

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-128-132

УДК: 612.35:612.343:615.35

Роль печени в модификации пептидергических механизмов регуляции пищеварительных желез

Жураева М. А., Алейник В. А., Бабич С. М., Якуббекова М. К., Юсупова Н. А.

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан, г. Андижан, 170127, ул. Атабекова, 1

The role of liver in modification of peptidergic mechanisms of regulation of digestive glands

M. A. Zhuraeva, V. A. Aleinik, S. M. Babich, M. K. Yakubbekova, N. A. Yusupova

Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andizhan, 170127, Atabekova St., 1

Для цитирования: Жураева М. А., Алейник В. А., Бабич С. М., Якуббекова М. К., Юсупова Н. А. Роль печени в модификации пептидергических механизмов регуляции пищеварительных желез. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 128–132. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-128-132

For citation: Zhuraeva M. A., Aleinik V. A., Babich S. M., Yakubbekova M. K., Yusupova N. A. The role of liver in modification of peptidergic mechanisms of regulation of digestive glands. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 128–132. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-128-132

✉ *Corresponding author:*

Жураева Мохигуль Азимовна
Mohigul A. Zhuraeva
mohigul_azimovna@mail.ru

Жураева Мохигуль Азимовна, к.м.н., доцент кафедры Врачей общей практики 1 лечебный факультет, соискатель
Алейник Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии
Бабич Светлана Михайловна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой социальной гигиены и управления здравоохранением
Якуббекова Мавлуда Козимжановна, ассистент кафедры факультетской терапии лечебный факультет
Юсупова Нодира Абдурахмановна, соискатель, ассистент кафедры Факультетской терапии

Mohigul A. Zhuraeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practitioners 1,, Faculty of Medicine, applicant

Vladimir A. Aleinik, Doctor of Medical Sciences, Professor, professor, professor of the Department of Normal Physiology

Svetlana M. Babich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Social Hygiene and Health Management

Mavluda K. Yakubbekova, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine

Nodira A. Yusupova, Applicant, Assistant of the Department of Faculty Therapy

Резюме

Проведены исследования на 84 крысах в 12 сериях, по 7 острых экспериментов в каждой серии. Изучали изменение желудочной и поджелудочной секреции при введении короткоцепочного пептида ХЦК-8 и пентагастрина в присутствии трипсина и контрикала. Сделаны выводы, что короткоцепочный пептид ХЦК-8 и пентагастрин утилизируются печенью в значительной степени. Трипсин при прохождении через печень снижает способность печени утилизировать ХЦК-8 и пентагастрин. Ингибитор протеаз контрикал при прохождении через печень повышает способность печени утилизировать эти пептиды. Сделан вывод, что печень участвует в модификации пептидергических механизмов регуляции пищеварительных желез.

Ключевые слова: печень, утилизация, ХЦК-8, пентагастрин, трипсин, контрикал[®], крысы, желудочная секреция, поджелудочная секреция

Summary

Studies were performed on 84 rats in 12 series, 7 acute experiments in each series. Studied the change in gastric and pancreatic secretion with the introduction of the short-chain peptide CCK-8 and pentagastrin in the presence of trypsin and contrycal. It was concluded that the short-chain peptide CCK-8 and pentagastrin are utilized by the liver to a large extent. Trypsin, when passing through the liver, reduces the ability of the liver to utilize CCK-8 and pentagastrin. The protease inhibitor contrycal[®] when passing through the liver increases the ability of the liver to utilize these peptides. It is concluded that the liver is involved in the modification of peptidergic mechanisms of regulation of the digestive glands.

Keywords: liver, utilization, CCK-8, pentagastrin, trypsin, contrycal[®], rats, gastric secretion, pancreas secretion

Рядом исследований было показано физиологическое участие печени в повышенной утилизации короткоцепочечных пептидов, содержащих до 10 аминокислот и низкой утилизации длинноцепочечных пептидов, содержащих более 10 аминокислот. Данная функция печени оказывала влияние на регуляцию секреторной, моторной и нейромодулирующей функции пищеварительных желез [2, 11, 12]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, где демонстрируется присутствие чрезмерного количества циркулирующих в крови кишечных пептидов, которые больная печень не может утилизировать [9,14, 15].

Короткоцепочечные пептиды, имеют рецепторы на афферентных нервных окончаниях периферических нейронов и на нейронах различных отделов ЦНС. В желудке и кишечнике паракринно они осуществляют взаимосвязь эндокринных клеток и нейронов подслизистого нервного сплетения, мезентериальных и афферентных нейронов. Тем самым короткоцепочечные пептиды имеют большое значение в интеграции различных механизмов регуляции.

Увеличение выработки короткоцепочечных пептидов отмечается после поступления пищи в желудочно-кишечный тракт. Кроме того короткоцепочечные пептиды более эффективно стимулируют секрецию пищеварительных желез и проникают через гематоэнцефалический барьер. Например, за счет ХЦК-8, вызывается чувство насыщения, то есть обеспечивается дистантно взаимосвязь клеток пищеварительных желез с различными отделами ЦНС. Это является подтверждением участия короткоцепочечных пептидов в интеграции периферических и центральных механизмов регуляции пищеварительных желез.

Утилизационная способность печени снижается при хронических заболеваниях печени, за счет чего ХЦК-8 увеличивается в периферической крови, в результате могут развиваться энцефалопатии

[12], а также гиперсекреторный синдром поджелудочной железы [10,13] и гипосекреторный синдром желудка [14].

В поступлении короткоцепочечных пептидов в периферическую кровь при отсутствии физиологической надобности существуют ограничивающие механизмы. Так часть короткоцепочечных пептидов может утилизироваться в кишечнике внутриорганно тканевыми и мембранными протеазами, другая часть – в печени, после поступления через портальную систему [1, 10].

Описанные механизмы формируют дополнительные каналы пептидергической регуляции пищеварительных желез.

В последние годы в связи с открытием протеазо-активируемых рецепторов. Высказывается мнение, что панкреатические протеазы в настоящее время не следует рассматривать только с традиционной точки зрения как пищеварительные ферменты, но дополнительно в качестве сигнальных молекул, которые активно участвуют в спектре физиологических и патологических состояний как желудочно-кишечного тракта, так и других систем организма. Предлагается протеазы в целом теперь рассматривать как гормоны, а формирование в связи с этим новых сигнальных путей, как новых механизмов регуляции в физиологических условиях или новых патогенетических звеньев в условиях патологии [14].

Участие печени в утилизации короткоцепочечных пептидов, в частности, ХЦК-8 [3], было показано ранее в работах нашей лаборатории, что также установлено рядом других исследователей [10]. Было обнаружено, что ХЦК-8 утилизируется в значительной степени у здоровых лиц и в меньшей степени у больных циррозом печени [12].

Цель исследования: изучить роль печени в модификации пептидергических механизмов регуляции пищеварительных желез желудка и поджелудочной железы.

Материал и методы

Исследования проведены на 84 крысах в 12 сериях, по 7 острых экспериментов в каждой серии. Изучали изменение поджелудочной секреции, В 1 серии (опытная) вводили в портальную вену короткоцепочечный пептид – ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и секретин (0,15 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора, во 2 серии (опытная) – в периферическую вену вводили ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и секретин (0,15 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора. В 3 серии (опытная) вводили в портальную вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и секретин (0,15 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутрибрюшинно вводили ингибитор протеаз апротинин 25 000 АТрЕ/кг. В 4 серии (опытная) вводили в периферическую вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и секретин (0,15 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутрибрюшинно вводили ингибитор протеаз апротинин 25 000 АТрЕ/кг. В 5 серии (опытная) вводили в портальную вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и секретин (0,15 мкг/кг) совместно с трипсином в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического

раствора. В 6 серии (опытная) вводили в периферическую вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и секретин (0,15 мкг/кг) совместно с трипсином в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора.

Также изучали изменение желудочной секреции, в 7 серии (опытная) вводили в портальную вену короткоцепочечный пептид – пентагастрин (Г-5) в дозе 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора, в 8 серии (опытная) – в периферическую вену вводили Г-5 в дозе 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора. В 9 серии (опытная) вводили в портальную вену Г-5 в дозе 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутрибрюшинно вводили ингибитор протеаз апротинин 25 000 АТрЕ/кг. В 10 серии (опытная) вводили в периферическую вену Г-5 в дозе 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутрибрюшинно вводили ингибитор протеаз апротинин 25 000 АТрЕ/кг. В 11 серии (опытная) вводили в портальную вену Г-5 в дозе 0,1 мкг/кг, совместно с трипсином в дозе 300 мкг/кг в 0,3 мл

физиологического раствора. В 12 серии (опытная) вводили в периферическую вену Г-5 в дозе 0,1 мкг/кг, совместно с трипсином в дозе 300 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора.

Секрецию желудочных желез изучали на крысах в экспериментах под гексеналовым наркозом: внутривенно вводили 0,3 мл 5%-ного раствора гексенала на 100 г массы тела, методом непрерывной перфузии по Ghosh и Schild [6]. Перфузат желудка собирали 20 мин периодами, в течение 40 мин (два 20-минутных периода) до и 40 мин (два 20-минутных периода) после введения внутривенно пентагастрина 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора.

Исследование секреции поджелудочной железы проводили подуретановым наркозом: внутривенно в дозе 1,1 г/кг веса. Поджелудочный сок собирали 20 мин периодами в стандартный

стеклянный капилляр для определения СОЭ, в течение 40 мин (два 20 мин периода) до и 40 мин (два 20 мин периода) после введения внутривенно или в/в исследуемых веществ.

В составе желудочного перфузата определяли: выделение протеаз по общей протеолитической активности (ОПА) спектрофотометрическим методом [5], дебит соляной кислоты титрованием перфузата NaOH [5]. В составе поджелудочного сока определяли: выделение протеаз по общей протеолитической активности (ОПА) спектрофотометрическим методом [6], выделение амилазы фотометрическим методом [6] по убыванию окрашки крахмала.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), их ошибок (m) и достоверности разности сравниваемых величин Стьюдента-Фишера (t).

Результаты и их обсуждение

Результаты экспериментов на крысах показали, что объем выделяемого поджелудочного сока под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, был достоверно ниже таковых показателей при введении ХЦК-8 в периферическую вену.

При совместном введении трипсина и ХЦК-8, по отношению к результатам введения только ХЦК-8, отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение в портальную вену по отношению к введению только ХЦК-8 (рис. 1А).

При совместном введении аprotинина и ХЦК-8, по отношению к результатам введения только ХЦК-8, отмечалось недостоверное как снижение показателей при введении в периферическую вену и достоверное снижение при введении в портальную вену (рис. 1А).

Под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, показатели ОПА были менее выражены и достоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. При совместном введении трипсина и ХЦК-8, по отношению к результатам введения только ХЦК-8, отмечалось недостоверное

увеличение показателей ОПА при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену. В тоже время под влиянием совместно аprotинина и ХЦК-8 отмечалось недостоверное снижение показателей ОПА при введении в периферическую вену и достоверное уменьшение при введении в портальную вену (рис. 1Б).

При этом показатели амилазы под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, были достоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. Под влиянием совместно трипсина и ХЦК-8, в сравнении с введением только ХЦК-8, отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену (рис. 1В).

В тоже время под влиянием совместно аprotинина и ХЦК-8, в сопоставлении с введением только ХЦК-8, отмечалось недостоверное уменьшение показателей при введении в периферическую вену и достоверное снижение при введении в портальную вену (рис. 1В).

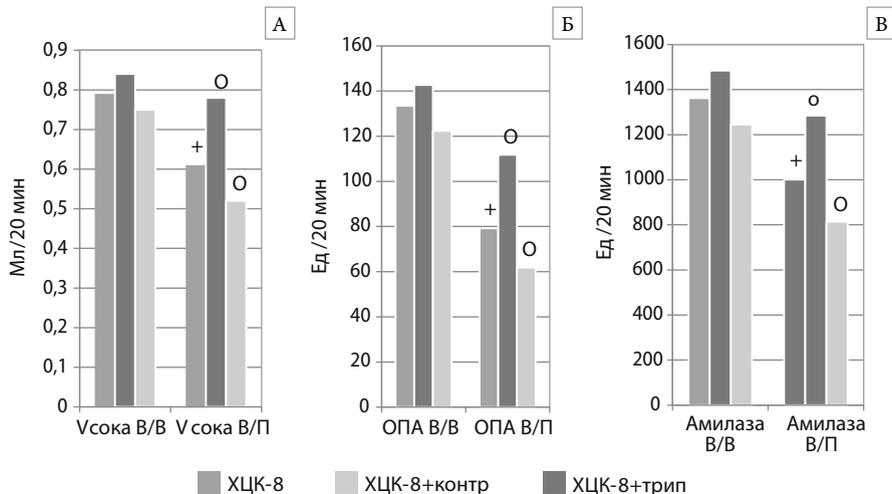
Рисунок 1.

Изменение показателей (А - объема, Б - ОПА, В - амилазы) поджелудочного сока у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П), ХЦК-8, трипсина совместно с ХЦК-8, аprotинина совместно с ХЦК-8.

Примечание:

+ - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением ХЦК-8 в периферическую вену.

О - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением ХЦК-8 в портальную вену.



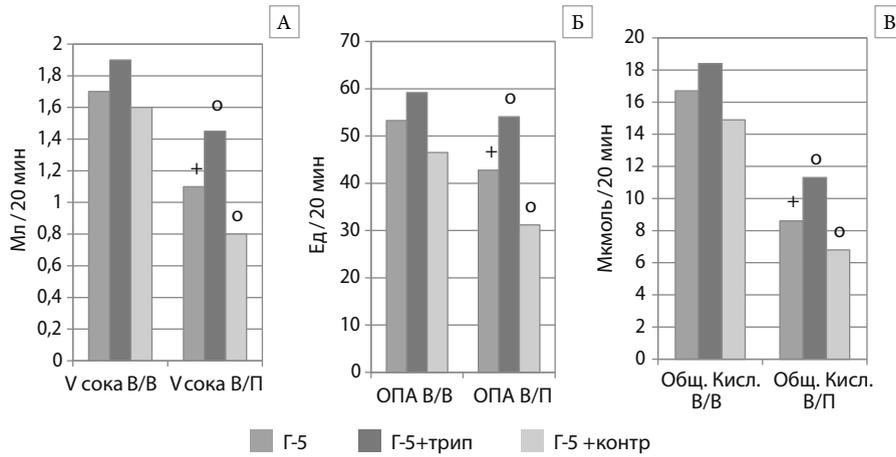


Рисунок 2. Изменение показателей (А – объема, Б – ОПА, В – общей кислотности) желудочного сока у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П), пентагастрина-Г-5, совместно трипсина и пентагастрина-Г-5, совместно апротинина и пентагастрина-Г-5.

Примечание:
+ – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену.
o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в портальную вену.

Объем выделяемого желудочного сока под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, был достоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. Совместное введение трипсина и Г-5, по отношению к результатам введения только Г-5, вызывало недостоверное увеличение показателей объема желудочного сока при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену. В тоже время под влиянием совместно апротинина и Г-5 отмечалось недостоверное уменьшение этих показателей при введении в периферическую вену и достоверное снижение при введении в портальную вену (рис. 2А).

Под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, показатели ОПА были недостоверно ниже таковых показателей при введении в периферическую вену. При этом под влиянием совместного введения трипсина и Г-5, по отношению к результатам введения только Г-5, отмечалось недостоверное увеличение показателей ОПА при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену. В тоже время под влиянием совместно апротинина и Г-5 отмечалось недостоверное снижение показателей ОПА при введении в периферическую вену и достоверное уменьшение при введении в портальную вену (рис. 2Б).

При этом показатели общей кислотности желудочного сока под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, были достоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. При совместном введении трипсина и Г-5, в сравнении с введением только Г-5, отмечалось недостоверное увеличение показателей общей кислотности желудочного сока при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену (рис. 2В).

В тоже время под влиянием совместно апротинина и Г-5 отмечалось недостоверное уменьшение

показателей общей кислотности желудочного сока при введении в периферическую вену и достоверное снижение при введении в портальную вену (рис. 2В).

Установлено, что при прохождении через печень короткоцепочных пептидов происходит достоверное снижение показателей поджелудочного сока под влиянием ХЦК-8 и желудочного сока под влиянием пентагастрина. При этом совместное введение трипсина с ХЦК-8 в периферическую вену вызывало недостоверное увеличение, а в портальную вену достоверное увеличение всех учитываемых показателей поджелудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только ХЦК-8. Подобная закономерность отмечалась при совместном введении трипсина с пентагастрином: в периферическую вену – недостоверное увеличение, а в портальную вену – достоверное увеличение всех учитываемых показателей желудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только пентагастрина.

Введение апротинина в периферическую вену совместно с ХЦК-8 вызывало недостоверное, а в портальную вену достоверное уменьшение всех учитываемых показателей по отношению к таковым с введением только ХЦК-8. Похожая тенденция отмечалась при совместном введении апротинина с пентагастрином: в периферическую вену – недостоверное уменьшение, а в портальную вену – достоверное снижение всех учитываемых показателей желудочного сока по отношению к таковым показателям с введением только пентагастрина.

Таким образом, трипсин, инкретируемый поджелудочной железой, и его ингибиторы являются факторами, влияющими на утилизацию печенью короткоцепочных пептидов, которые могут участвовать в модификации пептидергических механизмов регуляции пищеварительных желез желудка и поджелудочной железы.

Выводы

Короткоцепочные пептиды ХЦК-8 и Г-5в значительной степени утилизируются печенью. Трипсин, при прохождении через печень, снижает способность печени утилизировать эти пептиды, за счет чего стимулирует секреторную функцию желудка и поджелудочной железы. Ингибитор протеаз контрикал, при прохождении через печень, повышает

способность печени утилизировать ХЦК-8 и Г-5, за счет чего снижает секреторную функцию желудка и поджелудочной железы. Трипсин, инкретируемый поджелудочной железой, и его ингибиторы могут участвовать в модификации механизмов регуляции функции желудка и поджелудочной железы.

Литература | References

1. *Алейник В.А., Бабич С.М.* Влияние различных доз трипсина на изменение утилизации печенью пентагастрина // Вестник ТМА, 2013, № 1, С. 13–16.
Aleynik V. A., Babich S. M. Vliyanie razlichnih doz tripsina na izmenenie utilizatsii pechenju pentagastrina [The effect of various doses of trypsin on the change in liver utilization of pentagastrin]. Vestnik TMA – Bulletin of TMA, 2013, no 1, pp.13–16.
2. *Алейник В.А., Бабич С.М.* Влияние панкреатических протеолитических и непротеолитических гидролаз на изменение утилизации печенью пентагастрина // Ж-л теор.и клин.мед., 2013, № 5, С. 20–23.
Aleynik V. A., Babich S. M. Vliyanie pankreaticheskikh proteoliticheskikh i neproteoliticheskikh gidrolaz na izmenenie utilizatsii pechenj u pentagastrina [The effect of pancreatic proteolytic and non-proteolytic hydrolases on the change in liver utilization of pentagastrin]. Jurnalteoreticheskoy i klinicheskoy medicine – Journal of Theoretical and Clinical Medicine, 2013, no5, pp.20–23.
3. *Алейник В.А., Бабич С.М.* Изменение панкреатической секреции при введении различных доз трипсина в периферическую и портальную вены // Ж-л теорет.и клин.мед., 2012, № 4, С. 9–12.
Aleynik V. A., Babich S. M. Izmenenie pankreaticheskoy sekretsii pri vvedenii razlichnih doz tripsina v perifericheskuyu i portalnuju veni [Change in pancreatic secretion with the introduction of various doses of trypsin into the peripheral and portal veins]. Jurnal teoreticheskoy i klinicheskoy medicine – Journal of Theoretical and Clinical Medicine, 2012, no.4, pp.9–12.
4. *Бабич С.М., Алейник В.А.* Изменение желудочной секреции при введении в периферическую и портальную вены пентагастрина и лей-энкефалина // Ж-л Врач-аспирант, Воронеж, 2010. – № 5,2 (42). – С. 252–257.
Babich S. M., Aleynik V. A. Izmenenie jeludochnoy sekretsii priv vedenii v perifericheskuyu i portalnuju veni pentagastrina i ley-enkefalina [Changes in gastric secretion when pentagastrin and leu-enkephalin are introduced into the peripheral and portal veins]. Journal of vrach-aspirant, Voronej- Journal Postgraduate Student, Voronezh, 2010, no 5,2 (42), pp.252–257
5. *Андреева Ю.В.* Влияние голодания и возобновления кормления на секреторную функцию желудка / Дисс., канд. биол. наук, Санкт-Петербург, 2007,140 с.
Andreeva Yu. V. Vliyanie golodaniya i vozobnovleniya kormleniya na sekretornuyu funktsiyu jeludka. Diss. candidata boil. nauk [The effect of fasting and resumption of feeding on the secretory function of the stomach. Candidate biol. Sci. diss.]. Sankt-Peterburg, 2007, 140 p.
6. *Смелышева, Л.Н.* Секреторная функция желудка и поджелудочной железы при действии эмоционального стресса / Дисс... канд.мед.наук., Тюмень, 2007, 278 с.
Smelishcheva L. N. Sekretornaya funktsiya jeludka i podjeludochnoy jelezi pri deystvii emotsionalnogo stressa. Diss. candidata med. nauk [Secretory function of the stomach and pancreas under the influence of emotional stress. Candidate med. sci. diss.]. Tyumen, 2007, 278 p.
7. *Akere A. et al.* Upper gastrointestinal endoscopy in patients with cirrhosis: spectrum and prevalence of lesions. Annals of tropical medicine and public health, 2016, Vol. 9, № 2, P. 112.
8. *Bhattacharyya R. et al.* A prospective pilot study of the prevalence of pancreatic disease in patients with alcohol related liver disease using faecal elastase-1. Gut, 2011, Vol.60, Suppl 1, pp. A238-A238.
9. *Hoffmaster KA, Zamek-Gliszczyński MJ, Pollack GM, Brouwer KL.* Hepatobiliary disposition of the metabolically stable opioid peptide [D-Pen2, D-Pen5]-enkephalin (DPDPE): pharmacokinetic consequences of the interplay between multiple transport system. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, vol.311(3), pp.1203–10.
10. *Kalaitzakis E., Bjornsson E.* Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: is there a role of malnutrition. World J Gastroenterol, 2008, 14: 3438–3439.
11. *Katakura Y. et al.* Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2005, Vol.11, № 23, С. 3508.
12. *Mazaki-Tovi M. et al.* Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders. The Veterinary record, 2012, Vol. 171, № 1, pp. 19–19.
13. *Ramachandran R., Hollenberg M. D.* Proteinases and signaling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. Br. J. Pharmacol. 2008. Vol. 153, pp. 263–282.
14. *Rehfeld JF., Bundgaard JR., Hannibal J. et al.* The Cell-Specific Pattern of Cholecystokinin Peptides in Endocrine Cells Versus Neurons Is Governed by the Expression of Prohormone Convertases 1/3, 2, and 5/6. Endocrinology, 2007, Vol. 149, № 4, pp.1600–1608.
15. *Valentini L, Schuetz T, Omar A, Gläser S, Kasim E, et al.* Abnormal plasma peptide YY(3–36) levels in patients with liver cirrhosis. Nutrition, 2011, 27: 880–884.