

Роль опиоидных пептидов в регуляции желчеотделения при интактной и изолированной печени

Рудин И.В., Медведев М.А.

The role of opioid peptides in regulation of bile secretion in intact and isolated liver

Roudin I.V., Medvedev M.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Рудин И.В., Медведев М.А.

В острых опытах на белых крысах и на изолированной перфузируемой печени белых крыс изучено влияние даларгина (неселективный μ - и δ -агонист), DADLE (селективный δ -агонист) и DAGO (селективный μ -агонист) на скорость желчеобразования и секрецию холатов. Выявлено, что эффекты опиоидных пептидов, наблюдающиеся на изолированной печени, могут маскироваться более высокими уровнями иерархической регуляции при интактной печени.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, даларгин, DAGO, налоксон, секреция желчи.

Influence of dalargin (non-selective μ - and δ -agonist), DADLE (selective) and DAGO (selective μ -agonist) on the bile secretion frequency and cholates secretion was studied in acute experiments on isolated perfused liver of the white rats. Opioid peptides effects on isolated liver were revealed to mask by the higher levels of hierarchic regulation in intact liver.

Key words: opioid peptides, dalargin, DAGO, naloxone, secretion of bile.

УДК 616.36-008.8:577.15

В последние годы доказано участие системы опиоидных пептидов в регуляции секреторного процесса в печени (Лященко П.С. с соавт., 1992; Весельский С.П., 2004). Регуляция желчеотделения является сложным многоплановым процессом, включающим в себя различные иерархические уровни — органный, вегетативный

и центральный (Есипенко Б.Е. с соавт., 1983; Мясук А.И. 1991; Cucchiario G. с соавт., 1992; Tsurukawa N. с соавт., 1992). Вегетативная регуляция различных органов и систем осуществляется с участием опиоидных пептидов, которые модулируют выход медиатора по механизму отрицательной обратной связи (Wegener K. с соавт., 1994; Yamazaki T. с соавт., 2001) или предположительно сами являются медиаторами (Koynagawa H. с соавт., 1989; Bergasa N.V. с соавт., 1999), при этом в печени обнаружены опиоидные пептиды (El-Salhy M., 2000) и рецепторы к ним (Wittert G. с соавт., 1996).

Учитывая вышеизложенное, представлялось необходимым выяснить взаимоотношение различных уровней регуляции опиоидергической системы в реализации эффекта опиоидных пептидов на желчеотделение, в частности, собственных опиоидных рецепторов изолированной печени и периферических опиоидных рецепторов организма при интактном органе.

Исследования с периферическим введением аналогов опиоидных пептидов проводились в остром опыте на беспородных белых крысах-самцах массой 180—220 г. Животные включались в эксперимент после 12-часового голодания в условиях свободного доступа к воде. Под нембуталовым наркозом желчь для исследования собиралась путем канюлирования общего желчного протока. Сбор желчи осуществлялся с интервалом в 1 ч в течение 3 ч от начала эксперимента.

Лиганды опиоидных рецепторов вводились внутривентрально после выполнения всех хирургических манипуляций и канюлирования общего желчного протока. Сбор желчи для исследования начинали через

10 мин после введения опиоидных пептидов. Контролем служили эксперименты с внутрибрюшинным введением физиологического раствора. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществлялись в соответствии с требованиями Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Определяли количество секретированной желчи в каждом временном промежутке, а также содержание в желчи желчных кислот (Мирошниченко В.П. с соавт., 1978).

Перфузия изолированной печени беспородных белых крыс проводилась бикарбонатным буфером Рингера—Кребса, содержащим 100 мкмоль/л таурохолата натрия, при 37 °С (Misra S. с соавт., 1999; Liu B.H. с соавт., 2004). Перфузию проводили через печеночную артерию и портальную вену (Luers C. с соавт., 2000). Сбор печеночного секрета начинали через 10 мин после начала перфузии. Аналоги опиоидных пептидов вводили в перфузионный раствор непосредственно перед началом сбора печеночного секрета. Изучение скорости желчеобразования и количества секретированного таурохолата натрия проводили через 30 мин и 1 ч от начала сбора печеночного секрета. Определяли скорость секреции и содержание в секрете таурохолата натрия (Мирошниченко В.П. с соавт., 1978).

Использовали следующие синтетические аналоги опиоидных пептидов: даларгин — смешанный агонист δ - и μ -опиоидных рецепторов; DADLE — селективный агонист δ -опиоидных рецепторов; DAGO — селективный агонист μ -опиоидных рецепторов в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела для внутрибрюшинного введения и 5 мкг на 1 л перфузионного раствора; налоксона гидрохлорид — антагонист опиоидных рецепторов — 1 мг на 1 кг массы тела для внутрибрюшинного введения и 0,5 мг на 1 л перфузионного раствора при перфузии изолированной печени.

Статистическую обработку результатов групп с периферическим введением препаратов проводили с использованием t -критерия Стьюдента и Манна—Уитни. Проверку нормальности распределения проводили с использованием одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Периферическое введение даларгина не оказывало достоверного влияния на скорость желчеотока ни в один из исследованных временных промежутков.

Секреция желчных кислот под влиянием даларгина повышалась в течение 1 ч исследования на 50,33% по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В течение 2-го и 3-го ч исследования показатели от контрольных не отличались. Периферическое введение DADLE вызывало достоверное повышение скорости желчеотока на протяжении 3 ч эксперимента на 33,3% ($p < 0,001$), 28,2% ($p < 0,001$) и 36,84% ($p < 0,001$) к 1, 2 и 3-му ч исследования соответственно.

Секреция желчных кислот под влиянием периферической стимуляции δ -опиоидных рецепторов с помощью DADLE повышалась на протяжении 1-го ч исследования на 18% ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Стимуляция периферических μ -опиоидных рецепторов с помощью DAGO приводила к повышению скорости желчеотока на протяжении 1-го ч на 25,0% ($p < 0,01$), 2-го ч — на 23,0% ($p < 0,005$) и 3-го ч эксперимента — на 15,8% ($p < 0,02$). Секреция желчных кислот при периферическом введении DAGO не изменялась на протяжении 3 ч эксперимента.

Неселективная стимуляция δ - и μ -опиоидных рецепторов печени путем добавления в перфузионный раствор даларгина приводила к высокодостоверному повышению скорости образования печеночного секрета на протяжении первого 30-минутного промежутка исследования на 67,2% ($p < 0,001$) и второго 30-минутного промежутка — 1 ч — на 48,5% ($p < 0,001$) по отношению к контролю без введения даларгина в перфузионный раствор. Секреция таурохолата при этом также возрастала на 40,3% ($p < 0,001$) и 34,5% ($p < 0,001$) к 30 мин и 1 ч исследования соответственно.

Селективная стимуляция δ -опиоидных рецепторов печени при добавлении в перфузионный раствор DADLE приводила к высокодостоверному увеличению скорости образования печеночного секрета на 63,9% ($p < 0,001$) в первые 30 мин эксперимента и на 56,0% ($p < 0,001$) на протяжении второго 30-минутного промежутка по отношению к контролю. Секреция таурохолата при этом была также повышена по отношению к контрольной группе на 48,5% ($p < 0,001$) и на 37,4% ($p < 0,001$) в первые и вторые 30 мин исследования соответственно. Введение в перфузионный раствор DAGO приводило к выраженному уменьшению скорости образования печеночного секрета на 54,1% ($p < 0,001$) в первый исследованный временной промежуток и на 44,0% ($p < 0,001$) — во второй промежуток. Секреция холатов при этом также

была значительно снижена — на 61,45% ($p < 0,001$) и на 60,0% ($p < 0,001$) — в первые и вторые 30 мин исследования соответственно. Поскольку все эти изменения устранялись предварительным введением в перфузат налоксона гидрохлорида, можно заключить, что эффекты изученных аналогов вызваны их взаимодействием с опиоидными рецепторами печени.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что реакция секреторного аппарата печени на опиоидные пептиды зависит от того, находится ли печень под регуляторным влиянием нервных и гуморальных факторов целостного организма или преобладающими являются эффекты собственных опиоидных рецепторов печени. В частности, при применении даларгина на изолированном органе выявляется эффект стимуляции желчеотока, который отсутствовал на интактной печени. Появляется эффект увеличения секреции желчных кислот изолированной печенью под влиянием DADLE, отсутствовавший в ситуации, когда печень находилась под регуляторным влиянием нервной и гуморальной систем, а также усиливается эффект увеличения секреции холатов по сравнению с интактным органом. Наблюдается эффект уменьшения скорости желчеобразования под влиянием стимуляции собственных μ -опиоидных рецепторов с помощью DAGO, обратный эффекту агониста на интактной печени, а также снижение по сравнению с контролем секреции таурохолата, тогда как при интактной пече-

ни секреция холатов под влиянием DAGO не изменялась.

Все это позволяет сделать вывод о том, что некоторые эффекты опиоидных пептидов, которые проявляются при стимуляции собственных опиоидных рецепторов печени, в целом организме могут маскироваться более высокими иерархическими уровнями опиоидергической регуляции секреции желчи. Вероятно, такая реакция секреторного аппарата печени может иметь физиологический смысл, заключающийся в возрастании значения местных опиоидергических регуляторных механизмов при автономизации органа. В фундаментальной работе Г.Г. Коротько (2003) показано, что при различных патологических состояниях гастродуоденопанкреатического комплекса и стрессе неадекватная метаболическим запросам регуляция органа увеличивает значимость локальных регулирующих механизмов. Учитывая, что при стрессорных воздействиях (Лишманов Ю.Б. с соавт., 2003) и патологии органов желудочно-кишечного тракта (Thornton J.R. с соавт., 1989) в крови повышается содержание опиоидных пептидов, можно предполагать, что в условиях нарушения регуляции более высокими уровнями в иерархии регуляторных механизмов опиоидные пептиды могут участвовать в механизмах локального восстановления состояния компонентов трофосистемы органа.

Поступила в редакцию 30.05.2006 г.