і тому його зміни не можуть визначати рівень споживання О2 печінкою [Есипенко Б.Е., 1983; van Dyke e.a., 1983].

Відомо, що зміни в споживанні О2 печінкою не відбиваються на її кровопостачанні, тобто метаболічна регуляція тонусу печінкових судин виражена слабо [Brauer, 1963; Greenway, Stark, 1971; Lautt, Greenway, 1987]. У наших дослідах також не знайдено взаємозв'язку між змінами тонусу та кровотоку в печінкових судинах з одного боку, та споживанням О2 печінкою - з другого, при введенні ХЦК, СР та ВІП. В той же час знайдений достовірний взаємозв'язок між змінами Кl та тривалими зрушеннями Кпа при ін'єкціях ПГ та С. Наявність позитивної кореляції між Кпа та Кl в випадку з ПГ (r=+0,89; p<0,001) та з С (r=+0,85; p<0,01) наштовхує на думку, що забезпечення доставки О2 до функціональних елементів печінки при змінах його споживання органом може здійснюватись також за рахунок змін артеріального кровотоку.

Одних результати дослідів з блокадою М-холінорецепторів показують, що тривалі зміни Кпа під впливом С викликані не метаболічною регуляцією тонусу внутрішньопечінкових артеріальних судин, а, вірогідно, процесами, які проходять поза печінкою (каскадне виділення гормонів, метаболітів з ШКТ), тому що атропінізація тварини, усуваючи збільшення Кпа при введенні С, не впливала на реакцію споживання О2 залозою.

В той же час блокада М-холінорецепторів, потенціюючи реакції збільшення споживання О2 печінкою під впливом ПГ, одночасно з цим приводила до зміни напрямку реакцій тривалого зменшення Кпа, хоча і

PO_2 при цьому зменшувалася, створюючи можливості для збільшення екстракції кисню.

Як показано вище, при введенні ХЦК та ВІП виявлена достовірна негативна кореляція між змінами споживання O_2 печінкою та рівнь PO_2 в її паренхімі. Це свідчить про те, що забезпечення працюючих елементів печінки кисием при цьому здійснюється в основному за рахунок зміни його внутрішньопечінкової екстракції. Блокада М-холінорецепторів приводила до збільшення амплітуди реакцій зменшення КІ та потенціюванню реакцій збільшення PO_2 в паренхімі залози, які викликані введенням ХЦК та ВІП, що є підтвердженням цього припущення.

В И С Н О В К И.

1. Пептидні гормони шлунково-кишкового тракту (холецистокінін, секретин, субстанція Р та ВІП) діють на тонус печінкових судин, кровоток та окислювальний метаболізм печінки в фізіологічних концентраціях. Їх введення в кров призводять до короткочасних (до 5 хв) та тривалих (20-60 хв) зрушень печінкового кровообігу. Пентагастрин діє в фармакологічних дозах.
2. Напрямок тривалих реакцій печінкового кровотоку на введення кишкових пептидів залежить від функціонального стану судин печінки та черевних органів, що проявляється в залежності реакції кровообігу від його вихідного рівня. Пентагастрин та холецистокінін в більшості випадків збільшували кровотік у ворітній вені на 19-25%, секретин - кровотік в печінковій артерії на 32%, субстанція Р приводила до переважного зменшення кровотоку в печінковій артерії на 11%.
3. Направленість реакцій тканинного дихання печінки також залежить

від її функціонального стану. Пентагастрин, секретин та субстанція Р в 85% випадків збільшують споживання О2 печінкою на 22-38%, а холецистокінін та ВІП - зменшують на 13-23%.

4. Парасимпатична нервова система відіграє істотну роль в дії пептидних гормонів на тканинне дихання печінки та слабо впливає на базомоторні реакції в органі, викликані їх введенням.

5. Між змінами кровонаповнення, жовчовидільної функції печінки, її дихання та кровопостачання, викликаними гормонами ШКТ, кореляційного зв'язку не виявлено.

6. В реакціях печінки на пентагастрин та секретин підримання кисневого гомеостазу забезпечується змінами артеріального кровотоку, а при дії холецистокініну та ВІП ведучу роль в забезпеченні печінки киснем відіграє процес екстракції О2 з крові.

СПИСОК РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Цыбенко В.А., Янчук П.И., Коваленко С.А. Гастроинтестинальные гормоны и печень //В кн.: Современные аспекты теоретической и прикладной гастроэнтерологии: экзо-, эндоэкология и желудочно-кишечный тракт. (Тез. научно-метод. рекомендаций VII билатерального симпозиума). - Ужгород. - 1989. - С. 157-158.

2. Цыбенко В.А., Янчук П.И., Коваленко С.А. Влияниее гастроинтестинальных гормонов на кровообращение и дыхание печени//В кн.: Акт. проблемы гастроэнтерологии//Тез. докл. 2-го съезда гастроэнтерологов УССР. - Днепропетровск. - 1989. - С. 315-316.

3. Янчук П.И., Ткачук О.В., Коваленко С.А., Цыбенко В.А. Изменение кровообращения и тканевого дыхания в печени под влиянием ангиотензина и холецистокинина//Пробл. физиол. гипоталамуса (Киев. ун-т) - К. - 1990. - Вып. 24. - С. 23-32.

4. Цибенко В.О., Янчук П.І., Коваленко С.О., Підгорна Л.А. Зміни кровообігу та кисневого гомеостазу печінки під впливом ангіотензину, пентагастрину і холецистокініну//В кн.: Розвиток фізіології в Українській РСР за 1986-1990 роки (Збірн. матеріалів XIII з'їзду Укр. фізіол. т-ва, Харків, 1990). - К. - 1990. - Т.2. - С.189.

5. Янчук П.И., Коваленко С.А., Цыбенко В.А. Влияние пептидных гормонов желудочно-кишечного тракта на кровоснабжение, дыхание и секреторную функцию печени// В кн.: Физиология пищеварения и всасывания (Тез. докл. XV Всесоюзн. Конф.). - Краснодар. - 1990. - С. 330-331.

6. Янчук П.И., Коваленко С.А., Цыбенко В.А. Влияние секретина и субстанции Р на кровоснабжение, дыхание и секреторную функцию печени//В кн.: Физиологическое и клинич. значение регуляторных пептидов (Тез. докл. всесоюзн.научн. конф., Горький, 1990). - Пущино. - 1990. - С. 203.

7. Коваленко С.О., Янчук П.І. Участь холецистокініну і пентагастрину в регуляції кровопостачання печінки та споживання нею кисню// Физиол. журнал. - 1992. - Т.38, N3. - С. 63-66.

8. Коваленко С.А., Янчук П.И., Цыбенко В.А. Участие секретина и субстанции Р в регуляции кровоснабжения, дыхания и секреторной функции печени//Пробл. физиол. гипоталамуса (Киев. ун-т). - К. - 1992. - Вып.26. - С. 17-23.

9. Коваленко С.О., Янчук П.І., Цибенко В.О. Роль М-холінорецепторів в реалізації впливу деяких пептидів на метаболізм та гемодинаміку печінки// Пробл. регул. фізіол. функцій (Київ. ун-т). - 1993. - Вип.1.- С.56-64.

464097

Ав 28.349