

УДК 612.323:612.352

ТРИПСИН КАК МОДИФИЦИРУЮЩИЙ ФАКТОР В УТИЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНЬЮ ПЕНТАГАСТРИНА

Алейник В.А., Бабич С.М., Жураева М.А., Зулунова И.Б.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, e-mail: bsm959@mail.ru

На 70 крысах в 10 сериях по 7 острых экспериментов в каждой серии изучали изменение утилизации печени короткоцепочного пептида – пентагастрина (Г-5) и длинноцепочного пептида – гастрин-17, а также влияние трипсина на степень утилизации печени пентагастрина по степени изменения секреторной функции желудка. Исследуемые пептиды и трипсин вводили в периферическую и портальную вены крыс. Эффекты сравнивали между собой и с эффектами введения физиологического раствора. Было установлено, что введение трипсина в периферическую вену совместно с пентагастрином вызывало недостоверное увеличение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением только пентагастрина. В то же время введение трипсина в портальную вену совместно с пентагастрином вызывало достоверное увеличение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением только пентагастрина. Сделан вывод, что у крыс печень утилизирует короткоцепочный пептид пентагастрин. Трипсин при совместном введении с пентагастрином в портальную вену увеличивает секреторную активность желудка, по сравнению с внутривенным введением только пентагастрина, а также при введении в периферическую вену трипсина совместно с пентагастрином. Это показывает, что трипсин при внутривенном введении, снижая утилизацию пентагастрина в печени, способствует большему содержанию его в периферической крови и большей стимуляции желудочной секреции. Тем самым трипсин через уменьшение утилизации короткоцепочных пептидов в печени участвует в модификации пептидергических механизмов регуляции секреции желудочных желез.

Ключевые слова: пентагастрин, гастрин-17, трипсин, секреция желудочных желез, печень, утилизация

TRIPSIN AS A MODIFYING FACTOR IN THE LIVER'S UTILIZATION OF PENTAGASTRIN

Aleynik V.A., Babich S.M., Zhuraeva M.A., Zulunova I.B.

Andizhan State Medical Institute, Andizhan, e-mail: bsm959@mail.ru

In 70 rats in 10 series of 7 acute experiments in each series, the change in liver utilization of the short-chain peptide, pentagastrin (G-5) and long-chain peptide (gastrin-17), and the effect of trypsin on the degree of utilization of pentagastrin by the degree of change in the secretory function of the stomach were studied. The investigated peptides and trypsin were introduced into the peripheral and portal veins of rats. The effects were compared with each other and with the effects of introducing saline. It was found that the introduction of trypsin in the peripheral vein in conjunction with pentagastrin caused an unreliable increase in all the indicators considered relative to those with the introduction of only pentagastrin. At the same time, the administration of trypsin to the portal vein in conjunction with pentagastrin caused a significant increase in all the indicators considered in relation to those with the introduction of only pentagastrin. It was concluded that the liver utilizes a short-chain peptide pentagastrin in rats. Trypsin, when administered together with pentagastrin in the portal vein, increases the secretory activity of the stomach, compared with the intra-portal administration of only pentagastrin, as well as the introduction of trypsin in the peripheral vein in conjunction with pentagastrin. This shows that trypsin with intraportal administration, reducing the utilization of pentagastrin in the liver, contributes to its greater content in the peripheral blood and to a greater stimulation of gastric secretion. Thus, trypsin, through a reduction in the utilization of short-chain peptides in the liver, is involved in the modification of peptidergic mechanisms regulating the secretion of the gastric glands.

Keywords: pentagastrin, gastrin-17, trypsin, the secretion of the gastric glands, liver, utilization

Актуальность изучения панкреатических протеаз, инкретируемых пищеварительными железами в кровь, имеет значение в связи с появившимся в последние годы большим количеством работ о рецепторах, активируемых протеазами. Рецепторы расположены на клеточных мембранах различных органов и тканей, через которые может осуществляться усиление или снижение функциональной активности этих органов и тканей организма под влиянием панкреатических протеаз [1, 2].

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 новые механизмы регуляции в физиологических условиях или новые патогенетические звенья в условиях патологии. Так же протеазо-активируемые рецепторы рассматриваются как привлекательный объект для разработки новых лекарственных средств [3].

Ранее в работах нашей лаборатории было показано участие печени в утилизации короткоцепочных пептидных регуляторов (пентагастрина, лейэнкефалина и ХЦК-8), что может рассматриваться как дополнительный модифицирующий фактор в пептидергических механизмах регуляции пищеварительных желез [4]. Так же в нашей лаборатории было установлено, что под влиянием внутривенного введения трипсина увеличивается ферментовыделительная деятельность желудочных желез [5]. Для нас представляло интерес изучение особенностей участия печени в утилизации короткоцепочных и длинноцепочных пептидов, а также участие трипсина в изменении утилизации печенью короткоцепочных пептидов как модифицирующего фактора в механизмах регуляции секреции пищеварительных желез.

Цель исследования: изучить у крыс изменение утилизации печенью короткоцепочного пептида – пентагастрина и длинноцепочного пептида – гастрин-17, а также влияние трипсина на степень утилизации печенью короткоцепочного пептида пентагастрина по степени изменения секреторной функции желудка.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 70 крысах в 10 сериях, по 7 острых экспериментов в каждой серии. Изучали изменение желудочной секреции, в 1 серии (контрольная) при введении в портальную вену 0,3 мл физиологического раствора, во 2 серии (контрольная) при введении в периферическую вену 0,3 мл физиологического раствора. В 3 серии (опытная) вводили в портальную вену короткоцепочный пептид – пентагастрин (Г-5) 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора, в 4 серии (опытная) – в периферическую вену вводили пентагастрин (Г-5) 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора. В 5 серии (опытная) вводили в портальную вену длинноцепочный пептид – гастрин (Г-17) в эквивалентной дозе к пентагастрину 0,28 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора, в 6 серии (опытная) вводили в периферическую вену длинноцепочный пептид – гастрин (Г-17) в эквивалентной дозе к пентагастрину 0,28 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора. В 7 серии (опытная) вводили в портальную вену трипсин в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора, в 8 серии (опытная) вводили в периферическую вену трипсин в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора. В 9 серии (опытная) вводили совместно в портальную вену пентагастрин (Г-5) 0,1 мкг/кг и трипсин в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора. В 10 серии (опытная) вводили совместно в периферическую вену пентагастрин (Г-5) 0,1 мкг/кг и трипсин в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора. Исследование проводили под гексеналовым наркозом: внутривенно вводили 0,3 мл 5%-ного раствора гексенала на 100 г массы тела. Секрецию желудочных желез исследовали 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 изучаемого вещества (физ. раствор, пентагастрин, гастрин – 17, трипсин, трипсин + пентагастрин).

В составе желудочного перфузата определяли: выделение протеаз по общей протеолитической активности (ОПА) спектрофотометрическим методом [7], дебит соляной кислоты титрованием перфузата NaOH [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты экспериментов на крысах показали, что объем выделяемого желудочного сока под влиянием Г-5, введенного в периферическую вену (в/в), был достоверно выше, чем после введения физиологического раствора (рис. 1, А). При этом под влиянием Г-17, введенного в периферическую вену (в/в), также объем выделяемого желудочного сока был достоверно выше, чем после введения физиологического раствора, и незначительно выше, чем при введении Г-5 (рис. 1, А).

При введении Г-5 внутрипортально отмечалось достоверное увеличение выделения объема желудочного сока, по сравнению с этим показателем при внутрипортальном введении физиологического раствора. В то же время показатели при внутрипортальном введении Г-5 были достоверно ниже, чем таковые значения при введении его в периферическую вену. Внутрипортальное же введение Г-17 вызывало достоверное увеличение объема желудочного сока, по сравнению с внутрипортальным введением, как физиологического раствора, так и Г-5. При этом показатели при внутрипортальном введении Г-17 были незначительно ниже, чем при введении этого пептида в периферическую вену (рис. 1, А).

Показатели ОПА желудочного сока после введения Г-5 в периферическую вену также были достоверно выше, в сравнении с показателями после введения физиологического раствора (рис. 1, Б). При введении пептида Г-17 в периферическую вену показатели ОПА также были достоверно выше, в сравнении с данными после введения физиологического раствора и незначительно ниже, чем после введения Г-5.

Внутрипортальное введение Г-5 вызывало достоверное увеличение выделения ОПА, по сравнению с этим показателем при внутрипортальном введении физиологического раствора. В то же время показатели ОПА при внутрипортальном введении Г-5 были значительно ниже, но не достоверно, чем таковые значения при введении в периферическую вену. Внутрипортальное же введение Г-17 вызывало достоверное увеличение ОПА, по сравнению с внутри-

портальным введением физиологического раствора, и Г-5. При этом показатели при внутривенном введении Г-17 были незначительно ниже, чем при введении этого пептида в периферическую вену (рис. 1, Б).

Показатели общей кислотности желудочного сока имели закономерности, отмеченные по выделению объема желудочного сока и ОПА. После введения в периферическую вену эффекты Г-5 были достоверно выше эффектов физраствора. Также и после введения в периферическую вену эффекты Г-17 были достоверно выше эффектов физраствора, но незначительно ниже таковых после введения Г-5. При внутривенном введении эффекты Г-5 были выше, чем физраствора, однако эти показатели были достоверно ниже, чем после введения его в периферическую вену. В то же время внутривенное введение Г-17 вызвало достоверное увеличение общей кислотности желудочного сока, по сравнению с внутривенным введением физиологического раствора, а также Г-5. При этом показатели при внутривенном введении Г-17 были незначительно ниже, чем при введении этого пептида в периферическую вену (рис. 1, В).

Результаты экспериментов на крысах показали, что объем выделяемого желудоч-

ного сока под влиянием трипсина в периферическую вену (в/в) был не достоверно выше, чем после введения физиологического раствора. А под влиянием трипсина, введенного в портальную вену (в/п), был достоверно выше, чем после введения физиологического раствора (рис. 2, А).

Объем выделяемого желудочного сока под влиянием Г-5, введенного как в периферическую вену, так и портальную вену, был достоверно выше таковых показателей после введения физиологического раствора. При этом показатели под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, были достоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. В то же время под влиянием совместно трипсина и Г-5 по сравнению с только Г-5, отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену (рис. 2, А).

Показатели ОПА желудочного сока после введения трипсина, как в периферическую вену, так и в портальную вену, были недостоверно выше, чем после введения физиологического раствора, но незначительно выше, чем при введении в периферическую вену.

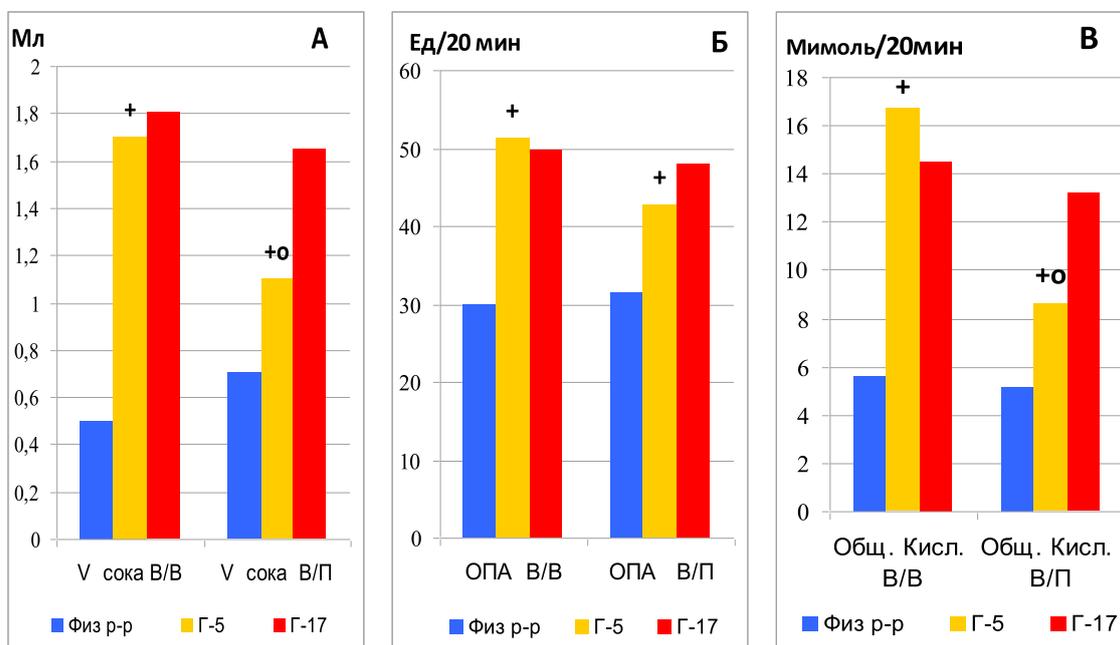


Рис. 1. Изменение показателей желудочной секреции у крыс при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) 0,3 мл физиологического раствора, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и гастрина Г-17 (0,28 мкг/кг).

+ – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора.
o – достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену

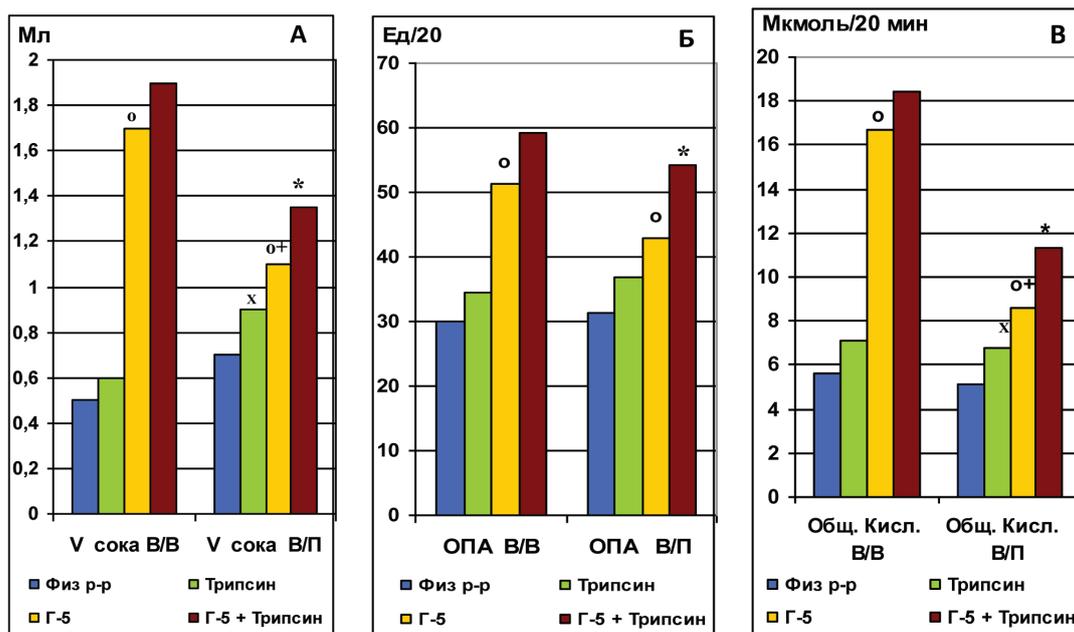


Рис. 2. Изменение показателей желудочной секреции у крыс при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) физиологического раствора, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг), трипсина и совместно пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и трипсина.

* – достоверно отличающиеся величины пентагастрина + трипсина относительно показателей с введением пентагастрина.

o – достоверно отличающиеся величины пентагастрина относительно показателей с введением физиологического раствора.

x – достоверно отличающиеся величины трипсина относительно показателей с введением физиологического раствора.

+ – достоверно отличающиеся величины пентагастрина внутривенно относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену

Под влиянием Г-5, введенного как в периферическую вену, так и в портальную вену, показатели ОПА были достоверно выше, чем таковые показатели после введения физиологического раствора. При этом показатели под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, были недостоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. В то же время под влиянием совместно трипсина и Г-5 отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену по сравнению с введением только Г-5 (рис. 2, Б).

Показатели общей кислотности желудочного сока имели закономерности, отмеченные по выделению объема желудочного сока и ОПА. После введения трипсина в периферическую вену (в/в), эти показатели были недостоверно выше, чем после введения физиологического раствора. А под влиянием введения трипсина в портальную вену (в/п) были достоверно выше, чем после введения физиологического раствора.

Под влиянием Г-5, введенного как в периферическую вену, так и в портальную вену, показатели общей кислотности желудочного сока ОПА были достоверно выше, показателей после введения физиологического раствора. При этом показатели под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, были недостоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. В то же время под влиянием совместно трипсина и Г-5 отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену по сравнению с введением только Г-5 (рис. 2, В).

Представленные данные свидетельствуют, что при прохождении через печень короткоцепочного гастрина (Г-5) происходит значительное снижение секреторных эффектов, что выражается в достоверно низких показателях объема желудочного сока и общей кислотности. Однако отмечается выраженное, но недостоверное снижение показателей ферменто-выделительной деятельности желудка (показатели ОПА). При

прохождении через печень длинноцепочного гастрин-17 происходит несущественное уменьшение секреторных эффектов, что выражается в незначительном снижении показателей объема желудочного сока, ОПА и общей кислотности. Эти данные подтверждают предположение об участии печени в утилизации короткоцепочных пептидов, но не длинноцепочных у крыс. Таким образом, печень участвует в пептидергических механизмах регуляции желудочных желез, хотя этот вопрос требует дополнительного изучения.

Введение трипсина в периферическую вену вызывало недостоверное увеличение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением физиологического раствора. Тогда как введение трипсина в портальную вену вызывало достоверное увеличение показателей объема желудочного сока и общей кислотности и недостоверное – показателей ОПА по отношению к таковым показателям с введением физиологического раствора.

При этом введение трипсина в периферическую вену совместно с пентагастрином вызывало недостоверное увеличение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением только пентагастрина. В то же время введение трипсина в портальную вену совместно с пентагастрином вызывало достоверное увеличение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением только пентагастрина.

Заключение

У крыс печень утилизирует короткоцепочный пептид пентагастрин. Трипсин при совместном введении с пентагастрином в портальную вену увеличивает секре-

торную активность желудка, по сравнению с внутривенным введением только пентагастрина, а также при введении в периферическую вену трипсина совместно с пентагастрином. Это показывает, что трипсин при внутривенном введении, снижая утилизацию пентагастрина в печени, способствует большему содержанию его в периферической крови и большей стимуляции желудочной секреции. Тем самым трипсин через уменьшение утилизации короткоцепочных пептидов в печени участвует в модификации пептидергических механизмов регуляции секреции желудочных желез.

Список литературы

1. Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review. Br. J. Pharmacol. 2008. vol. 153. P. 230–240.
2. Adams M.N., Ramachandran R., Yau M.K., Suen J.Y., Fairlie D.P., Hollenberg M.D., Hooper J.D. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. Pharmacology & therapeutics. 2011. vol. 130. no 3. P. 248–282.
3. Ramachandran R., Hollenberg M.D. Proteinases and signaling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. Br. J. Pharmacol. 2008. vol. 153. P. 263–282.
4. Бабич С.М., Алейник В.А. Изменение желудочной секреции при введении в периферическую и портальную вены пентагастрина и лей-энкефалина // Врач-аспирант. Воронеж, 2010. № 5,2 (42). С. 252–257.
5. Коротыко Г.Ф., Алейник В.А., Курзанов А.Н. Трипсиноген как модификатор пептидергических влияний на секрецию желудочных и поджелудочных желез // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1996. Т. 82. № 8–9. С. 87–95.
6. Фалалеева Т.М. и др. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия // Физика живого. 2010. Т. 18. № 1. С. 154–159.
7. Андреева Ю.В. Влияние голодания и возобновления кормления на секреторную функцию желудка: дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 2007. 140 с.
8. Чубин А.Н. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка собак в зависимости от способов лечения язвенной болезни в эксперименте: дис. ... докт. вет. наук. Благовещенск, 2008. 301 с.