

УДК 612.35:616.36

П. С. Лященко

ЗМІНИ ЖОВЧОУТВОРЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ СЕРОТОНІНУ

Особливу увагу дослідників протягом останніх десятиліть привертає серотонін, який, як відомо, змінює діяльність нервової, серцево-судинної, видільної та ендокринної систем, а також органів шлунково-кишкового тракту [3, 5—7, 9, 16, 18]. В літературі є повідомлення про стимулюючу дію серотоніну на моторну функцію травного апарата та інших органів, що містять гладкі м'язи. Даних про його участь у регуляції секреторних процесів травних залоз і печінки дуже мало [11, 14]. Проте з'ясування впливу серотоніну на секрецію жовчі та її хімічний склад становить значний інтерес, оскільки в печінці є активні ферментні системи синтезу і перетворення цього аміну, тобто його обмін істотно залежить від фізіологічної активності печінкових клітин [1, 4, 10, 12, 23, 24]. В свою чергу, збільшення і зменшення вмісту серотоніну в тканині печінки можуть змінювати жовчоутворення шляхом уповільнення або прискорення кровообігу в залозі внаслідок вазомоторних реакцій, викликаних цим аміном.

Ми досліджували вплив серотоніну на жовчоутворення і якісний склад жовчі у собак при підшкірних і внутрішніх його введеннях у хронічному експерименті.

Методика досліджень

Досліди проведені на собаках із запропонованими нами хронічними У-подібними комбінованими жовчохіруно-дуоденальними фістульними трубками [13]. В дослід брали собак через 18—20 год після останньої годівлі. Серотонін-креатинінсульфат в 0,01% розчині вводили собакам підшкірно і внутрішньо в дозах 0,026—0,117 мг/кг ваги тварини (розрахунок на чистий серотонін). В контрольних дослідках і дослідках з введенням тваринам цього аміну враховували кількість жовчі, що виділялась за кожні 30 хв секреції. В кожній відібраній пробі жовчі електrofотометрично визначали вміст солей жовчних кислот, холестерину та білірубину. Різниця в рівнях секреції і хімічному складі жовчі в контрольних дослідках і в дослідках із застосуванням серотоніну була підставою для міркувань про вплив цього аміну на зовнішньосекреторну функцію печінки. Результати проведених досліджень оброблені методом варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Наші дослідження показали, що серотонін в переважній більшості дослідів посилював жовчоутворення і певним чином змінював якісний склад жовчі. Холеретична дія серотоніну залежала від дози препарату і шляху його введення в організм тварини. В меншій частині дослідів після введення собакам серотоніну спостерігається гальмування жовчоутворення. Концентрація солей жовчних кислот, холестерину і білірубину в жовчі в усіх дослідках перебувала в зворотній залежності від рівня її секреції.

В дослідках без застосування серотоніну у собак Кари і Блека протягом 2,5 год виділялось $29,8 \pm 1,21$ мл жовчі з валовим вмістом $469 \pm 29,08$ мг холатів, $88 \pm 3,71$ мг холестерину і $2,8 \pm 0,21$ мг білірубину.

Зміни жовчоутворення

Підшкірне введення собак кликало істотних змін як збільшення дози аміну до посилення жовчоутворення складових частин. Протягом цих тварин виділялось $34 \pm 11,47$ мг холатів, 98 ± 4 , тобто рівень секреції і валом цього аміну збільшились зміни кількості жовчі і аб білірубину в цих дослідках.

Серотонін у дозі 0,01 більш значний холеретич діяла $41,5 \pm 1,60$ мл жовчі холестерину і $3,47 \pm 0,27$ мг холатів жовчі і валового вмісту відповідно $39,3$; серотонін збільшував кількість аміну виділення з жовчі ($p > 0,05$).

При дальшому збільшенні жовчовидільний ефект в меншій частині випадків ряд і підвищенням і зменшенням холестерину і білірубину. Така дія ($0,117$ мг/кг) у собак $\pm 23,23$ мг солей жовчних кислот і $\pm 0,51$ мг білірубину. В дослідках відповідно $37,21 \pm 3,31$ мг холатів. Отже, серотонін в цих дослідках збільшує кількість виділюваної жовчі ($p < 0,01$), холестерину з гальмівним ефектом в дослідках дозі протягом 3,5 год виділялось $473 \pm 37,04$ мг холатів білірубину, проте зниження вмісту в жовчі всіх дослідів.

Внутрішнє введення дослідів стимулювало жовчоутворення. Так, у собак Кари і Блека холатів виробляла $26,3 \pm 5,63$ мг холатів, $58 \pm 6,63$ мг холатів з внутрішнім введенням дослідів зазначені показники збільшення. Слід відзначити, що в дослідках тільки кількість холатів виділення самої секреції жовчі в дослідках до внутрішнього введення аміну в дослідках.

Результати дослідів серотоніну в більших дослідках статистично вірогідно підтверджують загальну кількість холатів, що серотонін найбільш впливає на холатів і виділення

Підшкірне введення собакам серотоніну в дозі 0,026 мг/кг ваги не викликало істотних змін як рівня секреції, так і хімічного складу жовчі. Збільшення дози аміну до 0,052 мг/кг супроводжувалось помітним посиленням жовчоутворення і виділення з жовчю досліджуваних нами її складових частин. Протягом одного досліду під впливом серотоніну у цих тварин виділялось $34,7 \pm 2,18$ мл жовчі, в складі якої було $485 \pm 11,47$ мг холатів, $98 \pm 4,19$ мг холестерину і $2,87 \pm 0,24$ мг білірубину, тобто рівень секреції і валовий вміст складових частин в жовчі під впливом цього аміну збільшились відповідно на 16,4; 3,4; 11,3 і 2,5%. Проте зміни кількості жовчі і абсолютного вмісту в ній холатів, холестерину і білірубину в цих дослідах були невірогідними ($p > 0,05$).

Серотонін у дозі 0,078 мг/кг при підшкірному введенні викликав більш значний холеретичний ефект: печінка собак за один дослід виділяла $41,5 \pm 1,60$ мл жовчі і з нею $617 \pm 31,4$ мг холатів, $101 \pm 4,62$ мг холестерину і $3,47 \pm 0,27$ мг білірубину. Щодо контролю збільшення кількості жовчі і валового вмісту в ній складових частин в цих дослідах становило відповідно 39,3; 31,5; 14,8 і 23,9%. Статистично вірогідно серотонін збільшував кількість жовчі ($p < 0,001$) і синтез холатів ($p < 0,01$), а зміни виділення з жовчю холестерину і білірубину були невірогідними ($p > 0,05$).

При дальшому збільшенні дози серотоніну спостерігався різнозначний жовчовидільний ефект: в більшості дослідів (63,6%) — посилення, в меншій частині випадків (36,4%) — гальмування секреції жовчі поряд і підвищенням і зменшенням валового вмісту в ній холатів холестерину і білірубину. Так, протягом 3,5 год під впливом серотоніну (0,117 мг/кг) у собаки Кари виділялось $55,83 \pm 2,56$ мл жовчі, $780 \pm 23,23$ мг солей жовчних кислот, $154 \pm 5,19$ мг холестерину і $13,13 \pm 0,51$ мг білірубину. В контрольних дослідах ці показники становили відповідно $37,21 \pm 3,31$ мл, $582 \pm 34,75$ мг, $116 \pm 10,53$ мг і $9,12 \pm 0,56$ мг. Отже, серотонін в цих дослідах статистично вірогідно збільшував як кількість виділюваної жовчі ($p < 0,01$), так і валовий вміст у ній холатів ($p < 0,01$), холестерину ($p < 0,05$) і білірубину ($p < 0,01$). В досліді з гальмівним ефектом від введення аміну цій же тварині і в такій же дозі протягом 3,5 год виділялось $31,55 \pm 2,46$ мл жовчі, в складі якої було $473 \pm 37,04$ мг холатів, $101 \pm 6,06$ мг холестерину і $8,43 \pm 0,41$ мг білірубину, проте зниження рівня жовчоутворення і зменшення загального вмісту в жовчі всіх досліджуваних складових частин виявилися невірогідними.

Внутрішнє введення собакам серотоніну також в більшості дослідів стимулювало жовчоутворення і змінювало хімічний склад жовчі. Так, у собак Кари і Найди в контрольних дослідіях протягом 2 год печінка виробляла $26,3 \pm 1,85$ мл жовчі, в якій містилося $329 \pm 17,33$ мг холатів, $58 \pm 6,63$ мг холестерину і $2,70 \pm 0,56$ мг білірубину. В досліді з внутрішнім введенням собакам серотоніну в дозах 0,052 мг/кг ваги зазначені показники збільшились відповідно на 21,3; 27,3; 13,7 і 112,5%. Слід відзначити, що в цих дослідіях статистично вірогідно збільшувалась тільки кількість холатів ($p < 0,01$) і білірубину ($p < 0,05$), а посилення самої секреції жовчі і виділення холестерину, як і при підшкірному введенні аміну в такій дозі, було невірогідним ($p > 0,05$).

Результати досліджень свідчать про те, що внутрішнє введення серотоніну в більших дозах (0,078 мг/кг і 0,104 мг/кг ваги тварини) статистично вірогідно підвищувало рівень секреції і збільшувало в жовчі загальну кількість холатів, холестерину і білірубину. Слід відзначити, що серотонін найбільш різко посилював секрецію жовчі, синтез жовчних кислот і виділення холестерину і білірубину протягом першої

півгодини після його внутрішнього введення. В окремих дослідях з внутрішнім введенням собакам серотоніну в дозах 0,052—0,104 мг/кг ваги спостерігалось пригнічення жовчоутворення і зменшення валового вмісту в жовчі її складових частин.

Отже, серотонін у наших дослідях на собаках змінював жовчоутворення і хімічний склад жовчі. В переважній більшості дослідів цей амін підвищував секрецію жовчі, посилював синтез жовчних кислот і збільшував виділення з жовчю холестерину і білірубину. Результати дослідів з підшкірною і внутрішньою ін'єкціями серотоніну переконливо свідчать, що його холеретична дія залежить від дози і шляхів введення препарату та функціонального стану печінкової паренхіми. Так, серотонін при підшкірному введенні в дозі 0,052 мг/кг збільшував жовчоутворення в середньому на 16,4%, в дозі 0,078 мг/кг — на 39,3%, а при внутрішньому відповідно — на 21,3 і 96,0%. Найбільш виражений жовчогінний ефект спостерігався при підшкірному в дозі 0,117 мг/кг і внутрішньому в дозі 0,104 мг/кг введеннях серотоніну. Ці дані свідчать про те, що серотонін в однакових дозах стимулює жовчоутворення сильніше при внутрішньому, ніж при підшкірному його введенні. Незалежно від шляхів введення препарату в організм тварин ступінь підвищення секреції жовчі і збільшення валового вмісту в ній холатів і холестерину прямо залежать від дози введенного аміну.

Двозначний жовчовидільний ефект при введенні серотоніну в одних і тих же дозах підшкірно або внутрішньо дозволяє вважати, що характер одержуваного ефекту при цьому певною мірою залежить від функціонального стану печінки в день дослідів. Це добре ілюструється результатами дослідів з введенням собакам серотоніну в дозі 0,117 мг/кг ваги. В цих дослідях серотонін збільшував порівняно з контролем кількість жовчі на 30,61—81,94% (в середньому на $50,0 \pm 6,86\%$), синтез холатів — на 27,27—46,87% (в середньому — на $36,7 \pm 3,39\%$) і виділення холестерину — на 21,46—49,74% (в середньому — на $35,2 \pm 4,56\%$).

Збільшення і зменшення валової кількості досліджуваних нами складових частин жовчі, особливо холатів, поряд з підвищенням і зниженням самої секреції свідчать, що серотонін впливає не тільки на фільтраційні процеси, а й активує або пригнічує синтетичну діяльність клітин печінкової паренхіми. Прямим доказом цього є статистично вірогідні зміни валової кількості солей жовчних кислот у жовчі, що виділялась у дослідях із застосуванням серотоніну, який залежно від введеної дози неоднаково впливав на фільтраційні і синтетичні процеси, що протікали в печінці піддослідних тварин.

Результати наших досліджень впливу серотоніну на жовчоутворення у собак певною мірою узгоджуються з даними, одержаними Климовим [11] з допомогою рентгенографічного методу. В його дослідях після внутрішнього введення серотоніну спочатку спостерігався прискорений вихід жовчі в дванадцятипалу кишку, а потім наставало переповнення жовчного міхура внаслідок посиленої секреції жовчі при закритому сфінктері Одді. Особливо посилене жовчовиділення, спостережуване в наших дослідях відразу ж після внутрішнього введення серотоніну, очевидно, певною мірою було забезпечене активацією внутрішньопечінкових жовчовивідних шляхів. В дальшому секреція жовчі перебувала на високому рівні завдяки посиленій діяльності печінкових клітин.

Одержані нами дані про вплив серотоніну на секрецію жовчі та її хімічний склад у собак є підставою для незгоди з думкою деяких авторів [14] про лише гальмівний вплив цього аміну на зовнішньосекреторну функцію печінки: одержуваний ефект визначається дозою і шляхом введення препарату та функціональним станом печінки в день дослідів.

Механізми, з допомогою яких ганів травного тракту, в тому числі, дуже складні і мало притаманний дуже широкий спектр, та інші системи кровообігу, збільшення валового вмісту білірубину є наслідком активної системою, прискорення і підвищення в крові концентрації жовчних залоз.

Істотну роль у здійсненні в тому числі і печінку, очевидно свідчать дані Броунера про різні речовини збільшують дія серотоніну може бути і реакцій печінки, оскільки здійсненні трофічної функції секреторного процесу в ній мовлене активацією системою серотонін стимулює секреторну функцію кори надниркових залоз, внаслідок чого в жовчі і валовий вміст у ній жовчогінний ефект, свідчить тваринам серотоніну, є спосіб змінювати секрецію і хімічний склад рату та функціонального стану.

Серотонін впливає на результати дослідів певною мірою, внаслідок чого в жовчі валову кількість холатів і білірубину одержано проти введення серотоніну на жовчоутворення введеного препарату, а парату в організм тварин посилює жовчосекреторну функцію підшкірне введення. Характеристика серотоніну певною мірою залежить від клітин у день дослідів.

1. Блюгер А. Ф., Райц А. В. Хронических заболеваний печени. — Визир А. Д., Сулимов А. Д. Клиническая медицина, 1972, 2, 92—95.
2. Войткевич А. А. Роль желез. — Вестник АМН СССР, 1972, 1, 10—12.
3. Геллер Л. И., Козлов Л. П. Печень при циррозе печени. — Вестник АМН СССР, 1972, 1, 10—12.
4. Гилев А. П., Соловьев А. П. Коронарный кровоток в печени. — Вестник АМН СССР, 1972, 1, 10—12.
5. Гилев А. П., Гилев Л. Ф., Гилев Л. Ф. Структур, обуславливающих страх у кошек. — Бюлл. АМН СССР, 1972, 1, 10—12.

Механізми, з допомогою яких серотонін впливає на діяльність органів травного тракту, в тому числі і на жовчосекреторну функцію печінки, дуже складні і мало вивчені. Виходячи з того, що цьому аміну притаманний дуже широкий діапазон дії (нервова, ендокринна, серцево-судинна, та інші системи), можна гадати, що підвищення рівня секреції і збільшення валового вмісту в жовчі холатів, холестерину і білірубину є наслідком активації печінкових клітин, спричиненої нервовою системою, прискорення кровообігу в судинах портальної системи і підвищення в крові концентрації гормонів гіпофіза і кори надниркових залоз.

Істотну роль у здійсненні впливу серотоніну на органи травлення, в тому числі і печінку, очевидно, відіграють блукаючі нерви. На користь цього свідчать дані Броунлея і Сохсон [15] про те, що антихолінестеразні речовини збільшують серотонінові ефекти. Крім того, жовчогінна дія серотоніну може бути пов'язана з посиленням обмінно-енергетичних реакцій печінки, оскільки цьому аміну притаманна медіаторна роль у здійсненні трофічної функції нервової системи [2]. Посилення жовчосекреторного процесу в наших дослідках могло бути певною мірою зумовлене активацією системи гіпофіз — кора надниркових залоз, оскільки серотонін стимулює секрецію АКТГ гіпофізом [18, 20, 22] і безпосередньо функцією кори надниркових залоз [8, 9, 17, 19, 21], підвищуючи рівень глюкокортикоїдів в крові, які збільшують кількість виділюваної жовчі і валовий вміст у ній холатів, холестерину і білірубину. Гальмівний жовчогінний ефект, спостережуваний у частині дослідів з введенням тваринам серотоніну, є свідченням того, що цей амін може різнозначно змінювати секрецію і хімічний склад жовчі, що залежить від дози препарату та функціонального стану печінки в момент введення препарату.

Висновки

Серотонін впливає на секрецію жовчі та її хімічний склад. В більшості дослідів цей амін стимулює жовчоутворення і збільшує в жовчі валову кількість холатів, холестерину і білірубину. В меншій частині випадків одержано протилежний ефект. Ступінь стимулюючого впливу серотоніну на жовчоутворення перебуває в прямій залежності від дози введенного препарату, а також залежить від шляху надходження препарату в організм тварин: в однакових дозах внутрішнє ін'єкція аміну посилює жовчосекреторний процес значно більшою мірою, ніж його підшкірне введення. Характер змін жовчоутворення під впливом серотоніну певною мірою залежить від функціонального стану печінкових клітин у день дослідів.

Література

1. Блюгер А. Ф., Райцес А. Б. Содержание серотонина в крови при острых и хронических заболеваниях печени. — Клин. мед., 1972, 2, 95—101.
2. Визир А. Д., Сулима Т. А. Об обмене серотонина при язвенной болезни. — Клин. мед., 1972, 2, 92—95.
3. Войткевич А. А. Роль гипоталамической нейросекреции в регуляции эндокринных желез. — Вестник АМН СССР, 1969, 7, 69—82.
4. Геллер Л. И., Козлова З. П., Концевая Н. Г. Нарушения обмена серотонина при циррозе печени. — Советская медицина, 1970, 3, 19—21.
5. Гилев А. П., Солоненко Е. Л. Влияние серотонина на объемную скорость коронарного кровотока кошек при изолированном применении и на фоне ингибиторов МАО. — Фармакология и токсикология, 1967, 30, 678—681.
6. Глушко Л. Ф., Гилев А. П. О характере центральных серотонинореактивных структур, обуславливающих депримирующее влияние 5-окситриптофана на реакцию страха у кошек. — Булл. exper. биол. и мед., 1969, 11, 47—49.

7. Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., 1966.
8. Дунаева Л. П. Функция системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников при внутривенном введении серотонина и его предшественника 5-окситриптофана.— В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., 1969, 142—144.
9. Зорян В. Г. Исследование влияния серотонина на функцию коры надпочечников.— Фармакология и токсикология, 1968, 2, 292—295.
10. Ильюченко Р. Ю., Талапин В. И., Шадурский К. С. Действие производных индола на энтерохромовые клетки при экспериментальной гипертензии.— Фармакология и токсикология, 1969, 3, 304—306.
11. Климов П. К. Механизмы регуляции функций желчевыведительной системы, Л., 1969.
12. Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы действия серотонина, К., 1974.
13. Лященко П. С. К методике исследования внешнесекреторной функции печени у собак.— Физiol. журнал СССР, 1975, 12, 1192—1194.
14. Олейник А. Н., Венгер И. К., Скакун Л. Н., Омелянюк Л. С. Влияние серотонина на функциональное состояние печени у белых крыс.— Фармакология и токсикология, 1974, 37, 2, 186—188.
15. Brownler G., Johnson E. S. The release of acetylcholine from the isolated ileum of the guinea-pig induced by 5-hydroxytryptamine and dimethylphenylpirazinium.— Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 689—700.
16. Feldberg W., Hellons R. F., Myers R. D. Effect on temperature of monoamines injected into cerebral ventricles of anaesthetized dogs.— J. Physiol., 1966, 186, 416—423.
17. Jouan P. Properties adrenoglomerulotrophiques de la 5-hydroxytryptamine (serotonine).— Phatol. Biol., 1967, 15, 1145—1153.
18. Jouan P., Samperez S. Metabolisme in vitro de la 5-hydroxytryptamine dans les sur renales du rat.— Compt. rend. Soc. Biol., 1966, 160, 855—858.
19. Krieger D., Rizzo F. Serotonin mediation of circadian periodicity plasma 17-hydroxycorticosteroides.— Am. J. Physiol., 1969, v. 217, 1703—1707.
20. Lippman W. Relationship between hypothalamic norepinephrine and serotonin and gonadotrophin secretion in the hamster.— Nature, 1968, 218, 173—174.
21. Müller J., Ziegler W. Stimulation of aldosterone biosynthesis in vitro by serotonin.— Acta endocrinol., 1968, 59, 23—25.
22. Rozenkrantz H., Laferle R. O. Further observations on the relationship between serotonin and the adrenal.— Endocrinology, 1960, 66, 832—841.
23. Schmid E., Haas H., Henning N., Meythaler K. Jr., Schön H. Untersuchungen über den Stoffwechsel von Serotonin bei Gesunder und Leberkranken.— Klin. Wochenschr., 1962, 40, 1229—1234.
24. Tommes A. R. Exogenous serotonin administered to rats with liver damage.— Arch. Pathol., 1965, 79, 626—628.

Інститут фізіології
Київського університету

Надійшла до редакції
19.XI 1975 р.

P. S. Ljashchenko

CHANGES IN BILE SECRETION UNDER THE EFFECT OF SEROTONIN

Summary

The effect of hypodermic and intravenous injections of serotonin (0.026-0.117 mg/kg) on bile secretion and chemical composition was studied in chronic experiments on dogs. In most experiments serotonin is shown to increase bile secretion, the intensity of its choleretic action being in direct dependence on a dose of the injected preparation. Equal doses of serotonin in the intravenous injection caused a more considerable effect than in the hypodermic ones. In a few experiments the inhibition in bile secretion after the injection of this amine was observed. An increase and a decrease in bile secretion was accompanied by a rise and reduction of cholates, cholesterine and bilirubin in the bile composition.

Institute of Physiology,
State University, Kiev

ВПЛИВ ІНСУЛІНА ТА ВМІСТУ В МІТОХОНДРІАХ ПРИ

Відомо, що під впливом інсуліну ряд порушень в діяльності гальмування значно зменшується. Поряд з цими змінами в організмі відбувається стерігається гіперглікемія, глюконеогенні реакції, що в цих випадках вимагають нормалізації. Виходячи з цього було встановлено вплив інсуліну на гальмування глюконеогенезу. Ми досліджували вплив інсуліну на гальмування глюконеогенезу в мітохондріях.

Досліди проводили на мишах, використовуючи 0,9% розчин хлориду натрію (фірми «Ріх») (0,5 од. на 100 г живої ваги) двох тижнів, після чого гомогенізували тканинні гомогенати в 0,25 М трис-НСІ, рН = 7,4. В 0,25 М розчині сахарози вимірювали вміст глюкози в середовищі з 26° С в середовищі з 26° С фатакцептуючою системою визначали по втратах вільних груп визначали за Лоурі [16]. Кількість вмісту білка вимірювали за Фішером.

З наведених результатів випливає, що введення гідрокортизону значно знижує процес фосфорильованої реакції споживання енергії, причому недостовірно.