

УДК: 612.35:612.343:615.35

**РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ГАСТРИНОВЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ
ЖЕЛУДКА**

Бабич С.М., Алейник В.А., Жураева М.А.

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ **Резюме,**

Изучали влияние факторов влияющих на утилизацию печенью короткоцепочных пептидов, как модифицирующих механизмов в регуляции пищеварительных желез желудка. Сделаны выводы, что короткоцепочный пептид пентагастрин содержащий 5 аминокислот в значительной степени утилизируется печенью, а длинноцепочный пептид гастрин-17 содержащий 17 аминокислот в незначительной степени утилизируется печенью. Трипсин при прохождении через печень снижает утилизационную способность печенью пентагастрина, за счет чего стимулирует секреторную функцию желудка. Ингибитор протеаз контрикал при прохождении через печень повышает утилизационную способность печенью пентагастрина, за счет чего снижает секреторную функцию желудка. Трипсин инкретируемый поджелудочной железой и его ингибиторы могут участвовать в модификации гастриновых механизмов регуляции пищеварительных желез желудка.

Ключевые слова: печень, утилизация, пентагастрин, гастрин-17, трипсин, контрикал, крысы, желудочная секреция, поджелудочная секреция.

**ОШҚОЗОН ҲАЗМ БЕЗЛАРИ ГАСТРИН МЕХАНИЗМЛАРИНИ МЕЎРЛАШТИРИШДА
ЖИГАРНИ ЎРНИ**

Бабич С.М., Алейник В.А., Жураева М.А.

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ **Резюме,**

Ошқозон ҳазм безларини меёрлаштиришда калта ҳалқали пептидларни жигар томонидан утилизациясига таъсир ўлғувчи омиллар ўрганилди. Хулоса қилиндики, калта ҳалқали 5 аминокислотали пептид пентагастрин, узун ҳалқали пептид гастрин -17 га нисбатан кўпроқ жигар томонидан утилизация бўлар экан. Трипсин жигар орқали ўтиш даврида жигарда пентагастринни утилизациясини пасайтириб, ошқозон секретор фаолиятини стимуллайдди. Протеаза ингибиторлари - контрикал пентагастрин утилизациясини ортишига олиб келади ва ошқозон секретор фаолиятини пасайтиради. Демак, ошқозон ости бези томонидан ишлаб чиқилган трипсин ва унинг ингибиторлари ошқозон ҳазм безларини меёрлаштиришининг гастрин механизмлари модификациясида иштирок этади.

Калит сўзлар: жигар, утилизация, пентагастрин, гастрин-17, трипсин, контрикал, каламуш, ошқозон секрецияси, ошқозон ости бези секрецияси.

**ROLE OF LIVER IN GASTRIN MECHANISMS OF REGULATION OF THE DIGESTIVE GLANDS
OF THE STOMACH**

Babich S.M., Aleynik V.A., Zhuraeva M.A.

Andizhan State Medical Institute.

✓ **Resume,**

We studied the influence of factors affecting liver utilization of short-chain peptides as modifying mechanisms in the regulation of the digestive glands of the stomach. It was concluded that the short-chain peptide pentagastrin containing 5 amino acids is largely utilized by the liver, and the long-chain peptide gastrin-17 containing 17 amino acids is slightly utilized by the liver. Trypsin when passing through the liver reduces the utilization of pentagastrin by the liver, thereby stimulating the secretory function of the stomach. The protease inhibitor contrical during the passage through the liver increases the utilization ability of the liver pentagastrin, thereby reducing the secretory function of the stomach. The trypsin-inactivated pancreas and its inhibitors may be involved in the modification of the gastrin mechanisms of regulation of the digestive glands of the stomach.

Keywords: liver, utilization, pentagastrin, gastrin-17, trypsin, contrycal, rats, stomach, pancreas secretion.

Актуальность

В организме животных и человека большинство пептидов присутствуют более чем в одной молекулярной форме. К настоящему времени выявлено не менее 10 молекулярных форм пептидов гастриновой (Г) группы, содержащих в своей структуре от 4 до 56

аминокислот, физиологическая роль которых мало изучена [15].

Условно было произведено разделение на короткоцепочные пептиды, содержащие до 10 аминокислот и длинноцепочные содержащие более 10 аминокислот. Так как было показано физиологическое участие печени в утилизации короткоцепочных пептидов,

тем самым, оказывая влияние на регуляцию секреторной, моторной и нейромодулирующей функции пищеварительных желез [2, 10, 11]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, где демонстрируется присутствие чрезмерного количества циркулирующих кишечных пептидов, которые большая печень не может утилизировать [8,13, 14].

Короткоцепочные пептиды, содержащие до 10 аминокислот, имеют большое значение в различных механизмах регуляции, так как они имеют рецепторы на афферентных нервных окончаниях периферических нейронов и на нейронах различных отделов ЦНС. В желудке и кишечнике паракринно осуществляют взаимосвязь эндокринных клеток и нейронов подслизистого нервного сплетения, мезентериальных и афферентных нейронов.

Во время поступления пищи в желудочно-кишечный тракт значительно увеличивается выработка короткоцепочных пептидов. Также известно, что короткоцепочные пептиды более эффективно стимулируют секрецию пищеварительных желез и проникают через гематоэнцефалический барьер. Например, за счет ХЦК-8, вызывают чувство насыщения, то есть обеспечивают дистантно взаимосвязь клеток пищеварительных желез с различными отделами ЦНС.

При патологии печени (билиарном циррозе) утилизационная способность печени снижается, ХЦК-8 увеличивается в периферической крови, за счет чего развиваются энцефалопатии [11], а также гиперсекреторный синдром поджелудочной железы [9,12] и гипосекреторный синдром желудка [13].

Существуют механизмы, ограничивающие поступление короткоцепочных пептидов в периферическую кровь. Часть короткоцепочных пептидов утилизируется внутриорганно тканевыми и мембранными протеазами, другая часть - в печени, после поступления через портальную систему [1, 10].

В результате этих механизмов формируются дополнительные каналы пептидергической регуляции пищеварительных желез.

В последние годы в связи с открытием протеазо-активируемых рецепторов. 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 новых механизмов регуляции в физиологических условиях или новых патогенетических звеньев в условиях патологии. [14].

Ранее в работах нашей лаборатории было показано участие печени в утилизации короткоцепочных пептидных регуляторов (пентагастрин, лейэнкефалин 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].

Цель исследования

Изучить влияние факторов влияющих на утилизацию печенью короткоцепочных пептидов, как модифицирующих механизмов в регуляции пищеварительных желез желудка.

Материал и методы

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 эквимольной 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 эквимольной дозе к пентагастрину 0,28 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора. В 7 серии (опытная) вводили в портальную вену 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутривенно вводили ингибитор протеаз контрикал (апротинин) 25 000 АТРЕ/кг. В 8 серии (опытная) вводили в периферическую 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутривенно вводили ингибитор протеаз контрикал (апротинин) 25 000 АТРЕ/кг. В 9 серии (опытная) вводили в портальную вену пентагастрин (Г-5) 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутривенно вводили ингибитор протеаз контрикал (апротинин) 25 000 АТРЕ/кг. В 10 серии (опытная) вводили в периферическую вену пентагастрин (Г-5) 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора и дополнительно внутривенно вводили ингибитор протеаз контрикал (апротинин) 25 000 АТРЕ/кг.

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 внутривенно пентагастрина 0,1 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора.

В составе желудочного перфузата определяли: выделение протеаз по общей протеолитической активности (ОПА) спектрофотометрическим методом [3, 7], дебит соляной кислоты титрованием перфузата NaOH [3, 7].

Результат и обсуждение

Результаты экспериментов на крысах показали, что объем выделяемого желудочного 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. 1). В тоже время объем выделяемого желудочного сока под влиянием контрикала в периферическую вену (в/в), был не достоверно ниже, чем после введения физиологического раствора. При этом под влиянием контрикала, введенного в портальную вену (в/п), был также не достоверно ниже, чем после введения физиологического раствора, но этот эффект был более выражен чем при введении в периферическую вену (рис. 1).

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 тоже время 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 Г-5 (рис. 1). Внутривенное же введение Г-17 вызвало достоверное увеличение объема желудочного сока, по сравнению с внутривенным введением физиологического раствора и не достоверное увеличение по сравнению с Г-5.

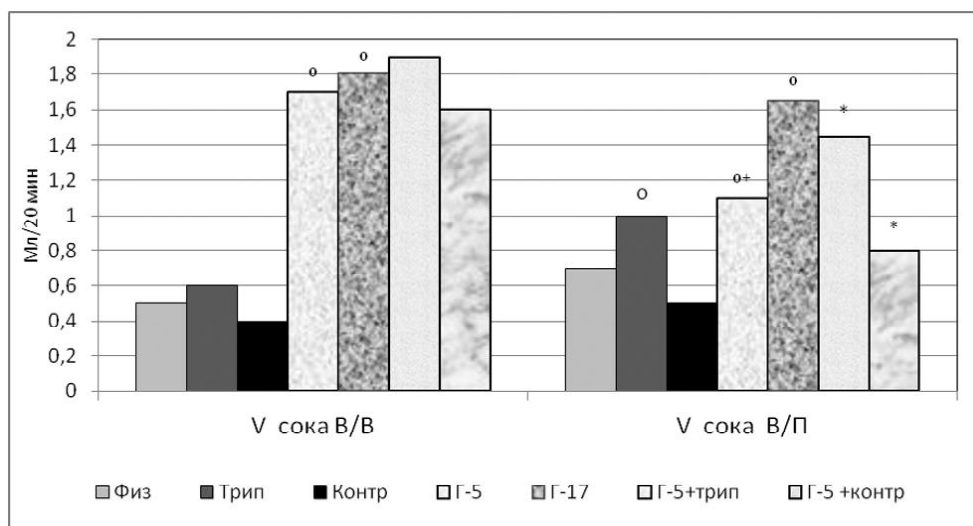


Рисунок 1. Изменение показателей объема желудочной секреции у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) 0,3 мл физиологического раствора, трипсина, контрикала, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и гастрин Г-17 (0,28 мкг/кг), трипсина и совместно пентагастрина Г-5, контрикала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

o - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора.

+ - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену.

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в портальную вену.

При этом показатели при внутривенном введении Г-17 были несущественно ниже, чем при введении этого пептида в периферическую вену (рис. 1).

При совместном введении трипсина и Г-5, по отношению к результатам введения только Г-5, отмечалось не достоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену. В тоже время под влиянием совместно контрикала и Г-5 отмечалось не достоверное уменьшение показателей при введении в периферическую вену и достоверное снижение при введении в портальную вену (рис. 1).

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. Изменения показателей ОПА желудочного сока после введения контрикала, как в периферическую вену, так и в портальную вену, были недостоверно

ниже, чем после введения физиологического раствора, но более выражено, чем при введении в периферическую вену (рис. 2).

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. В тоже время показатели под влиянием Г-5, введенного в портальную вену, были недостоверно ниже показателей при введении в периферическую вену (рис. 2).

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. Внутривенное же введение Г-17 вызывало достоверное увеличение ОПА, по сравнению с внутривенным 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. 2).

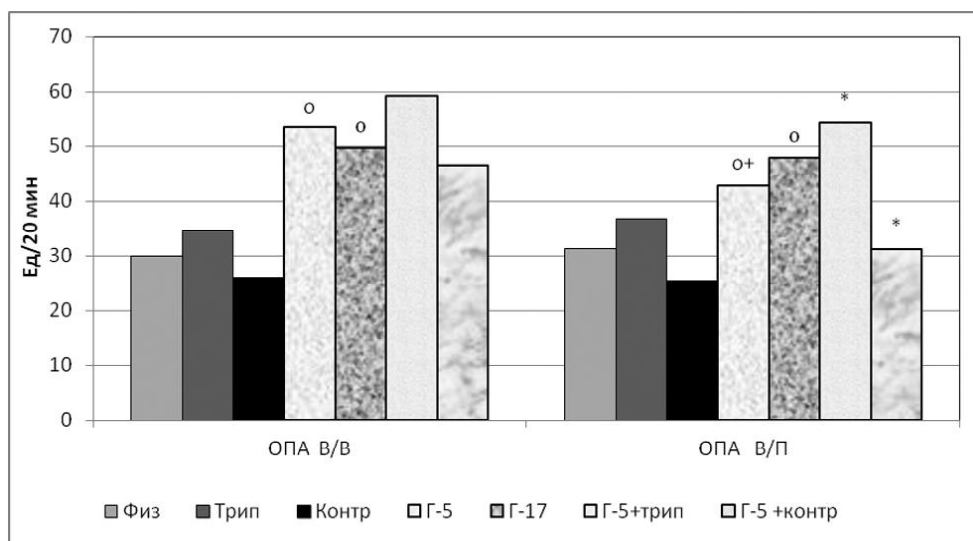


Рисунок 2. Изменение показателей ОПА желудочного сока у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) 0,3 мл физиологического раствора, трипсина, контрикала, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и . гастрина Г-17 (0,28 мкг/кг), трипсина и совместно пентагастрина Г-5, контрикала и совместно пентагастрина Г-5.

o - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора.

+ - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену.

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в портальную вену.

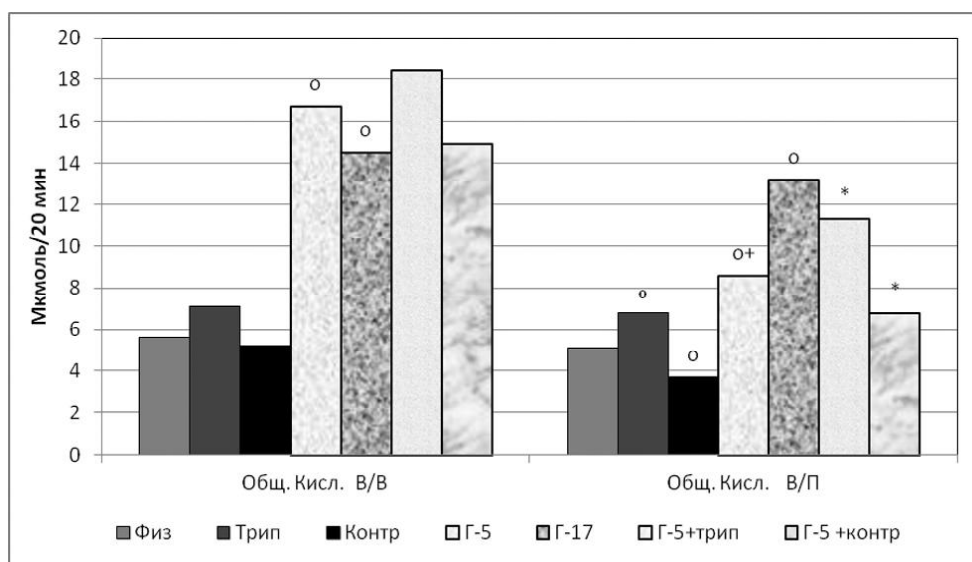


Рисунок 3. Изменение показателей общей кислотности желудочного сока у крыс, при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) 0,3 мл физиологического раствора, трипсина, контрикала, пентагастрина Г-5 (0,1 мкг/кг) и . гастрина Г-17 (0,28 мкг/кг), трипсина и совместно пентагастрина Г-5, контрикала и совместно пентагастрина Г-5.

o - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением физиологического раствора.

+ - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в периферическую вену.

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей с введением пентагастрина в портальную вену.

Под влиянием совместного введения трипсина и Г-5, по отношению к результатам введения только Г-5, отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену. В тоже время под влиянием совместно контрикала и Г-5 отмечалось недостоверное снижение показателей при введении в периферическую вену и достоверное уменьшение при введении в портальную вену (рис. 2).

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 трипсина в портальную вену (в/п), были достоверно выше, чем после введения физиологического раствора. При этом после введения контрикала в периферическую вену (в/в), эти показатели были незначительно ниже, чем после введения физиологического раствора. А под влиянием контрикала в портальную вену (в/п), были достоверно ниже, чем после введения физиологического раствора (рис. 3).

Под влиянием Г-5, введенного как в периферическую вену, так и портальную вену, показатели общей кислотности желудочного сока были достоверно выше, 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 (рис. 3).

После введения в периферическую вену эффекты Г-17 были достоверно выше эффектов физраствора, но незначительно ниже таковых после введения Г-5. В тоже время внутривенное введение Г-17 вызывало 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. 3).

Под влиянием совместно трипсина и Г-5, в сравнении с введением только Г-5, отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену, а также достоверное снижение по отношению к таковым показателям в периферическую вену (рис. 3).

В тоже время под влиянием совместно контрикала и Г-5 отмечалось недостоверное уменьшение показателей при введении в периферическую вену и достоверное снижение при введении в портальную вену, а также достоверное снижение по отношению к таковым показателям в периферическую вену (рис. 3).

Представленные данные показывают, что 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 недостоверное увеличение показателей ОПА и достоверное объема желудочного сока и общей кислотности по отношению к таковым показателям с введением физиологического раствора. При этом с введением контрикала в периферическую вену отмечалось недостоверное уменьшение всех учитываемых показателей по отношению к таковым показателям с введением физио-

логического раствора, а введение его в портальную вену вызывало недостоверное снижение показателей объема желудочного сока, ОПА и достоверное общей кислотности по отношению к таковым показателям с введением физиологического раствора. Что указывает на большую выраженность эффектов при введении трипсина и контрикала в портальную вену.

Установлено, что при прохождении через печень короткоцепочного пентагастрина происходит значительное снижение секреторных эффектов, что выражается в достоверно низких показателях объема желудочного сока, ОПА и общей кислотности. 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 тоже время введение трипсина в портальную вену совместно с пентагастрином вызывало более выраженное, по сравнению с введением в периферическую вену, увеличение всех учитываемых показателей. Введение контрикала в периферическую вену совместно с пентагастрином вызывало недостоверное уменьшение всех учитываемых показателей по отношению к таковым с введением только пентагастрина. А введение контрикала в портальную вену совместно с пентагастрином вызывало более выраженное по сравнению с введением в периферическую вену снижение всех учитываемых показателей. Таким образом, трипсин, инкретируемый поджелудочной железой, и его ингибиторы являются факторами, влияющими на утилизацию печенью короткоцепочных пептидов, которые могут участвовать в модифицирующих гастринных механизмах регуляции пищеварительных желез желудка.

Выводы

Короткоцепочный пептид пентагастрин в значительной степени утилизируется печенью, а длинноцепочный пептид гастрин-17 в незначительной степени утилизируется печенью. Трипсин при прохождении через печень снижает способность печени утилизировать пентагастрин, за счет чего стимулирует секреторную функцию желудка. Ингибитор протеаз контрикал при прохождении через печень повышает способность печени утилизировать пентагастрин, за счет чего снижает секреторную функцию желудка. Трипсин, инкретируемый поджелудочной железой, и его ингибиторы могут участвовать в модификации гастринных механизмов регуляции пищеварительных желез желудка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние различных доз трипсина на изменение утилизации печенью пентагастрина // Вестник ТМА, 2013, №1, С.13-16.
2. Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние панкреатических протеолитических и непротеолитических гидролаз на изменение утилизации печенью пентагастрина // Ж-л теор. и клин. мед., 2013, №5, С.20-23.
3. Андреева Ю. В. Влияние голодания и возобновления кормления на секреторную функцию желудка / Автореферат дисс., канд. биол. наук, Санкт-Петербург, 2007, 140 с.
4. Бабич С. М., Алейник В.А. Изменение желудочной секреции при введении в периферическую и портальную вены пентагастрина и лей-энкефалина // Ж-л Врач-аспирант, Воронеж, 2010.- № 5,2 (42).- С.252-257.
5. Коротко Г. Ф., Алейник В. А., Курзанов А. Н., Хамракулов Ш.

- 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., Самонина Г.Е., Береговая Т.В., Дзюбенко Н.В., Андреева Л.А 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. Чубин, А. Н. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка собак в зависимости от способов лечения язвенной болезни в эксперименте /Автореферат Дисс.-., докт.вет.наук, Благовещенск, 2008,301 с.
 8. Akere A. et al. Upper gastrointestinal endoscopy in patients with cirrhosis: spectrum and prevalence of lesions // Annals of tropical medicine and public health, 2016, Т. 9, №2, P. 112.
 9. Bhattacharyya R. et al. A prospective pilot study of the prevalence of pancreatic disease in patients with alcohol related liver disease using faecal elastase-1 // Gut, 2011, Т.60, Suppl 1, С. A238-A238.
 10. Hoffmaster KA, Zamek-Gliszczynski MJ, Pollack GM, Brouwer KL. Hepatobiliary disposition of the metabolically stable opioid peptide [D-Pen2, D-Pen5]-enkephalin (DPDPE): pharmacokinetic consequences of the interplay between multiple transport system // J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, vol.311(3), P.1203-10.
 11. Kalaitzakis E, Bjornsson E Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: is there a role of malnutrition // World J Gastroenterol, 2008, 14: 3438-3439.
 12. Katakura Y. et al. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis // World Journal of Gastroenterology: //WJG, 2005, Т.11, №23, С. 3508.
 13. Mazaki-Tovi M. et al. Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders // The Veterinary record, 2012, Т. 171, №1, P. 19-19.
 14. 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.
 15. Rehfeld JF., Bundgaard JR., Hannibal J. et al. The Cell-Specific Pattern of Cholecystokinin Peptides in Endocrine Cells Versus Neurons Is Governed by the Expression of Prohormone Convertases 1/3, 2, and 5/6 // Endocrinology, 2007, Vol. 149, № 4, P.1600-1608.
 16. Valentini L, Schuetz, T, Omar A, Glaser S, Kasim E, et al. Abnormal plasma peptide YY(3-36) levels in patients with liver cirrhosis // Nutrition, 2011, 27: 880-884.

Поступила 09.03. 2019