

Л.А. Латишенко, Є.М. Решетнік, С.П. Весельський, М.Ю. Макарчук

Вплив лей-енкефаліну на жовчосекреторну функцію печінки щурів при фармакологічній модуляції автономної нервової системи

У гострих дослідах на щурах вивчали вплив лей-енкефаліну (1 мкг/100 г), на зовнішньосекреторну функцію печінки та зміни її органічного складу. Для вивчення впливу опіоїдного пептиду за умов зміненого стану адрено- і холінорецепторів використовували блокатори α і β -адренорецепторів фентоламін (25 мкг/100 г) і обзидан (5 мкг/100 г), а також блокатор М-холінорецепторів атропін (2 мкг/100 г) після яких вводили лей-енкефалін. Фармакологічна модуляція автономної нервової системи змінює ефекти впливу лей-енкефаліну на холесекрецію. Так, при дії опіоїдного пептиду в умовах α -адренорецепторів посилюються процеси кон'югації жовчних кислот, β -адренорецепторів – відміняються ефекти лей-енкефаліну на процеси кон'югації та гідроксильовання. При блокаді М-холінорецепторів – ефекти лей-енкефаліну змінюються на протилежні, аніж при окремому введенні пептиду: пригнічується синтез і транспорт вільних жовчних кислот і надходження у жовч холестерину.

Ключові слова: лей-енкефалін, жовч, автономна нервова система.

ВСТУП

Відомо, що крім ноцицептивної дії енкефаліни беруть участь у регуляції різноманітних функцій в організмі людини та тварин, в тому числі жовчосекреторної функції печінки. Також встановлено, що ці пептиди істотно змінюють зовнішньосекреторну функцію печінки щурів при введенні їх у ворітну вену [3] та при їх внутрішньоочеревинному введенні [6]. Ефекти опіоїдних пептидів на органи травної системи реалізуються через різні ієрархічні рівні регуляції, включаючи центральні та вегетативні ланки нервової системи [8]. Фізіологічна дія опіоїдних пептидів безпосередньо зумовлюється активацією опіоїдних рецепторів, наявних у нервових структурах [9], а також виявлених у клітинах печінки [15]. Доведено, що в цілісному організмі деякі прямі ефекти опіоїдних пептидів на жовчосекреторну функцію печінки можуть відрізнятися від таких, що були отримані на ізо-

льованій печінці щурів [4]. Крім того, опіоїди взаємодіють з медіаторами симпатичного відділу ЦНС [1]. Так, активація опіоїдних рецепторів, локалізованих на адренергічних терміналях у міокарді, сприяє обмеженню виділення норадреналіну [10]. Опіоїди інгібують мобілізацію адреналіну із наднирникових залоз [1], знижують активність адренергічних центрів головного мозку [12], пригнічують нейротрансмісію на рівні гангліїв симпатичного стовбура [13], а також виявляють антиадренергічну дію на постсинаптичному рівні [2, 14], конкуруючи з катехоламінами за активацію аденілатциклази [17]. В той же час існують праці, в яких показана рефлекторна стимуляція вагуса при внутрішньовенному введенні опіоїдних пептидів [6]. Відомо, що одним з можливих механізмів дії лей-енкефаліну може бути пригнічення виділення ацетилхоліну з нервових закінчень за рахунок його пресинаптичної дії [11].

© Л.А. Латишенко, Є.М. Решетнік, С.П. Весельський, М.Ю. Макарчук

Дослідження, проведені Bergasa та співавт. [8], вказують на можливу участь парасимпатичних нервів у реалізації гепатотропних ефектів енкефалінів, оскільки атропін частково (на 40–47 %) усував холестатичну дію опіоїдних пептидів при їх внутрішньомозковому введенні. Виходячи з вищесказаного, можна стверджувати, що один із можливих механізмів впливу опіоїдних пептидів на регуляцію фізіологічних функцій організму реалізується через взаємодію їх із симпатичним та парасимпатичним відділами центральної нервової системи. Тому, метою нашої роботи стало дослідження впливу опіоїдного агоніста – лей-енкефаліну на жовчосекреторну функцію печінки за умов зміненої активності адренота холінорецепторів.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на білих щурах-самцях масою 180–220 г, яких розділили на три групи. До I групи ввійшли щури, яким у ворітну вену печінки через 30 хв після початку забору жовчі окремо вводили біологічно активні речовини: екзогенний опіоїдний пентапептид лей-енкефалін (1,0 мкг/100 г; “Sigma”, США); блокатори α - та β -адренорецепторів фентоламін (25 мкг/100 г; “Тегюжес пірмойн”, Литва), обзидан (5 мкг/100 г; Німеччина) та М-холінорецепторів атропін (2 мкг/100 г; Україна). Щурам II групи через 10 хв після застосування одного з блокаторів автономної нервової системи вводили лей-енкефалін. Контролем були щури III групи, яким у ворітну вену вводили фізіологічний розчин (0,1 мл/100 г).

Для дослідження секреторної функції печінки тваринам, під тіопенталовим наркозом (5 мг/100 г, внутрішньоочеревинно), проводили лапаротомію з наступним канюлюванням загальної жовчної протоки. Інтенсивність секреції жовчі визначали через кожні 10 хв упродовж 2,5 год досліду й розраховували в мікролітрах на 1 г маси тіла тварини. Зібрана жовч

складалася із 5 порцій, які збирали кожні півгодини: перша порція була вихідним фоном, а чотири наступні – після введення біологічно активних речовин. У кожній півгодинній пробі отриманої жовчі методом тонкошарової хроматографії визначали кількісний і якісний вміст жовчних кислот (таурохолевої – ТХК, суміші таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої – ТХДХК і ТДХК, глікохолевої – ГХК, суміші глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої – ГХДХК і ГДХК, холевої – ХК, суміші хенодезоксихолевої та дезоксихолевої – ХДХК і ДХК) [7], а також основні фракції ліпідів у цій біорідині (фосфоліпідів, холестерину, його ефірів, вільних жирних кислот, тригліцеридів) [5]. Для вивчення змін біосинтетичної і секреторної функції печінки нами були проаналізовані зміни концентрації жовчних кислот і ліпідів (кількість речовини у одиниці об’єму, мг%), дебіту компонентів біліарного секрету – жовчних кислот і ліпідів (кількість речовини у визначеному об’ємі жовчі у перерахунку на одиницю маси тіла тварини, мг/г маси тіла тварини), коефіцієнти кон’югації (співвідношення концентрацій кон’югованих до вільних жовчних кислот), гідроксилювання (співвідношення концентрацій триглікоксихоланових до диглікоксихоланових жовчних кислот) та холато-холестериновий коефіцієнт (співвідношення концентрацій сумарних жовчних кислот до холестеролу). Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням стандартизованих методів варіаційної статистики (Statistica 6.0) з врахуванням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внутрішньопортальне введення лей-енкефаліну викликало незначне зниження об’єму секретованої жовчі порівняно з контролем, яке коливалося в межах $1,8 \pm 0,35$ мкл/г – $1,52 \pm 0,25$ мкл/г протягом 2,5 год. Однак за відсутності істотних змін цього

показника лишається можливим вплив опіоїдного пептиду на якісний склад секрету та на співвідношення його основних органічних компонентів. Такі зміни хімічного складу жовчі можуть позначатися на її властивостях і можуть відігравати важливу роль у розвитку патології. Також саме органічний склад жовчі є чітким відображенням функціонального стану печінкових клітин. Так, при дії лей-енкефаліну наприкінці досліду підвищувалася концентрація таурокон'югатів і ГХК (рис. 1). Тобто цей опіоїдний пептид, впливаючи на поліферментні комплекси, які забезпечують їх біосинтез у клітинах печінки щура, одночасно й стимулює процеси кон'югації жовчних кислот з таурином і гліцином. Окрім того, для жовчі, отриманої у тварин, на яких впливав лей-енкефалін, характерне збільшення коефіцієнта гідроксилування жовчних кислот на 12 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Концентрація ФЛ у жовчі під дією лей-енкефаліну підвищувалася в 5-й пробі на 23 % ($P < 0,05$). Такі особливості печінкового

секрету забезпечують покращення емульгуючих властивостей та колоїдостійкості жовчі. Виявлені зміни складу жовчі, що проявлялося збільшенням концентрації таурокон'югатів і глікохолатів жовчних кислот, а також фосфоліпідів, можна оцінити як позитивні, оскільки призводили до зменшення літогенності жовчі й, відповідно, забезпечували зниження ймовірності літогенезу в жовчовивідних шляхах.

Секреція жовчі після внутрішньопортального введення фентоламіну посилювалася порівняно з контролем (рис. 2). Біохімічний аналіз жовчі виявив зміни її органічного складу: підвищення концентрації таурохолатів і глікохолатів, дебіту ТХДХК і ТДХК і ГХДХК і ГДХК – щодо контролю. За весь дослід дебіт таурокон'югатів збільшився на 37 % ($P < 0,05$) та глікокон'югатів на 130 % ($P < 0,001$) щодо контролю (рис. 3). Отже, при блокуванні α -адренорецепторів симпатичного відділу ЦНС у клітинах печінки також спостерігається підсилення процесів кон'югації жовчних кислот як з таурином, так і з гліцином.

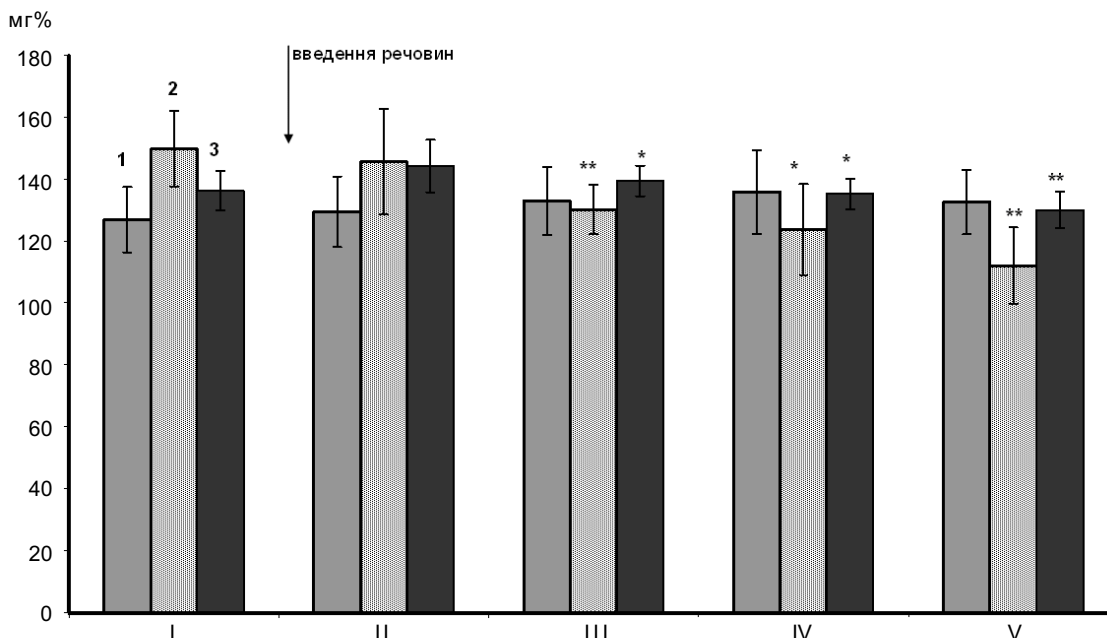


Рис. 1. Концентрація глікохолевої кислоти жовчі при введенні лей-енкефаліну (1), сумісного введення обидану та лей-енкефаліну (2), атропіну та лей-енкефаліну (3). I-V – проби жовчі.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ порівняно з дією лей-енкефаліну

Зазначимо, що в ліпідному обміні також спостерігаються певні перебудови, зокрема, зростала концентрація в жовчі вільних жирних кислот і холато-холестериновий коефіцієнт під дією застосованого чинника.

Зважаючи на отримані нами результати, можна припустити, що при зміні стану симпатичного відділу ЦНС за допомогою введення фентоламіну частково усувається пригнічувальний вплив адренергічної ланки нервової регуляції на жовчосекреторну функцію печінки.

При введенні лей-енкефаліну на тлі блокади α -адренорецепторів фентоламіном швидкість секреції жовчі збільшувалася щодо окремо введеного пептиду (див. рис. 2). При цьому підвищувалася концентрація в жовчі ТХДХК і ТДХК на 36 % порівняно з окремо введеним лей-енкефаліном на 60 % порівняно з фентоламіном. Збільшувався також дебіт ТХДХК і ТДХК на 46 % відповідно щодо лей-енкефаліну та за весь дослід цей показник становив 34,67 мг/100 г, що на 58 % більше, ніж при окремому введенні лей-енкефаліну (див. рис. 3). Дебіт вільних ХК і ХДХК і ДХК був нижчим відносно окремо введеного фенто-

ламіну. Суттєві зміни спостерігалися в обміні ліпідів, про що свідчить зменшення концентрації вільних жирних кислот на 19 % та тригліцеридів на 28 % щодо дії лей-енкефаліну, а також дебіт ФЛ на 42 % та холестерину на 46 % щодо фентоламіну (таблиця). Під впливом лей-енкефаліну за умов блокади адренорецепторів фентоламіном холато-холестериновий коефіцієнт був нижчим, ніж при окремому введенні фентоламіну.

Отже, виявлені зміни секреції жовчі та її органічних компонентів (жовчних кислот і ліпідів) при дії лей-енкефаліну за умов блокади α -адренорецепторів фентоламіном і подібність динаміки холесекреції при введенні самого лей-енкефаліну та у контролі вказують на істотну роль відповідних адренорецепторів у реалізації фізіологічної ролі опіоїдного пептиду як регулятора секреторних процесів.

Застосовування обзидану викликало незначне підвищення швидкості секреції жовчі відносно контролю. Разом з тим достовірно збільшувалася концентрація в жовчі кислот: ТХК на – 20 %, ТХДХК і ТДХК на – 43 % та ГХДХК і ГДХК на – 88 %

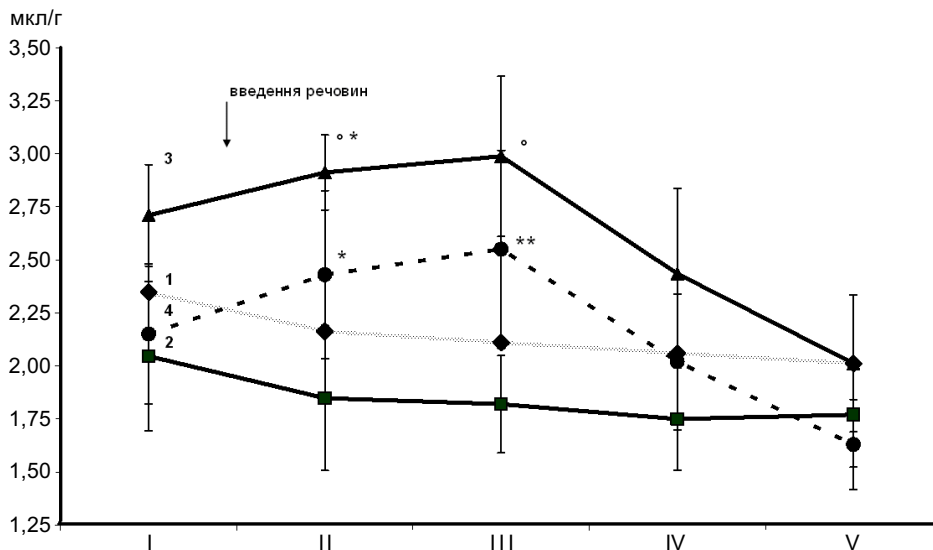


Рис. 2. Динаміка секреції жовчі під впливом фізіологічного розчину (1), лей-енкефаліну (2), фентоламіну (3) та сумісного введення фентоламіну та лей-енкефаліну (4). За віссю абсцис – проби жовчі. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ сумісне введення фентоламіну з лей-енкефаліном порівняно з дією самого лей-енкефаліну; ° $P < 0,05$ введення фентоламіну порівняно з контролем

порівняно з контролем. При цьому дебіт ГХДХК і ГДХК збільшувався на 96 %, а вільних жирних кислот зменшувався на 46 %.

За умов послідовного введення обзидану та лей-енкефаліну об'єм секретованої жовчі достовірно не змінювався. Але концентрація в жовчі ГХК зменшувалася на – 30 % порівняно з окремим введенням пептиду (див. рис. 1), тоді як вміст ХК збільшувався на 71 % щодо дії обзидану. Зменшився також дебіт ГХК на 31 % та ГХДХК і ГДХК на 36 % щодо опіюдану. Тобто за згаданих умов спостерігається пригнічення процесів кон'югації жовчних кислот з гліцином. Біохімічний аналіз жовчі виявив зміни ліпідної фракції жовчі: зменшувалася концентрація тригліцеридів, а також їх дебіт ефірів холестерину щодо лей-енкефаліну (див. таблицю).

При зміні стану парасимпатичного відділу ЦНС після введення атропіну знижувалась інтенсивність секреції жовчі на 14 % порівняно з вихідним формом, але

практично не змінювався рівень жовчоутворення порівняно з контролем. Можливо, що виявлене незначне зниження інтенсивності секреції жовчі при дії атропіну викликане пригніченням стимулювального впливу парасимпатичної нервової системи на жовчосекреторну функцію печінки. Застосування атропіну збільшувало концентрацію в жовчі ГХДХК і ТДХК на 22 % порівняно з контролем.

Зовсім іншу картину спостерігали при введенні лей-енкефаліну за умов блокади М-холінорецепторів атропіном. Рівень секреції жовчі при цьому знижувався на 28 % відносно вихідного фону. Разом з тим при послідовному введенні атропіну з лей-енкефаліном зменшувалися концентрація ГХК на 18 % (див. рис. 1) та ХК на 20 %, а також дебіт ГХК на 25 % і ХК на 30 % щодо дії лей-енкефаліну. За весь дослід дебіт ГХК зменшився на 14 % і ХК на 23 %, що вказує на пригнічення роботи гепатоцитарних поліферментних систем синтезу ХК *de novo* та кон'югації її з гліцином.

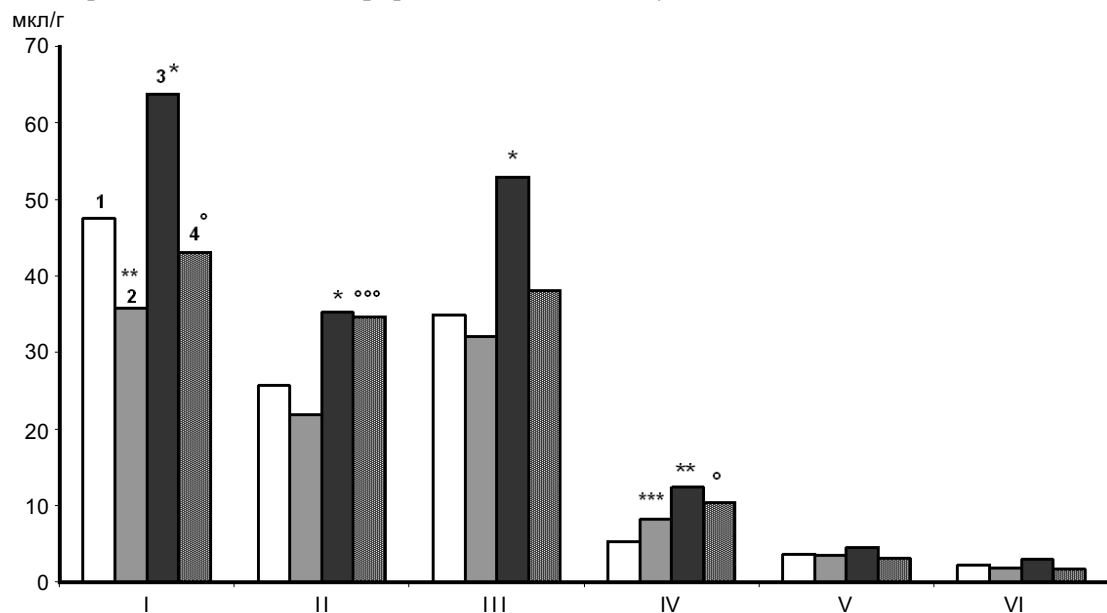


Рис. 3. Сумарний дебіт жовчних кислот після введення фізіологічного розчину (1), лей-енкефаліну (2), фентоламіну (3) та послідовного введення фентоламіну з лей-енкефаліном (4): I – таурохолева кислота; II – суміш таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої; III – глікохолева кислота; IV – суміш глікохенодезоксихолевої та дезоксихолевої; V – холева кислота; VI – суміш хенодезоксихолевої та дезоксихолевої. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 – сумарний дебіт жовчних кислот під впливом дії лей-енкефаліну та фентоламіну щодо контролю; ^oP<0,05, ^{ooo}P<0,001 – сумарний дебіт жовчних кислот при сумісному введенні фентоламіну з лей-енкефаліном щодо дії самого лей-енкефаліну

Концентрація таурокон'югатів зростала на 42 % щодо дії атропіну.

При введенні лей-енкефаліну за умов попереднього введення атропіну змінюється вміст ліпідів жовчі. Так, зменшилася концентрація вільних жирних кислот та її дебіт щодо дії лей-енкефаліну, збільшилася концентрація холестерину на 21 %, а тригліцеридів зменшилася на 37 % щодо дії атропіну (див. таблицю). Слід зазначити, що холато-холестериновий коефіцієнт жовчі був вищим на 12 %, ніж у контролі. Отже, виявлене зменшення дебіту ХК, що супроводжується збільшенням концентрації таурокон'югатів дигідроксихоланових кислот і підвищенням холато-холестеринового коефіцієнта із одночасним зростанням концентрації холестерину може бути показ-

ником деякого збільшення літогенності жовчі. Тобто, за умов блокади атропіном М-холінорецепторів лей-енкефалін виявляється фактором, що пригнічує синтез і транспорт до жовчних каналікул ХК та її глікокон'югатів, однак сприяє надходженню до жовчі більшої кількості холестерину.

Таким чином, виявлені зміни рівня холерезу і секреції органічних компонентів жовчі під впливом лей-енкефаліну та за умов попереднього введення блокаторів адрено- і холінорецепторів вегетативної нервової системи вказують на складні взаємостосунки досліджуваних чинників у регуляції зовнішньосекреторної функції печінки щурів. Так, під впливом лей-енкефаліну та за умов його введення з фентоламіном підсилюються процеси

Зміни дебіту ліпідів жовчі (мг/г) у щурів під дією фізіологічного розчину, лей-енкефаліну та його вплив на фоні блокаторів вегетативної нервової системи

Схема дослідження, проби жовчі	Фосфоліпіди	Холестерин	Вільні жирні кислоти	Тригліцериди	Ефіри холестерину
Фізіологічний розчин					
II	1,28±0,42	0,58±0,20	0,22±0,07	0,05±0,04	0,05±0,02
III	1,26±0,42	0,56±0,21	0,22±0,07	0,05±0,04	0,05±0,02
IV	1,22±0,39	0,52±0,18	0,24±0,05	0,04±0,03	0,05±0,01
V	1,15±0,36	0,49±0,18	0,25±0,06	0,04±0,02	0,05±0,01
Лей-енкефалін					
II	1,01±0,08	0,43±0,05	0,25±0,04	0,03±0,01	0,10±0,01
III	0,94±0,06	0,38±0,02	0,26±0,04	0,03±0,01	0,09±0,01
IV	0,94±0,05	0,39±0,02	0,23±0,04	0,03±0,01	0,08±0,01
V	1,00±0,07	0,42±0,03	0,21±0,04	0,03±0,01	0,08±0,01
Лей-енкефалін і фентоламін					
II	1,05±0,32****	0,44±0,16****	0,23±0,06	0,03±0,01	0,10±0,03
III	1,21±0,43	0,53±0,20	0,27±0,10	0,03±0,01	0,11±0,05
IV	1,03±0,33	0,45±0,15	0,25±0,08	0,03±0,01	0,09±0,03
V	0,90±0,22	0,41±0,12	0,21±0,04	0,02±0,001*	0,08±0,01
Лей-енкефалін і обзидан					
II	0,92±0,11	0,39±0,06	0,21±0,01	0,01±0,01*	0,08±0,02
III	0,89±0,10	0,39±0,03	0,24±0,03	0,01±0,01*	0,07±0,02
IV	0,89±0,13	0,39±0,04	0,21±0,03	0,01±0,01*	0,07±0,01*
V	0,90±0,17	0,39±0,06	0,20±0,02	0,01±0,01**	0,07±0,01*
Лей-енкефалін і атропін					
II	1,04±0,14	0,44±0,08	0,21±0,04	0,02±0,01	0,09±0,01
III	1,07±0,24	0,47±0,11	0,18±0,03*	0,02±0,01	0,09±0,02
IV	0,97±0,09	0,42±0,05	0,15±0,05*	0,02±0,01	0,08±0,01
V	1,01±0,25	0,45±0,12	0,19±0,06	0,02±0,01	0,07±0,02

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 – щодо дії лей-енкефаліну;****P<0,05 – щодо фентоламіну.

кон'югації жовчних кислот з таурином; при спільному введенні обзидану та опіюда зменшується кон'югація з гліцином та дещо підвищується синтез первинних жовчних кислот; атропін разом з лей-енкефаліном зменшують кон'югацію жовчних кислот з гліцином, гальмують синтез ХК. Оскільки за вказаних умов експерименту частка ліпідів синтезованих *de novo* незначна, можна припустити, що лей-енкефалін впливає не на синтез чи розпад ліпідів, а на механізми, що забезпечують їх секрецію у жовч. Загалом, отримані ефекти лей-енкефаліну на жовчосекреторну функцію печінки щурів за умов попереднього введення окремих блокаторів, можуть вказувати на те, що залежно від активності симпатичного та парасимпатичного відділів нервової системи суттєво змінюються особливості впливу опіюдного пептиду на процеси, що складають основу холесекреції.

Отже, ми спостерігали суттєві зміни жовчоутворення при сумісному послідовному введенні блокаторів α - і β -адренорецепторів та М-холінорецепторів з лей-енкефаліном, аніж при внутрішньопортальному введенні самого опіюдного пептиду. Можливо, ефекти енкефалінів, зокрема, лей-енкефаліну на жовчосекреторну функцію більше проявляються за умов зміни функціонального стану нервової системи, що і було виявлено нами при блокаді рецепторів певних відділів нервової регуляції жовчоутворення. Останнє свідчить, що цей клас пептидів може відігравати коригувальну роль у регуляції зовнішньосекреторної функції печінки щурів.

ВИСНОВКИ

1. Лей-енкефалін, стимулюючи процеси кон'югації та гідроксилування жовчних кислот у тканині печінки з одночасним підвищенням секреції фосфоліпідів у жовчні каналці, змінює жовчнокислотний і ліпідний склад жовчі, сприяючи підвищенню її колоїдності.

2. При дії лей-енкефаліну за умов блокади α -адренорецепторів збільшується швидкість секреції жовчі, що супроводжується підвищенням у ній вмісту тауро-кон'югатів дигідроксихоланових жовчних кислот і зменшенням дебіту некон'югованих холатів та істотним зниженням концентрації вільних жирних кислот, тригліцеридів, фосфоліпідів і холестерину порівняно з ефектами окремо введених опіюдного пептиду чи фентоламіну. У разі блокади β -адренорецепторів не виявляється стимулювальний вплив лей-енкефаліну на кон'югацію та гідроксилування жовчних кислот і на вміст у жовчі холатів і ліпідів. При блокаді М-холінорецепторів ефекти лей-енкефаліну протилежні таким у випадку його окремого введення. А саме спільне застосування атропіну й опіюдного пептиду пригнічує синтез й транспорт ХК та її глікокон'югатів і посилене надходження холестерину у жовч.

3. Ефективність регулювального впливу лей-енкефалінів на окремі ланки жовчоутворення в печінці щурів суттєво залежить від стану симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи. Зокрема, зміни, виявлені при дії опіюдного пептиду в умовах блокади α -адренорецепторів, вказують на інтенсифікацію процесів жовчоутворення, які пов'язані з кон'югацією жовчних кислот. При блокаді М-холінорецепторів найістотніше змінюються ефекти лей-енкефаліну, що виявляється у зниженні вмісту ХК, ГХК, ГХДХК і ГДХК та збільшенні вмісту холестерину у жовчі, і, як наслідок, можливого зростання її літогенності.

Л.А. Латышенко, Е.Н. Решетник,
С.П. Весельский, Н.Е. Макарчук

ВЛИЯНИЕ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА НА ЖЕЛЧЕСЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В острых опытах на крысах изучали влияние лей-энкефалина (1 мкг/100 г) на внешнесекреторную функцию

печени и изменения ее органического состава. Для изучения влияния опиоидного пептида в условиях измененного состояния адreno- и холинорецепторов использовали блокаторы α и β -адренорецепторов фентоламин (25 мкг/100 г) и обзидан (5 мкг/100 г), а также блокатор М-холинорецепторов атропин (2 мкг/100 г), после которых вводили лей-енкефалин. Фармакологическая модуляция автономной нервной системы изменяет эффекты влияния лей-енкефалина на холесекрецию. Так, влияние опиоидного пептида в условиях α -адренорецепторов усиливает процессы конъюгации желчных кислот, β -адренорецепторов – отменяет эффекты лей-енкефалина на процессы конъюгации и гидроксирования. При блокаде М-холинорецепторов – эффекты лей-енкефалина изменяются на противоположные, чем при отдельном введении пептида: угнетается синтез и транспорт свободных желчных кислот и поступление в желчь холестерина.

Ключевые слова: лей-енкефалин, желчь, автономная нервная система.

L.A. Latyshenko, E.M.Reshetnik, S.P.Veselsky, M.Yu.Makarchuk

THE INFLUENCE OF LEY-ENKEPHALIN ON THE BILE SECRETION FUNCTION IN RAT LIVER DURING PHARMACOLOGICAL MODULATION OF THE AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM

In acute experiments on rats the influence of ley-enkephalin (1 mkg/100 g) on liver bile secretion function and changes of organic contents of bile were studied. For studying the influence of opioid peptide under conditions of altered state of adreno- and cholinoreceptors, the antagonists of α - and β -adreno-receptors phentolamin (25 mkg/100 g) and obzidan (5 mkg/100 g), and the blocker of M-holinoreceptors atropine (2 mkg/100 g) were used. The pharmacological modulation of autonomous nervous systems alters the effects of ley-enkephalin on cholesecrections. Opioid peptide in the presence of antagonists of α -adrenoreceptors stimulates the processes of bile acids conjugation, in the presence of antagonists of β -adrenoreceptors it cancels the effects of ley-enkephalin. The antagonists M-holinoreceptors reverse the effects of ley-enkephalin for the opposite ones: the synthesis and transport of free bile asides and cholisterine are suppressed.

Key words: ley-enkephalin, bile, autonomous nervous system.

Taras Shevchenko Kyiv National University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лишманов Ю.Б., Кондратьев Ю.Б. Взаимодействие опиоидной и симпатико-адреналовой системы при ишемическом повреждении сердца // Рос.физиол. журн. им. Сеченова. – 1995 – **81**. – С. 77–85.

Київ. нац. ун-т імені Тараса Шевченка
E-mail: lla_16@mail.ru

2. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. – Томск: Изд-во Томск.ун-та, 1994. – 352 с.
3. Масюк Т.В., Весельский С.П., Масюк А.І. Секреторна функція печінки при дії енкефалінів // Фізіол. журн. – 1995. – **41**, №3–4. – С.3–8.
4. Медведев М.А., Рудин И.В., Гараева А.Ф. Роль опиоидных рецепторов печени в регуляции желчеотделения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – **142**, № 11. – С. 494–496.
5. Патент 99031324, Україна, МБН А61В5/14. Способ підготовки проб біорідин для визначення вмісту речовин ліпідної природи / С.П. Весельський, П.С. Лященко, С.І. Костенко, З.А. Горенко, Л.Ф. Куровська. – № 33564А; Заявл. 05.10.1999; опубл. 15.02.2001; Бюл. №1.
6. Рудин И.В., Медведев М.А. Опиоидные пептиды модулируют секрецию основных детерминант желчотока // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – **123**, № 5. – С. 498–500.
7. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях: А.с.4411066/14 СССР, МБИ G 01 N 33/50/ С.П. Весельский, П.С. Лященко, И.А. Лукьяненко (СССР). – №1624322; Заявлено 25.01. 1988; Опубл. 30.01.1991, Бюл. № 4.
8. Bergasa N.V., Zhou J., Ravi J., Shi Q. The opioid peptide analog D-Ala2-Met-enkephalinamide decreases bile flow by a central mechanism // Peptides. – 1999. – **20**, № 8. – P. 979–986.
9. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghubiz R. et al. Classification of opioid receptors // Pharmacol. Rew. – 1996. – **48**, № 4. – P. 567–592.
10. Fuder H. Opioid receptor mechanisms in the peripheral regulation of noradrenaline release on the heart. – In: Regulatory roles of opioid peptid. – New York, 1988. – P. 205–217.
11. Giaroni C., Somaini L., Marino F. et al. Modulation of enteric cholinergic neurons by hetero- and autoreceptors: cooperation among inhibitory inputs // Life Sci. – 1999. – № 65. – P. 813–821.
12. Holaday J.W. Cardiorespiratory effects of mu and delta opiate agonists following third or fourth ventricular injections // Peptides. – 1982. – № 3. – P. 1023–1029.
13. Ills P., Bettermann R., Ramme D. Sympathoinhibitory opioid receptors in the cardiovascular system // Brain Peptid. and Catecholamin. in Cardiovascular. Reg. – 1987. – № 4. – P. 101–108.
14. Ruth J.A., Eiden L.B. Leucine-enkephalin modulation of catecholamine positive chronotropy in rat atria is receptor-specific and calcium-dependent // Neuropeptides. – 1984. – № 4. – P. 101–108.
15. Wittert G. Hope P., Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1996. – **218**, № 3. – P. 877–881.
16. Wei E.T., Lee A., Chang J.K. Cardiovascular effects of peptides related to the enkephalins and beta-casomorphin // Life Sci. – 1980. – **26**. – P. 1517–1522.
17. Xiao R.-P., Pepe S., Spurgeon H. A. et al. Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells // Amer. J. Physiol. – 1997. – № 272. – H797–H805.

Матеріал надійшов до редакції 25.11.2008