

Л. А. Латишенко, О. М. Долгова, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський

УЧАСТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ І ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ У РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ДАЛАРГІНУ НА СЕКРЕЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ ІЗ ЖОВЧЮ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Опіоїдні пептиди — група регуляторних пептидів із широким спектром біологічної активності як у нервовій, так і у травній системах, що обумовлює перспективність розробки лікарських препаратів на їх основі [1–3]. Одним із таких препаратів є гексапептид даларгін, якому притаманна здатність модулювати ендogenous процеси в організмі, не справляючи при цьому значного впливу на основні параметри гомеостазу [3].

Слід відзначити, що найбільшими «акцепторами» даларгину є тканини нирок, печінки і легень [3].

Низкою експериментальних робіт показано вплив даларгину на секрецію жовчі [4–6].

Фізіологічна дія опіоїдних пептидів опосередкована їх взаємодією з опіоїдними рецепторами, локалізованими у центральній нервовій системі та на клітинах вісцеральних органів [2; 7].

Отже, гепатотропні ефекти даларгину можуть реалізуватися, по-перше, через безпосередню взаємодію з опіоїдними рецепторами печінки. По-друге, даларгін, зв'язуючись з опіоїдними рецепторами в нервовій системі, може модулювати адренергічні й холінергічні механізми регуляції функцій гепатобіліарної системи. На користь такого опосередкованого способу дії даларгину свідчить те, що внутрішньопортальне введення блокатора опіоїдних рецепторів налоксону не повністю усуває вплив енкефалінів на секрецію жовчі, а гіпохолеретичний ефект даларгину не ви-

явлений у низці дослідів на ізольованій печінці [6; 8].

Враховуючи, що дія опіоїдних пептидів на секреторну активність травних залоз можлива лише за тісної взаємодії цих пептидів із парасимпатичними і симпатичними ланками нервової регуляції [2], а також оскільки значна частина функціональних розладів гепатобіліарної системи пов'язана з порушеннями адренергічних і холінергічних механізмів її регуляції [9], **метою** нашої роботи було дослідження участі α - і β -адренорецепторів та М- і Н-холіноорецепторів у реалізації ефектів синтетичного аналога лей-енкефаліну гексапептиду даларгину на жовчосекреторну функцію.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 180–220 г (n=88). Даларгін вводили внутрішньопортально дозою 10 мкг/кг маси тіла тварини (n=16). Також досліджено вплив блокатора α -адренорецепторів фентоламіну дозою 250 мкг/кг (n=10), β -адренорецепторів — обзидану дозою 50 мкг/кг (n=5), М-холіноорецепторів — атропіну дозою 20 мкг/кг (n=10) і Н-холіноорецепторів — бензогексонію дозою 5 мг/кг (n=8) на жовчосекреторну функцію. В окремих чотирьох серіях дослідів за 10 хв до введення даларгину застосовували відповідні перелічені блокатори (n=22). Контролем слугувала група щурів, яким у воротну вену вводили фізіологічний розчин дозою 1 мл/кг (n=17).

Для дослідження секреторної функції печінки щурам, що перебували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньочеревно), проводили лапаротомію з подальшим канюлюванням загальної жовчної протоки. Проби жовчі збирали кожні 10 хв упродовж 2,5 год дослідів. У кожній півгодинній пробі отриманої жовчі модифікованим методом тонкошарової хроматографії [10] визначали жовчні кислоти: таурохолеву (ТХК), суміш таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої (ТХДХК + ТДХК), глікохолеву (ГХК), суміш глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої (ГХДХК + ГДХК), холеву (ХК), суміш хенодезоксихолевої та дезоксихолевої (ХДХК + ДХК). Для відображення біосинтетичної та секреторної функцій печінки проаналізовано зміни концентрації жовчних кислот (кількість речовини в одиниці об'єму, мг%) та оцінено інтенсивність їх секреції за кількістю речовини, продукованої печінкою у розрахунку на одиницю маси тіла тварини (міліграм речовини на грам маси тіла тварини).

Статистичну обробку отриманих даних проводили стандартизованими методами варіаційної статистики із використанням програмного забезпечення (Statistica 6.0) з урахуванням t-критерію Стьюдента, оскільки отримані дані мали нормальний розподіл.

Результати дослідження та їх обговорення

Даларгін викликає зменшення об'єму секретованої жовчі



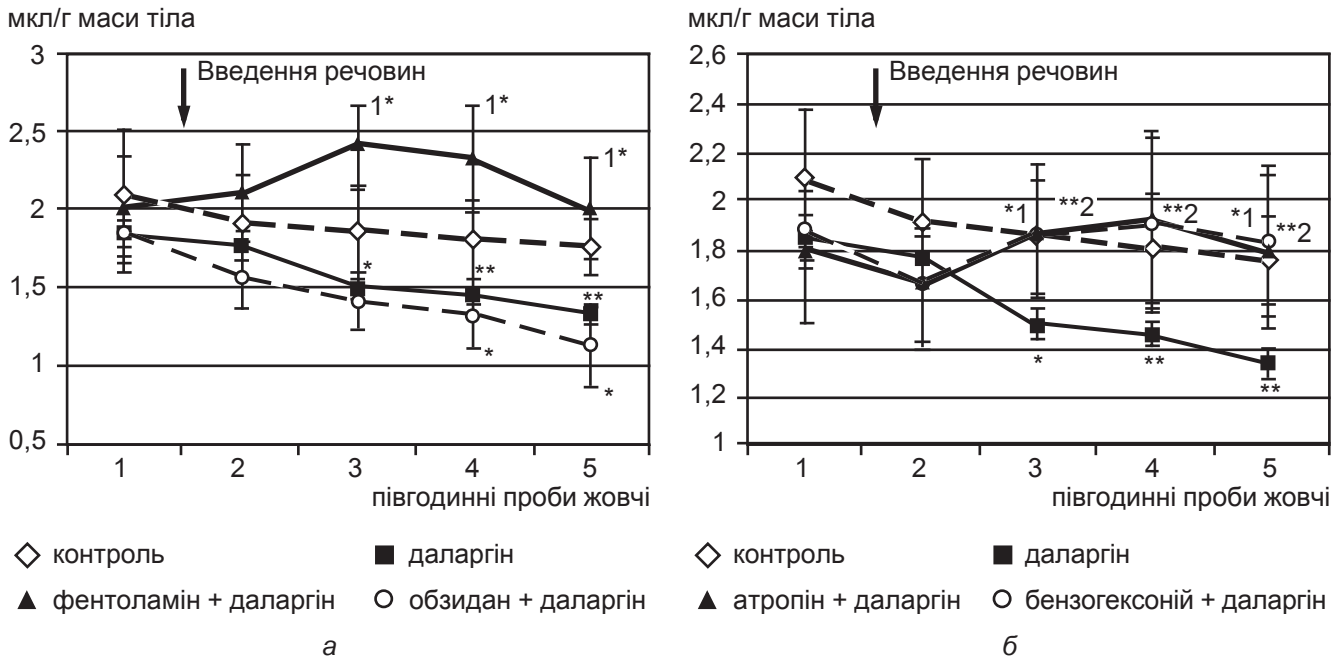


Рис. 1. Вплив даларгіну (1 мкг/100 г) на секрецію жовчі печінкою щурів за умов блокади адренорецепторів (а) та холінорецепторів (б): * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ щодо контролю; 1* — $p < 0,05$ — фентоламін із даларгіном щодо даларгіну; *1 — $p < 0,05$ — атропін із даларгіном щодо даларгіну; **2 — $p < 0,01$ — бензогексоній з даларгіном щодо даларгіну

на 19,4 % ($p < 0,05$) — 24,9 % ($p < 0,01$) щодо контролю (рис. 1). Гальмування секреції є довготривалим: спостерігається впродовж 2 год після введення пептиду. Даларгін викликає зростання концентрації ТХК на 30,6 % ($p < 0,05$) і ТХДХК + ТДХК на 42,73 % ($p < 0,05$), ГХДХК + ГДХК на 28,81 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Однак оскільки об'єм виділеного

секрету зменшується, то, незважаючи на збільшення концентрації кон'югованих холатів, інтенсивність їх секреції менша, ніж у контролі. Абсолютна кількість виділеної ХК знижується на 42,31 % ($p < 0,05$), ТХК — на 26,27 % ($p < 0,05$), ГХК — на 30,33 % ($p < 0,01$), ХК — на 42,86 % ($p < 0,001$) і ХДХК + ДХК — на 32,14 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

При дії даларгіну за умов блокади α -адренорецепторів фентоламіном підвищується об'ємна швидкість секреції жовчі на 60,66 % ($p < 0,01$) — 49,25 % ($p < 0,05$) щодо окремого введення даларгіну (див. рис. 1, а). При цьому зменшується концентрація у жовчі ТХК на 21,42 % ($p < 0,05$) і ТХДХК + ТДХК на 22,33 % ($p < 0,05$) щодо ефектів гекса-

Таблиця 1

Зміни концентрації жовчних кислот (мг%) під впливом даларгіну за умов застосування адреноблокаторів, $M \pm m$

Час, хв	Концентрація жовчних кислот, мг%					
	ТХК	ТХДХК + ТДХК	ГХК	ГХДХК + ГДХК	ХК	ХДХК + ДХК
Фізіологічний розчин, n=17						
30	173,45±6,33	98,13±4,90	127,78±6,08	30,86±4,58	18,00±3,45	7,83±0,99
60	171,00±2,18	93,83±4,60	127,18±8,09	30,30±2,33	18,23±4,67	7,75±1,66
90	162,50±2,37	88,68±4,47	120,13±8,77	27,70±1,64	17,96±3,08	7,18±1,50
120	157,80±2,97	83,90±4,12	112,73±9,88	24,40±1,63	17,59±3,55	7,25±1,70
150	150,55±5,01	81,38±6,13	105,53±8,59	24,0±2,9	16,45±2,27	7,15±2,11
Даларгін, n=16						
30	174,23±8,35	105,53±12,23	137,20±8,03	35,05±5,81	16,74±2,05	9,48±1,71
60	179,80±6,83	108,45±12,83	136,53±9,73	31,03±3,91	15,12±2,16	9,20±1,61
90	186,1±7,5#	112,50±13,85	126,65±8,23	27,88±3,84	14,31±1,86	8,83±1,48
120	189,5±10,1#	116,50±14,04#	128,90±10,07	31,43±3,90#	13,48±1,37	8,48±1,44
150	196,63±11,00#	116,20±14,95#	120,40±11,58	26,70±3,51	12,59±1,20	7,90±1,11



Час, хв	Концентрація жовчних кислот, мг%					
	ТХК	ТХДХК + ТДХК	ГХК	ГХДХК + ГДХК	ХК	ХДХК + ДХК
Фентоламін + даларгін, n=5						
30	169,50±11,29	101,88±9,55	146,55±13,48	39,33±5,91	19,55±4,79	8,33±2,68
60	176,33±10,48	108,23±11,75	156,80±14,44	43,73±6,17	16,63±3,91	7,33±1,81
90	170,68±8,66	100,23±5,73	141,70±14,90	39,03±8,44	18,65±2,90*	8,38±1,91
120	171,25±2,58*	97,48±3,16*	126,63±36,03	35,98±9,48	15,05±3,33	6,40±2,20
150	154,1±10,9*	90,33±3,88*	93,33±46,58	27,60±13,09	8,93±1,45*	4,63±2,16*
Обзидан + даларгін, n=6						
30	162,60±7,39	100,60±5,32	135,93±6,09	32,60±10,18	15,05±5,29	10,70±1,71
60	166,20±11,34	103,55±7,50	140,40±4,99	32,15±7,26	16,35±5,00	10,15±0,79
90	167,13±7,80*	105,10±5,37	139,03±5,14	30,33±5,82	15,05±4,56	9,78±1,25
120	166,1±6,1*	108,23±7,31	137,03±9,11	30,33±6,26	14,38±4,85	8,68±0,99
150	148,6±14,8*	90,25±8,67*	113,55±19,20	21,53±4,58	10,40±2,80	6,93±1,73
Атропін + даларгін, n=5						
30	174,15±7,78	99,93±9,93	101,93±23,40	21,30±7,08	26,53±3,91	10,38±1,91
60	175,55±8,35	98,98±12,63	104,85±21,90	22,93±7,25	23,30±5,62	9,78±1,44
90	180,58±7,52	102,23±8,91	96,55±7,48	22,48±4,90	22,70±3,82	9,35±1,24
120	182,23±14,90	101,98±15,56	97,20±20,73	20,40±7,87	20,40±4,24	8,75±0,47
150	181,65±9,45	94,98±7,18*	83,68±10,52	16,18±2,37	18,65±2,80	8,50±0,65
Бензогексоній + даларгін, n=6						
30	172,13±12,77	103,50±4,45	153,55±5,76	44,33±5,93	20,45±3,33	8,60±0,95
60	157,15±12,27*	88,08±6,25*	130,88±12,83	28,50±4,10	24,50±1,94*	10,70±1,43
90	162,95±12,03*	88,00±3,72*	136,65±7,04	29,45±2,26	24,50±2,32*	11,70±1,53*
120	159,45±9,63*	88,43±10,32*	135,73±8,12	31,25±4,44	22,20±3,98*	9,48±0,97
150	118,3±19,3*	58,65±9,88*	87,78±27,38*	18,83±2,02*	21,23±2,97	5,68±0,87*

Примітка. # — $p < 0,05$ щодо контролю; * — $p < 0,05$ щодо даларгіну.

пептиду (див. табл. 1). Максимально зменшується концентрація ХК наприкінці 2-ї години досліду на 29,08 % ($p < 0,05$) щодо даларгіну (див. табл. 1). Концентрація ХДХК + ДХК зменшується на 41,4 % ($p < 0,05$) порівняно з дією пептиду (див. табл. 1). Однак за рахунок збільшення виділеного об'єму жовчі в умовах блокади адренорецепторів сумарна секреція ТХК і ХК зростає порівняно зі значеннями, отриманими при введенні лише даларгіну (рис. 2).

За умов введення даларгіну з обзиданом концентрація ТХК знижується на 24,41 % ($p < 0,05$), ТХДХК + ТДХК — на 22,3 % ($p < 0,05$) щодо окремого введення пептиду (див. табл. 1). Секреція ТХК зменшується на 44,1–56,63 % ($p < 0,05$), ТХДХК + ТДХК на 41,6 % ($p < 0,05$) —

59,35 % ($p < 0,01$), ГХДХК + ГДХК на 63,64 % ($p < 0,05$) і ХК — на 50 % ($p < 0,01$) (див. рис. 2). Після введення даларгіну за умов блокади М-холінорецепторів атропіном інтенсивність секреції жовчі зростає на 22,22–33,58 % ($p < 0,05$) щодо окремого введення даларгіну (див. рис. 1, б). При цьому в останній пробі жовчі зменшується концентрація ТХДХК + ТДХК на 18,33 % ($p < 0,05$) та ГХК на 15,75 % ($p < 0,05$) щодо дії даларгіну (див. табл. 1). Тим же часом загалом за дослід секретія ХК зростає на 123,2 % ($p < 0,001$) і ХДХК + ДХК на 30,17 % ($p < 0,05$) порівняно із введенням даларгіну (див. рис. 2, б). Секреція жовчі при дії даларгіну за умов попередньої блокади Н-холінорецепторів посилюється порівняно з окремим введенням пептиду на

24,66–37,31 % ($p < 0,01$) (див. рис. 1, б), тобто змінюється подібно до того, як при введенні пептиду з попередньою блокадою α -адренорецепторів і М-холінорецепторів.

При введенні даларгіну на тлі бензогексонію зменшується концентрація кон'югованих жовчних кислот і підвищується концентрація вільних холатів порівняно з показниками при дії даларгіну: ХК — на 62–64,69 % ($p < 0,05$) і ХДХК + ДХК — на 32,5 % — 22,11 % ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Ймовірно бензогексоній як гангліоблокатор усуває вплив як парасимпатичної, так і симпатичної ланок автономної нервової регуляції, що вказує на залучення обох відділів автономної нервової системи до реалізації впливу даларгіну на холесекрецію. Тобто для впливу да-



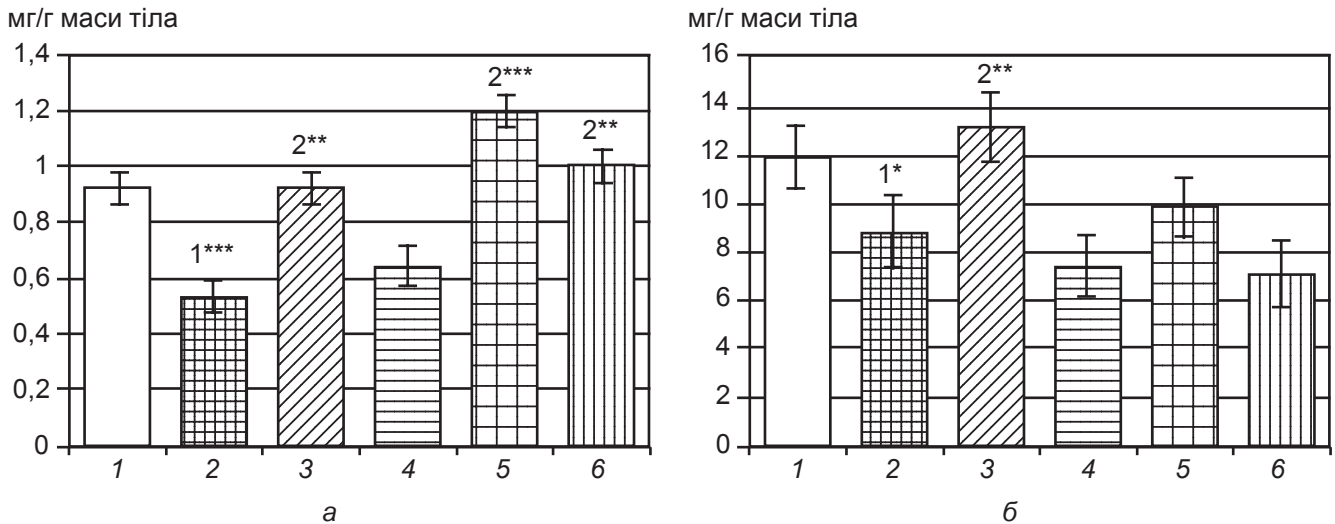


Рис. 2. Вплив даларгіну (1 мг/100 г) на секрецію таурохолевої (а) і холевої (б) кислот із жовчю за умов блокади адренорецепторів і холінорецепторів: 1 — контроль; 2 — даларгін; 3 — фентоламін + даларгін; 4 — обизидан + даларгін; 5 — атропін + даларгін; 6 — бензогексоній + даларгін; 1* — $p < 0,05$; 1*** — $p < 0,001$ щодо контролю; 2** — $p < 0,05$; 2*** — $p < 0,001$ щодо даларгіну

ларгіну на секрецію основних специфічних компонентів жовчі — жовчних кислот — необхідне перебування в активному стані α -адренорецепторів і М- та Н-холінорецепторів.

Таким чином, даларгін викликає зменшення об'єму секретованої печінкою жовчі, але не приводить до збільшення її холелітичності, оскільки концентрація кон'югованих жовчних кислот при дії пептиду зростає. Зміни ефектів даларгіну при блокаді адрено- і холінорецепторів свідчать, що він впливає на жовчосекреторну функцію, модулюючи відповідні нервові механізми її регуляції. Це може бути підставою до подальшого дослідження дії даларгіну на гепатобіліарну систему для обґрунтування його використання у клінічній практиці, зокрема, при функціональних розладах печінки, жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, у тому числі таких, які супроводжуються жовчною гіпертонією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Просекина Е. Ю. Модулирующее влияние лей-энкефалина на желудочную секрецию при использовании различных стимуляторов

/ Е. Ю. Просекина, Т. А. Томова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 29–31.

2. Vaccarino A. L. Endogenous opiates: 1999 / A. L. Vaccarino, A. J. Kastin // Peptides. — 2000. — Vol. 21, N 12. — P. 1975–2034.

3. Паламарчук В. І. D-ларгін ФС від ЗАТ «Лекхім-Харків»: високо-ефективний препарат від вітчизняного виробника з міжнародним сертифікатом якості / В. І. Паламарчук, М. М. Гвоздяк, О. В. Шуляренко // Український медичний часопис. — 2010. — Т. 79, № 5. — С. 121–122.

4. Масюк Т. В. Секреторна функція печінки при дії енкефалінів: автореф. дис. ... канд. біол. наук / Т. В. Масюк. — К., 1996. — 17 с.

5. Вплив опіоїдних пептидів на жовчосекреторну функцію печінки щурів за різних умов їх введення / Л. А. Латищенко, Ж. В. Картіфузова, Є. М. Решетнік [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — Вип. 3. — С. 152–155.

6. Рудин І. В. Влияние даларгина на желчеотделительную функцию печени // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 21–25.

7. Медведев М. А. Роль опиоидных рецепторов печени в регуляции желчеотделения / М. А. Медведев, И. В. Рудин, А. Ф. Гараева // Бюлле-

тень экспериментальной биологии и медицины — 2006. — Т. 142, № 11. — С. 494–496.

8. The role of opioid receptors in regulation of enkephalins-induced choleresis / L. A. Latyshenko, E. M. Reshetnik, S. P. Veselsky [et al.] // The Journal of Physiological Sciences. — 2009. — Vol. 59, Suppl. 1 — P3PM-15–3. — P. 387.

9. Харченко Н. В. Гастроентерологія / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. — К., 2007. — 720 с.

10. А. с. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях / С. П. Весельский, П. С. Лященко, И. А. Лукьяненко. — № 1624322; опубл. 30.01.1991, Бюл. № 4.

