

П.І. Янчук, С.М. Атамнах, Є.М. Решетнік, Ю.А. Левадянська, Н.О. Нікітіна,
С.П. Весельський

Роль серотоніну в регуляції тканинного дихання і жовчосекреторної функції печінки

Київський університет ім. Тараса Шевченка; E-mail: yanchuk49@ukr.net

У гострих досліджах на лабораторних щурах-самцях показано, що серотонін (10 мкг/кг) при внутрішньопортальному введенні посилює споживання кисню печінкою на 28,8% ($P < 0,001$) та знижує рівень напруження кисню в ній на 19,3% ($P < 0,001$). Дія його на тканинне дихання печінки реалізується через 5-HT₂-рецептори, тому що попередня блокада їх кетансерином (3 мг/кг) призводить як до усунення впливу екзогенного серотоніну, так і до пригнічення дії ендogenous аптокоїда. Серотонін зменшує об'єм секретованої жовчі на 13,5% ($P < 0,05$), а також підвищує концентрацію кон'югованих жовчних кислот і зменшує вміст вільних холатів, що вказує на їх посилену кон'югацію з таурином і гліцином у клітинах печінки. Водночас цей біогенний амін не стимулює синтез первинних жовчних кислот. При його введенні в умовах блокади 5-HT₂-рецепторів кетансерином швидкість секреції жовчі також знижується, але при цьому не проявляється стимулювальний вплив аптокоїда на кон'югацію жовчних кислот з таурином і гліцином та не зменшується вміст у жовчі вільних холатів. Ключові слова: серотонін; 5-HT₂-рецептори; печінка; напруження та споживання кисню; жовчі кислоти.

ВСТУП

Печінка – найбільша залоза організму, яка бере участь у процесах травлення, обміну речовин, кровообігу, секреції, екскреції, кровотворення, знешкодження отруйних речовин тощо. Висока метаболічна її активність тісно пов'язана з інтенсивністю тканинного дихання в ній. Модулятором його може бути серотонін – біогенний амін, який відіграє важливу роль як нейротрансмітер, гормон і міжклітинний месенджер у регуляції діяльності мозку та вісцеральних систем [1, 2]. Серотонін утворюється в результаті гідроксилування амінокислоти L-триптофану в цитоплазмі нервових закінчень. Він накопичується в синаптичних міхурцях, виділяється під впливом нервових імпульсів і взаємодіє зі специфічними рецепторами. Але переважна більшість його в організмі (до 90%) синтезується ентерохромафіновими клітинами

у шлунково-кишковому тракті, звідки транспортується в різноманітні ділянки тіла і, в першу чергу, по ворітній вені до печінки [3].

Дія серотоніну зумовлюється експресією відповідних рецепторів на всіх типах клітин печінки [4, 5]. Слід відзначити, що із семи родин серотонінових рецепторів у різних клітинних популяціях печінки найбільш інтенсивно експресуються 5-HT₂-рецептори, які опосередковують вплив аптокоїда на метаболічні та регенеративні процеси в тканині цього органа [6–9]. Нині більшість досліджень гепатотропних ефектів серотоніну спрямовані на з'ясування його дії на регенерацію і канцерогенез у печінковій тканині [10]. Однак питання впливу цього біогенного аміну на секрецію жовчі, як одного із показників, що відображає функціональний стан печінки, є недостатньо вивченим. До того ж, аналіз концентрацій таких специфічних компонентів жовчі, як жовчні кислоти

© П.І. Янчук, С.М. Атамнах, Є.М. Решетнік, Ю.А. Левадянська, Н.О. Нікітіна, С.П. Весельський

здійснювався лише у плазмі крові [11, 12]. Секреція – жовчі це складний багатоступінний процес, що відбувається за участі переважно киснезалежних процесів [13], таких, зокрема, як синтез жовчних кислот [14]. Але дія серотоніну в регуляції кисневого гомеостазу печінки залишається нез'ясованою.

Мета нашої роботи – дослідити вплив серотоніну на тканинне дихання печінки, холерез і жовчнокислотний склад жовчі у щурів та з'ясувати ступінь залучення 5-НТ₂-рецепторів до реалізації цих ефектів аутокоїда.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 78 білих лабораторних щурах-самцях лінії Вістар масою 220–280 г, наркотизованих тіопенталом натрію (60мг/кг) або уретаном (1 г/кг), *in vivo* в умовах гострого експерименту.

Тиск крові в сонній артерії та ворітній вені реєстрували електроманометром ЕМТ-31. Напруження кисню (рО₂) в печінці щурів вимірювали полярографом LP-9 у хроноамперометричному режимі при фіксованій напрузі – 0,6 В, використовуючи 2-3 покритих склом платинових (індикаторних) електроди, розташованих у різних ділянках печінки. Як індиферентний використовували стандартний каломельний електрод від рН-метра. Калібрували електроди за методикою Березовського [15]. Всі показники записували на реєстраторі Н071.6М.

Розраховували коефіцієнти споживання печінкою кисню за швидкістю зниження напруження кисню в паренхімі печінки під час півхвилинної оклюзії ворітної вени та печінкової артерії [16].

Забір жовчі здійснювали з канюльованої жовчної протоки. Впродовж перших 30 хв визначали вихідний рівень жовчовиділення за допомогою збору трьох 10-хвилинних порцій жовчі. Розраховували середню об'ємну швидкість секреції жовчі, яку виражали у мікролітрах за хвилину на 1 г печінки (мкл*хв*г⁻¹). Після взяття проби жовчі №1 (за

перші 30 хв досліду – вихідний рівень) у відповідних серіях експериментів щурам внутрішньопортально вводили наступні речовини: фізіологічний розчин із розрахунку 1 мл/кг (контроль), серотонін (10 мкг/кг, «Sigma», США), кетансерин (3 мг/кг, «Sigma», США), кетансерин і через 30 хв – серотонін у зазначених дозах. Тривалість гострого експерименту була 3 год, тому у кожній серії дослідів збиралося 6 півгодинних проб жовчі.

Розділення фракцій жовчних кислот у зібраних півгодинних пробах жовчі щурів проводили методом тонкошарової хроматографії. Для відділення жовчнокислотної фази до жовчі додавали ацетон-етанольну суміш (3:1), яку центрифугували після витримання в морозильній камері. Висушений екстракт розчиняли у суміші етанол-вода (6:4). Хроматографічну пластинку з пробами поміщали у камеру з системою розчинників: аміловий ефір оцтової кислоти–толуол–бутанол–оцтова кислота–вода (3:1:1:3:1). Кількісне визначення вмісту жовчних кислот і холестерину здійснювали за допомогою денситометра ДО-1 (λ=620нм) після фарбування зразків за калібрувальними кривими [17]. Використаний метод дав змогу визначати у жовчі щурів такі жовчні кислоти: таурохолева, таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева (у суміші), глікохолева, глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева (у суміші), холева, хенодезоксихолева і дезоксихолева (у суміші). Концентрацію жовчних кислот розраховували у міліграм–відсотках.

Всі проведені експериментальні дослідження відповідають принципам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви ЄЕС №609 (1986) та наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакета

Statistica 7.0 («Stat Soft», США). Перевірку на нормальність проводили за критерієм Шапіро-Вілка. У разі нормального розподілу (це стосується змін показників кровообігу і кисневого гомеостазу печінки) їх представляли у $M \pm SD$. Результати досліджень жовчосекреторної функції печінки мали розподіл відмінний від нормального. Відмінності між групами контроль і дослід знаходили за критерієм Манна-Уїтні, а між вихідним рівнем і пробами №2-6 – за критерієм Вілкоксона. Статистичні результати при цьому подані у $(Me[Q25;Q75])$. Вірогідними вважалися відмінності при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідні значення показників кровообігу і кисневого балансу печінки у дослідних щурів становили: системний артеріальний тиск (САТ) – $121,9 \pm 6,9$ мм рт. ст., тиск у ворітній вені (Твв) – $7,7 \pm 0,2$ мм рт. ст., pO_2 – $35,2 \pm 0,9$ мм рт. ст.

Внутрішньопортальне введення серотоніну в дозі 10 мкг/кг викликало вірогідне

підвищення Твв на 35% від вихідного рівня та зниження САТ на 25% і pO_2 в паренхімі печінки на 19,3%. Це свідчить про те, що серотонін у вказаній дозі викликає зростання Твв, ймовірноше всього, за рахунок їхнього звуження, та зниження тиску в артеріях організму, у тому числі й в печінковій артерії, завдяки їх розширенню. Як відомо, значна частка кисню надходить до печінки з оксигенованою кров'ю по печінковій артерії. Тому зниження рівня pO_2 в залозі поряд із зростанням постачання до неї O_2 може свідчити про збільшення споживання кисню печінкою під впливом серотоніну. Подібні зміни досліджуваних показників при дії гуморальних чинників ми спостерігали раніше [18].

Як засвідчили наші подальші дослідження, дійсно, серотонін зумовлює збільшення коефіцієнта споживання кисню печінкою. Вже на 5-й хвилині після введення аутокоїда спостерігалось підвищення цього показника відносно вихідного рівня ($4,5 \pm 0,32$) на 11,1% ($P < 0,05$), а найістотніше його зростання на 28,8% ($P < 0,001$) відбувалося на 20-й хвилині досліду (рис. 1).

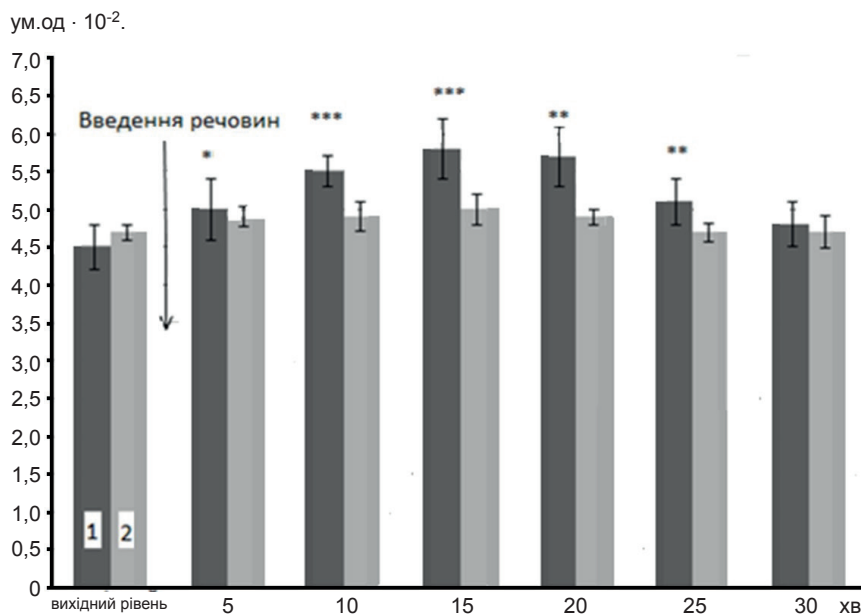


Рис.1. Зміни коефіцієнта споживання кисню печінкою ($M \pm SD$) при внутрішньопортальному введенні серотоніну в дозі 10 мкг/кг до (1) та на фоні дії (2) кетансерину (3 мкг/кг). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ вірогідність змін відносно вихідного рівня

Як зазначалось вище, із семи родин серотонінових рецепторів, виявлених у печінці, найбільш інтенсивно експресуються і, до того ж, опосередковують дію серотоніну на метаболічні процеси в залозі 5-НТ₂-рецептори [6, 9]. Тому ми вирішили з'ясувати їхню роль у реалізації стимулювальної дії серотоніну на тканинне дихання печінки.

Проведені нами експерименти показали, що введення блокатора 5-НТ₂-рецепторів кетансерину пригнічувало споживання кисню печінкою на 16,7% ($P < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем ($4,8 \pm 0,33$). Це може свідчити про блокування стимулювальної дії ендогенного серотоніну на тканинне дихання в печінці. Разом з тим кетансерин повністю усував зміни коефіцієнта споживання кисню залозою, зумовлені дією серотоніну (див. рис.1).

Отже, результати цієї серії експериментів свідчать про те, що введення серотоніну викликає посилення споживання кисню печінкою. Попередня блокада 5-НТ₂-рецепторів за допомогою кетансерину призводить як до пригнічення дії ендогенного серотоніну, так і до усунення впливу екзогенного аутокоїда. Це вказує на те, що стимулювальна дія серотоніну на тканинне дихання печінки реалізується через 5-НТ₂-рецептори.

У зв'язку з тим, що серотонін стимулює споживання кисню печінкою, він може виступати як активатор у ній киснезалежних процесів, зокрема секреції жовчі. Остання, як відомо, є результатом інтеграції низки біохімічних реакцій в печінці, належну роль серед яких відіграють метаболічні киснезалежні процеси, пов'язані з переносом електронів у мітохондріальному та мікросомальному (ендоплазматична сітка) ланцюгах окиснення. Інтенсивність секреції жовчі значною мірою може свідчити про функціональний стан печінки, а зміни вмісту в жовчі специфічних органічних компонентів відображають перебіг багатьох обмінних процесів у гепатоцитах [13, 19].

Оскільки серотонін вводили розведеним

у фізіологічному розчині, було проведено серію дослідів з його введенням (1 мл/кг). Виявлено, що у контрольних дослідах об'ємна швидкість секреції жовчі коливалася в межах 1,11 [1,01; 1,70] – 1,37 [0,95; 1,78] мкл/хв•г печінки, але ці зміни були статистично не вірогідні. Серотонін у дозі 10 мкг/кг справляє гіпохолеретичний ефект, викликаючи зменшення об'єму секретованої жовчі на 8–13,5 % відносно вихідного рівня ($P < 0,05$), який виявляється вже в першій півгодинній пробі після введенні аутокоїда і триває впродовж всього експерименту. Максимальне зменшення об'єму секретованої жовчі (на 13,5%; $P < 0,05$) спостерігалось на 70-й хвилині досліду (рис. 2).

Для виявлення можливої участі 5-НТ₂-рецепторів в опосередкуванні дії серотоніну на холерез у щурів була проведена серія дослідів з введенням кетансерину. При введенні одного лише блокатора спостерігалось зниження швидкості секреції жовчі протягом всього досліду. Вихідний рівень показника становив 1,04 [0,95; 1,28] мкл/хв•г. У другій півгодинній пробі (після введення кетансерину) холерез знижувався на 27,9 % ($P < 0,01$; рис. 3). У разі введення серотоніну на фоні блокади 5-НТ₂-рецепторів

кетансерином максимальне зниження швидкості секреції жовчі на 22,4 % ($P < 0,01$) спостерігалось на 160-й хвилині досліду (рис. 4).

Таким чином, в експериментах з введення серотоніну в умовах блокади 5-НТ₂-рецепторів кетансерином спостерігається зниження інтенсивності холерезу подібне до такого при дії одного лише блокатора.

Утворення і секреція жовчі є специфічною функцією печінки, яка залежить від інтенсивності перебігу численних метаболічних реакцій у її клітинах. Однією з рушійних сил секреції жовчі є осмотичнозалежне надходження води у жовчні каналікули внаслідок активного транспорту таких осмотично активних речовин, як жовчні кислоти. Зміни динаміки об'ємної швидкості секреції жовчі

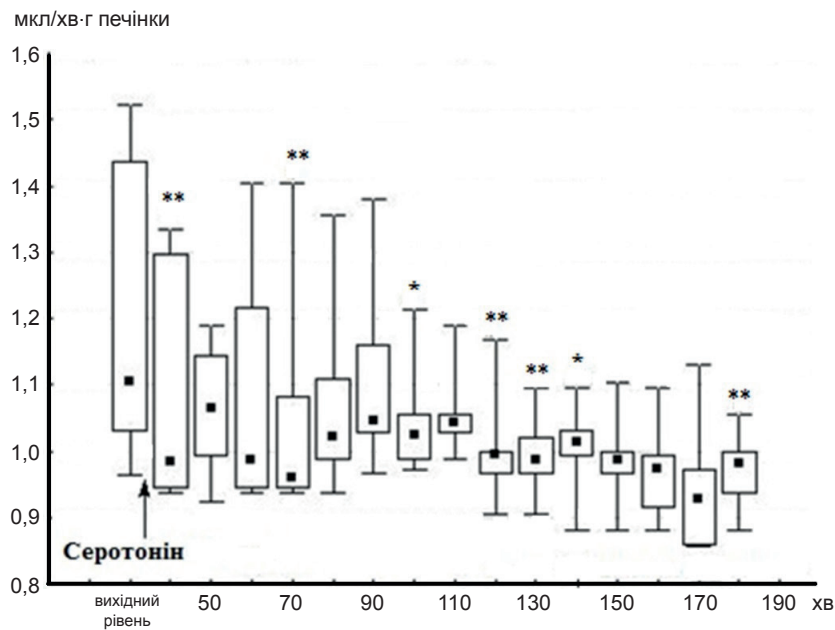


Рис. 2. Зміни швидкості холерезу у щурів при внутрішньопортальному введенні серотоніну (Me[Q25;Q75]; n=7). * P<0,05; ** P<0,01 відносно вихідного рівня показника (середнє значення трьох перших десятихвилинних проб)

під впливом регуляторних сполук переважно пов'язані з їхнім впливом як на інтенсивність вилучення холатів із синусоїдної крові при проходженні ентогепатичної циркуляції, так і на процеси їх внутрішньоклітинної

біотрансформації, кон'югації з таурином і гліцином, гідроксилування та на внутрішньоклітинний транспорт із подальшою секрецією через апікальну мембрану до первинних жовчних каналців [13]. Виявлені зміни

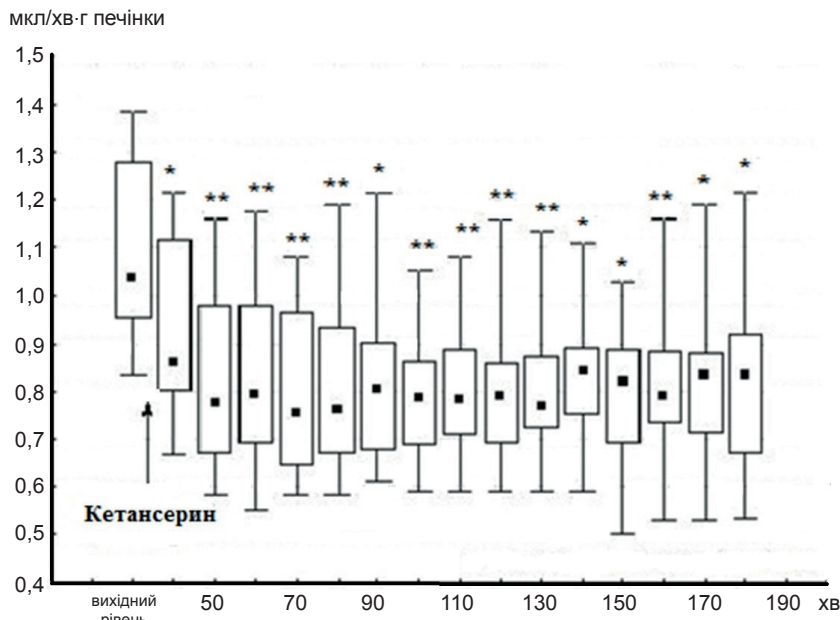


Рис. 3. Швидкість холерезу у щурів при внутрішньопортальному введенні кетансерину (Me[Q25;Q75]; n=13). * P<0,05; ** P<0,01 відносно вихідного рівня показника (середнє значення трьох перших десятихвилинних проб)

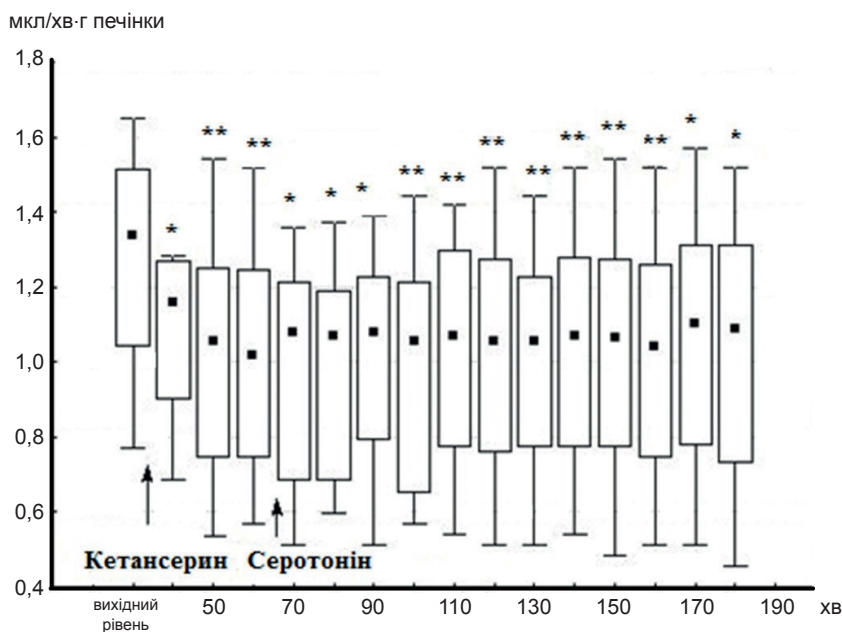


Рис. 4. Зміни швидкості холерезу у щурів при введенні серотоніну на фоні дії кетансерину (Me[Q25;Q75]; n=16). * P<0,05; ** P<0,01 відносно вихідного рівня показника (середнє значення трьох перших десятихвилинних проб)

холесекреції під впливом серотоніну та при блокаді 5-HT₂-рецепторів стали підґрунтям для подальших досліджень жовчохислотного складу жовчі, зібраної впродовж гострих дослідів.

Встановлено, що серотонін викликає статистично значущі зміни концентрацій жовчних кислот усіх визначених фракцій (таблиця). Концентрація таурохолевої кислоти збільшувалася у другій півгодинній пробі жовчі на 8,6% і у четвертій – на 11,2%. Надалі до кінця дослідів вміст таурохолату набував значень, близьких до вихідного рівня. Також виявлено підвищення концентрації таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот на 11,9, 7,3 і 6,7% в другій, третій і четвертій пробах жовчі відповідно. Вміст глікохолевої кислоти у жовчі отриманій впродовж першого півгодинного проміжку після введення серотоніну був вищим від вихідного рівня на 14,2%, а у третій і четвертій пробах – на 6,5 і 7,8% відповідно. Концентрація дигідроксихоланових глікокон'югатів зростала на 13,4% у другій пробі жовчі та на 9,5% у третій і четвертій пробах. Під впливом серо-

тоніну концентрація вільних холатів значуще знижувалася порівняно з вихідним рівнем впродовж всього експерименту. Мінімального значення (на 27,6% менше від вихідного рівня) концентрація холевої кислоти сягала у п'ятій півгодинній пробі. Концентрація хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот виявилася найнижчою відносно вихідного рівня (на 24,8%) у четвертій півгодинній пробі жовчі. Таким чином, після введення аутокоїда, концентрація в жовчі кон'югованих холатів зростає, а вільних – знижується порівняно з вихідним рівнем. Це може зумовлюватися впливом серотоніну на активність ферментів кон'югації вільних холатів з таурином і гліцином, на транспортні системи апікального домену плазматичних мембран гепатоцитів, а також на здатність активно вилучати жовчні кислоти з крові синусоїдів.

Як і на попередньому етапі досліджень, для виявлення можливої участі 5-HT₂-рецепторів у механізмі дії серотоніну на зміни концентрацій холатів у жовчі щурів була проведена серія дослідів з введенням блокактора цього типу рецепторів (див.таблицю).

Зміни концентрації кон'югованих і вільних жовчних кислот (мг%) у півгодинних пробах жовчі шурів під впливом серотоніну, при блокаді 5-НТ₂ – рецепторів кетансеріном та під впливом серотоніну на фоні дії кетансерину (Me [Q25;Q75]; n=18).

№ проби	Серія досліду	Таурохолева кислота	Тауроендоксикохолева і гауродоксихохолева кислоти	Глікохолева кислота	Глікохендоксикохолева і глікодоксихохолева кислоти		Хенодоксихохолева і дезоксихохолева кислоти
					лева кислоти	права кислоти	
Вихідний рівень							
1	серотонін	171,8 [159,6; 181,1]	88,0 [83,0; 93,9]	139,3 [131,6; 152,3]	23,2 [19,1; 32,6]	23,2 [20,9; 25,4]	14,5 [12,6; 16,4]
	кетансерин	169,9 [166,8; 184,8]	93,4 [89,4; 103,7]	147,0 [129,9; 162,2]	26,8 [22,7; 29,0]	22,3 [16,4; 27,2]	10,6 [9,5; 11,5]
	кетансерин і серотонін	176,1 [152,3; 191,0]	88,5 [78,6; 101,7]	146,1 [138,9; 155,0]	27,7 [26,3; 31,7]	19,6 [17,3; 27,2]	10,5 [8,8; 12,8]
Введення серотоніну або кетансерину							
2	серотонін	186,6 [176,7; 211,7]*	98,5 [89,4; 109,1]*	159,1 [141,5; 168,6]*	26,3 [22,7; 34,4]*	19,6 [17,3; 21,8]*	12,2 [10,8; 14,2]*
	кетансерин	153,7 [145,1; 171,2]*	82,1 [78,6; 97,5]*	133,9 [119,0; 148,8]*	22,9 [18,2; 24,6]*	23,5 [17,3; 28,6]	10,5 [9,8; 11,9]
	кетансерин і серотонін	156,9 [133,4; 173,0]*	77,6 [66,9; 86,9]*	133,9 [124,4; 139,8]*	22,6 [20,9; 24,5]	23,2 [19,9; 29,0]*	11,3 [9,5; 12,6]
Введення серотоніну в умовах блокади 5-НТ ₂ кетансеріном							
3	серотонін	181,1 [164,0; 217,1]	94,4 [85,8; 104,6]*	148,3 [144,2; 164,0] *	25,4 [23,4; 36,2] *	19,6 [17,3; 21,8] *	12,2 [10,8; 14,2] *
	кетансерин	159,5 [146,0; 165,9]*	84,4 [80,3; 95,7]*	134,3 [121,7; 155,0] *	25,0 [19,1; 27,2]	20,9 [15,5; 27,2]	10,0 [9,6; 10,8]
	кетансерин і серотонін	172,6 [144,2; 188,4]	83,6 [74,0; 89,4]	144,7 [139,4; 151,4]	26,3 [25,2; 29,0]	21,4 [16,8; 26,3]	10,9 [8,8; 11,9]
4	серотонін	191,0 [178,9; 221,6]*	93,9 [90,2; 109,6]*	150,1 [141,5; 168,6] *	25,4 [24,1; 40,7] *	17,2 [15,5; 19,1] *	10,9 [9,2; 11,9] *
	кетансерин	165,4 [152,3; 172,1]*	88,9 [81,2; 98,4]*	148,3 [127,1; 156,9]	25,3 [20,5; 30,2]	21,4 [14,6; 25,4]	9,4 [9,2; 10,6] *
	кетансерин і серотонін	181,3 [150,6; 195,6]	90,8 [81,2; 105,5]	151,9 [146,0; 163,1]	28,6 [27,2; 29,0]	20,6 [16,2; 23,6]	9,8 [8,6; 10,8]
5	серотонін	178,5 [169,5; 206,3]	88,5 [83,0; 101,9]	137,5 [135,2; 144,2]	23,6 [20,9; 35,3]	16,8 [16,2; 19,8]*	12,0 [9,5; 12,4]*
	кетансерин	162,8 [144,2; 168,6]*	87,6 [83,0; 92,0]*	145,1 [122,6; 147,5]	23,6 [17,3; 27,2]*	20,5 [12,8; 23,4]*	9,4 [8,7; 10,1]*
	кетансерин і серотонін	170,6 [155,0; 188,4]	87,5 [83,0; 95,7]	143,8 [139,8; 151,4]	25,3 [24,5; 26,1]	20,9 [17,3; 25,4]	9,5 [9,2; 10,4]
6	серотонін	165,4 [145,1; 179,4]	83,6 [77,7; 88,5]	128,9 [121,7; 136,1]*	21,8 [19,1; 27,2]	19,1 [18,2; 20,9]*	12,6 [10,4; 12,8]*
	кетансерин	162,2 [139,8; 164,0]*	83,5 [81,2; 89,4]*	139,8 [116,3; 145,1]*	20,5 [15,5; 25,2]*	20,0 [14,2; 24,1]	9,2 [8,6; 9,9]*
	кетансерин і серотонін	160,9 [146,0; 182,0]*	84,5 [77,7; 92,0]	139,8 [132,5; 149,7]	23,9 [22,7; 26,3]*	21,5 [16,8; 26,1]	9,8 [8,7; 10,2]

Примітки: *P<0,05 порівняно з вихідним рівнем.

Найбільш виражені зміни концентрації більшості кон'югованих холатів спостерігались у першій півгодинній пробі після введення кетансерину. Так, для дигідроксихоланових таурокон'югатів відмічено максимальне зниження їх концентрації (на 12,1 % ($P < 0,05$), а для тригідроксихоланових тауро- і глікокон'югатів – на 9,5 і 8,9 % ($P < 0,05$) відповідно відносно вихідних рівнів). Концентрації вільних жовчних кислот сягали мінімальних значень тільки наприкінці досліду, так само як і вміст дигідроксихоланових глікокон'югатів. Зокрема, концентрація холевої кислоти була меншою від вихідного рівня на 11,6 % ($P < 0,05$) у п'ятій пробі жовчі. Вміст хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот найбільше знижувався на 13,2 % ($P < 0,05$) у останній шостій пробі жовчі. Отже, після введення кетансерину зменшувався вміст в жовчі як кон'югованих, так і вільних жовчних кислот.

При введенні серотоніну на фоні попередньої блокади 5-НТ₂-рецепторів кетансерином у третій, четвертій і п'ятій пробах жовчі, тобто впродовж 1,5 год після введення аутокоїда, концентрації всіх жовчних кислот вірогідно не відрізнялися від вихідного рівня (див. таблицю). Лише у останній (шостій) пробі жовчі спостерігалось зниження концентрації таурохолевої кислоти на 8,6 % ($P < 0,05$) і глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот – на 13,7 % ($P < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем. Отже, під впливом серотоніну, введеного на фоні блокади 5-НТ₂-рецепторів, не настільки посилювалася кон'югація жовчних кислот із таурином та гліцином, як в умовах дії лише аутокоїда, однак при цьому не виявлялося і значного зниження концентрації вільних і кон'югованих холатів.

Отже, внутрішньопортальне введення серотоніну (10 мкг/кг) посилює киснезалежні синтетичні процеси у печінці, зокрема, пов'язані з мітохондріальними поліферментними системами біосинтезу жовчних кислот, з одночасною активацією в гепато-

цитах тканинного дихання. При цьому рО₂ в залозі знижується. Реалізація цих ефектів аутокоїда відбувається частково за участі 5-НТ₂-рецепторів та, ймовірно, через інший тип серотонінових рецепторів. Поряд з цим кетансерин пригнічує холерез, що, можливо, зумовлено його прямою дією на гепато- та холангіоцити і не пов'язано зі здатністю бути блокатором 5-НТ₂-рецепторів.

**П.И. Янчук, С.М. Атамнах, Е.Н. Решетник,
Ю.А. Левадянская, Н.А. Никитина,
С.П. Весельский**

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ И ЖЕЛЧЕСЕКРЕ- ТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

В острых опытах на лабораторных крысах показано, что серотонин (10 мкг/кг) при внутривенном введении вызывает усиление потребления кислорода печенью на 28,8% ($P < 0,001$) и понижение уровня напряжения кислорода в ней на 19,3% ($P < 0,001$). Действие его на тканевое дыхание печени реализуется через 5-НТ₂-рецепторы, потому что предварительная блокада их кетансерином (3 мкг/кг) приводит как к устранению влияния экзогенного серотонина, так и к угнетению действия эндогенного аутокоида. Серотонин уменьшает объем секретированной желчи на 13,5% ($P < 0,05$), а также повышает концентрацию конъюгированных желчных кислот и уменьшает содержание свободных холатов, что указывает на их усиленную конъюгацию с таурином и глицерином в клетках печени. Одновременно этот биогенный амин не стимулирует синтез первичных желчных кислот. При введении серотонина в условиях блокады 5-НТ₂-рецепторов кетансерином скорость секреции желчи также понижается, однако при этом не проявляется стимулирующее влияние аутокоида на конъюгацию желчных кислот с таурином и глицерином и не уменьшается содержание в желчи свободных холатов. Ключевые слова: серотонин; 5-НТ₂-рецепторы; печень; напряжение и потребление кислорода; желчь; желчные кислоты.

**P.I. Yanchuk, S.M. Athamnah, E.M. Reshetnik,
J.A. Levadyanska, N.O. Nikitina, S.P. Veselsky**

ROLE OF SEROTONIN IN THE REGULATION OF RESPIRATION AND BILE SECRETORY FUNCTION OF THE LIVER

In acute experiments on laboratory male rats we have shown that serotonin (10 mkg / kg, intraportal) increased the oxygen consumption of by liver on 28.8% ($P < 0.001$) and reduced oxygen tension levels on 19.3% ($P < 0.001$). The action of

serotonin on tissue respiration in liver realized through 5-HT₂ receptors because previous blockade by ketanserin (3 mg/kg) led to remove the effects of exogenous serotonin and inhibition of the action of endogenous autacoid. Serotonin reduced the amount of secreted bile on 13.5% (P < 0.05), and increases the concentration of conjugated bile acids and decreases the content of free cholate, indicating enhanced conjugation with taurine and glycine in the liver cells. However, serotonin didn't stimulate synthesis of primary bile acids. Introduction of serotonin in the conditions of 5-HT₂ receptors blockade by ketanserin also led to speed decrease of bile secretion, but in this case stimulating effect of autacoid on bile acid conjugation with taurine and glycine wasn't manifested and content of free cholate wasn't reduced.

Key words: serotonin; 5-HT₂ receptors; liver; oxygen tension and oxygen consumption; bile, bile acids.

Taras Shevchenko National University of Kyiv

REFERENCES

1. Gill R.K., Saksena S., Tyagi S. Serotonin inhibits Na⁺/H exchange activity via 5-HT₄ receptors and activation of PKC in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2005; 28(4): 962-74.
2. Morita H., Mochiki E., Takahashi N., Kawamura K., Watanabe A., Sutou T., Ogawa A., Yanai M., Ogata K., Fujii T., Ohno T., Tsutsumi S., Asao T., Kuwano H. Effects of 5-HT_{2B}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor antagonists on gastrointestinal motor activity in dogs. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(39): 6604-12.
3. Guanglin C., Helge L.W. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13(4): 493-6.
4. Nagao Y., Akahoshi T., Kamori M., Uehara H., Hashimoto N., Kinjo N. Liver regeneration is promoted by increasing serotonin content in rat liver with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology Research*. 2011; 41(8): 784-94.
5. de las Casas-Engel M., Domínguez-Soto A., Sierra-Filardi E., Bragado R., Nieto C., Kroger A.P., Samaniego R., Loza M., Corcuera M.T., Gómez-Aguado F., Bustos D.M., Sánchez-Mateos P., Corbí A.L. Serotonin skews human macrophage polarization through HTR_{2B} and HTR₇. *J Immunol*. 2013; 190(5): 2301-10.
6. Tudhope S.J., Wang C.C., Petrie J.L., Potts L., Malcomson F., Kieswich J., Yaqoob M.M., Arden C., Hampson L.J., Agius L. A novel mechanism for regulating hepatic glycogen synthesis involving serotonin and cyclin-dependent kinase-5. *Diabetes*. 2012; 61(1): 49-60.
7. Sumara G., Sumara O., Kim J.K., Karsenty G. Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. *Cell Metabolism*. 2012; 16(5): 588-600.
8. López M.L., Kielsing C.O., Uribe Cruz C. Platelet increases survival in a model of 90% hepatectomy in rats. *Liver International*. 2013; 11(10): 123-6.
9. Hampson L.J., Mackin P., Agius L. Stimulation of glycogen synthesis and inactivation of phosphorylase in hepatocytes by serotonergic mechanisms, and counter-regulation by atypical antipsychotic drugs. *Diabetologia*. 2007; 50(8): 1743-51.
10. Papadimasa G.K., Tzirogiannisa K.N., Mykoniatisa M.G., Grypioti A.D., Manta G.A., Panoutsopoulos G.I. The emerging role of serotonin in liver regeneration. *Swiss Med Weekly*. 2012; 142(4): w13548.
11. Watanabe H., Akasaka D., Ogasawara H., Sato K., Miyake M., Saito K., Takahashi Y., Kanaya T., Takakura I., Hondo T., Chao G., Rose M.T., Ohwada S., Watanabe K., Yamaguchi T., Aso H. Peripheral serotonin enhances lipid metabolism by accelerating bile acid turnover. *Endocrinology*. 2010; 151(10): 4776-86.
12. Watanabe H., Saito R., Nakano T., Takahashi H., Takahashi Y., Sumiyoshi K., Sato K., Chen X., Okada N., Iwasaki S., Harjanti D.W., Sekiguchi N., Sano H., Kitazawa H., Rose M.T., Ohwada S., Watanabe K., Aso H. Effect of peripheral 5-HT on glucose and lipid metabolism in wether sheep. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88058.
13. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(37): 5641-49.
14. Dikkers A., Tietge U.F. Biliary cholesterol secretion: More than a simple ABC. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(47): 5936-45.
15. Berezovsky V.A. The oxygen tension in the tissues of animals and humans. – K.: Naukova Dumka, 1975. – 280 c. [Russian]
16. Tsybenko V.O., Egorova L.S., Myhailova N.V. Neurogenic control of oxidative metabolism in the liver. *Physiology J. of USSR*. 1988; 5: 737-45. [Russian]
17. A. 4411066/14 USSR, MBI G 01 N33/50. A method of determining bile acids in biological fluids / S.P. Veselsky, P.S. Liashenko, I.A. Lykianenko (USSR). - № 1624322; Stat. 25.01.1988; publ. 30.01.1991, Bull. №4. [Ukrainian]
18. Yanchuk P., Bondzyk O., Reshetnik Ye., Veselsky S. Effect of L-arginine on oxygen balance of the liver and the bile secretion function. *Fiziol. Zh*. 2013; 59(2): 31-8. [Ukrainian]
19. Boyer J.L. Bile formation and secretion. *Comprehensive Physiology*. 2013; 3(3): 1035-78.

Матеріал надійшов до редакції 30.01.2015