

УДК 612.43/45+612.018:612.351.5

УЧАСТЬ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У КОНСТРИКТОРНИХ РЕАКЦІЯХ ВЕНОЗНИХ СУДИН ПЕЧІНКИ НА СЕРОТОНІН І ЕНДОТЕЛІН-1

Янчук П.І., Комаренко В.І., Слободяник Л.О.

*ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка,
Київ, Україна*

E-mail: yanchuk49@ukr.net

В гострих дослідах у наркотизованих щурів серотонін (8 мкг/кг) і ендотелін-1 (0,8 мкг/кг) звужують ворітні та печінкові вени. Частково ці впливи реалізуються, ймовірно, завдяки вивільненню ендотеліальними клітинами судин посередника, можливо, норадреналіну, який, діючи на їхні гладеньком'язові клітини через α -адренорецептори, зумовлює вазоконстрикцію.

Ключові слова: серотонін, ендотелін-1, α -адренорецептори, печінкові вени.

ВСТУП

Кровоносні судини печінки на відміну від переважної більшості інших судин організму мають певні особливості реагування на дію гуморальних факторів. Так, ворітні судини органа відповідають звуженням на дію таких типових вазодилаторів, як ацетилхолін (АХ) та гістамін [1, 2]. До механізмів гуморальної регуляції тонуусу венозних судин печінки залучений судинний ендотелій. Досліджуючи вазомоторні ефекти АХ на судини печінки Reilly і співавт. [3] показали, що у ворітному руслі АХ спричиняє констрикцію судин шляхом залучення до реакцій α -адренорецепторів. Аналогічні факти були підтверджені й нашими експериментами [4,5]. Ми припустили, що внаслідок дії АХ ендотелієм ворітних судин синтезується і виділяється фактор, ймовірно, норадреналін, який і активує α -адренорецептори гладеньком'язових клітин цих судин. Не можна виключити, що звужувальні реакції венозних судин печінки на дію інших ендотелій-залежних чинників, таких як серотонін і ендотелін, які не належать до адреноміметиків, також відбуваються із залученням α -адренорецепторів. Зазвичай дія серотоніну на ворітне русло здійснюється через специфічні 5-НТ_{2А} і 5-НТ_{1В} рецептори, які локалізуються на гладеньком'язових клітинах [6]. Проте існують дані і про ендотелій-залежний вплив серотоніну на судини басейну ворітної вени [6,7]. Інший вазоконстриктор – ендотелін-1 (ЕТ-1), який є типовим ендотеліальним фактором звуження, свій судиноруховий ефект реалізує взаємодіючи із специфічними ендотеліновими рецепторами А- типу [8].

Мета роботи полягала у з'ясуванні можливої участі α -адренорецепторів у звужувальних реакціях венозних судин печінки на серотонін і ендотелін-1.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 27 білих лабораторних щурах масою 200–280 г, обох статей, наркотизованих уретаном (1 г/кг), *in vivo* в умовах гострого експерименту. У дослідах реєстрували системний артеріальний (САТ) та тиск у ворітній вені (Твв) за допомогою електроманометра ЕМТ-31 (Швеція). Кровонаповнення печінки (КНП) реєстрували методом імпульсної плетизмографії у модифікації В.О. Цибенка та П.І. Янчука [9] на реографі РГ4-01. Показники записували на шлейфному реєстраторі Н.071.6М. Досліджувані реовини серотонін (8 мкг/кг), ендотелін-1 (0,8 мкг/кг) і фентоламін (2 мг/кг) вводили внутрішньопортально.

Результати, отримані у дослідженнях, представляли у вигляді середніх значень (М) та стандартних помилок середнього ($\pm \delta$). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою аналітичного пакета STATISTICA 8.0 використовуючи t-критерій Ст'юдента для результатів, що мали нормальний розподіл, та критерій Вілкоксона для отриманих даних, які не мали нормального розподілу. Вірогідними вважали результати із рівнем значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Внутрішньопортальне введення серотоніну (8 мкг/кг) не викликало вірогідних змін САТ, однак зумовлювало зміни печінкового кровообігу. Зокрема, тиск у ворітній вені зростав з $6,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $8,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рис.1). КНП у 2/3 випадків зменшувалось з $23,2 \pm 2,4$ мл/100 г до $18,3 \pm 3,6$ мл/100 г ($p < 0,001$), а у 1/3 зростало з $23,2 \pm 2,4$ мл/100 г до $32,1 \pm 2,8$ мл/100 г ($p < 0,001$).

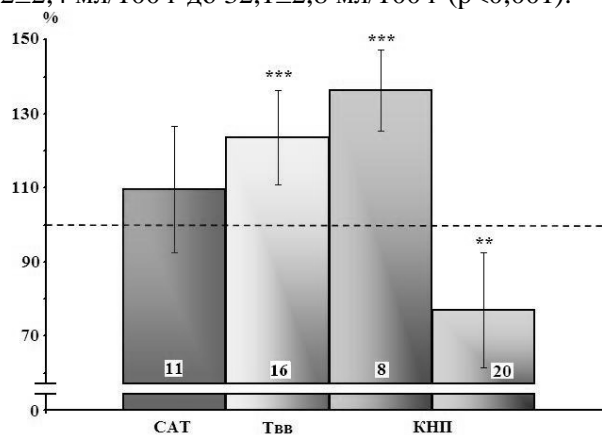


Рис.1. Зміни (у % до вихідного рівня) системного артеріального тиску (САТ), тиску у ворітній вені (Твв) і кровонаповнення печінки (КНП) при внутрішньопортальному введенні серотоніну (8 мкг/кг).

Примітка: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Описані зміни печінкової гемодинаміки свідчать про те, що серотонін у застосованій нами дозі звужує ворітні та печінкові вени, внаслідок чого тиск крові в них зростає та переважно зменшується кровонаповнення печінки. У випадках

збільшення КНП серотонін, можливо, чинить більш потужний судинозвужувальний вплив на сфінктеру ділянку печінкової вени, розташовану на виході з печінки.

Перевіряючи наше припущення, щодо можливого залучення до реакцій печінкової гамодинаміки на серотонін α -адренорецепторів, наступні введення аутокоїду здійснювали на фоні блокади цих рецепторів неселективним адренолітиком фентоламіном (2 мг/кг). Виявилось, що під час блокади адренорецепторів ефекти серотоніну у судинному руслі печінки значно послаблювались (рис. 2).

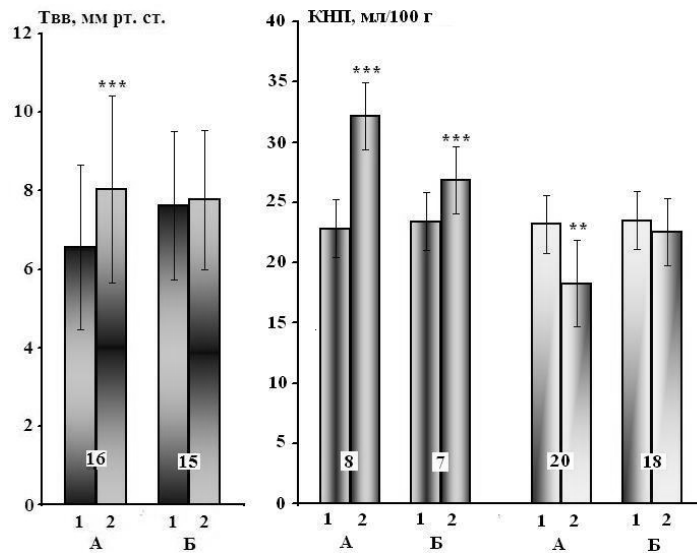


Рис. 2. Зміни тиску у ворітній вені (Твв) і кровонаповнення печінки (КНП) при внутрішньопортальному введенні серотоніну (8 мкг/кг) до (А) та на фоні дії (Б) фентоламіну (2 мг/кг).

Зокрема, усувались реакції Твв та зменшення КНП, але залишались суттєвими реакції зростання кровонаповнення печінки на дію аутокоїда. Такі результати реакцій КНП можна пояснити тим, що, на нашу думку, у випадку зі зростанням і зниженням КНП серотонін діяв на різні ділянки судинного русла печінки. Тому, ймовірно, що щільність α -адренорецепторів у пресинусоїдних і постсинусоїдних ділянках внутрішньопечінкової частини судинного русла є різною. А саме, більша щільність у пресинусоїдних і менша – у постсинусоїдних ділянках ворітних судин. Разом з тим, нами було показано, що у зміни КНП на дію гуморальних чинників найбільший внесок роблять печінкові вени, які є типовими представниками емнісних судин організму [10].

У випадку із внутрішньопортальним введенням вазоконстриктора ендотеліну-1 (ЕТ-1) (0,8 мкг/кг) виявилось, що амплітуда реакцій підвищення Твв під час блокади α -адренорецепторів знижується майже вдвічі порівняно із контролем. Якщо до внутрішньопортального введення фентоламіну Твв у відповідь на дію ЕТ-1 зростав

на 22,3 % ($p < 0,001$), то після введення блокатора α -адренорецепторів у портальне русло ворітний тиск підвищувався лише на 11,6 % ($p < 0,05$) (Табл.1). Істотно пригнічувались адренолітиком і реакції зменшення кровонаповнення печінки на ЕТ-1 (до блокади КНП зменшувалось на 35,2 % ($p < 0,001$), а після – на 21,9 % ($p < 0,01$).

Таблиця 1
Реакції системного артеріального тиску (САТ), тиску у ворітній вені (Твв) та кровонаповнення печінки (КНП) на внутрішньопортальне введення ендотеліну-1 (0,8 мкг/кг) до і на фоні блокади α -адренорецепторів фентоламіном (2 мг/кг)

Показники	Контроль			Під час дії фентоламіну		
	Вихідний рівень	Максимум реакції	% реакції від вихідного рівня	Вихідний рівень	Максимум реакції	% реакції від вихідного рівня
САТ, мм рт. ст.	95,5±4,3	105,7 ± 4,7 ($p < 0,05$)	110,6 ± 2,1	74,1±8,0	87,9±9,1 ($p > 0,05$)	119,7±3,2
	n=7			n=7		
Твв, мм рт. ст.	6,4 ± 0,2	7,2 ± 0,2 ($p < 0,001$)	122,3±2,9	6,6±0,5	7,4±0,5 ($p < 0,05$)	111,6±4,5
	n=7			n=8		
КНП, мл/100г	21,3 ± 1,7	13,8 ± 1,2 ($p < 0,001$)	64,8 ± 6,4	21,7±1,8	16,9±1,5 ($p < 0,01$)	78,1±7,3
	n=8			n=8		

Про ступінь блокади α -адренорецепторів артеріальних і ворітних судин фентоламіном можна судити за змінами їхніх реакцій на норадреналін. Як свідчать результати наших експериментів, норадреналін втратив свою здатність впливати на судини печінки на фоні дії фентоламіну. А саме, якщо до дії блокатора α -адренорецепторів Твв у відповідь на внутрішньопортальне введення норадреналіну (5 мкг/кг) зростав з 8,9±1,3 мм.рт.ст. до 11,0±2,1 мм.рт.ст. ($p < 0,01$), а кровонаповнення печінки зменшувалось з 23,2±2,4 мл/100г до 19,9±0,45мл/100 г ($p < 0,01$), то після введення фентоламіну ТВВ і КНП вірогідно не змінились (Рис. 3). Тобто, фентоламін при проведенні цієї серії експериментів блокував α -адренорецептори ворітних судин печінки щурів.

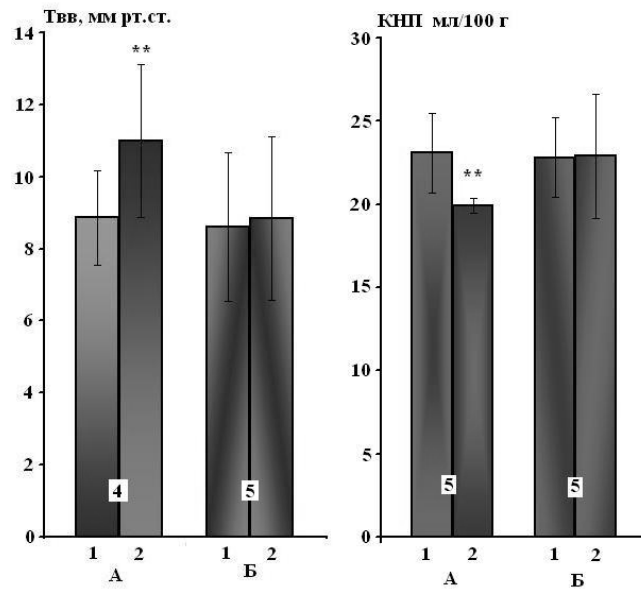


Рис. 3. Вплив блокади α -адренорецепторів судин печінки фентоламіном (2 мг/кг) на реакції тиску у ворітній вені (Твв) і кровонаповнення печінки (КНП), зумовлені внутрішньопортальним введенням норадреналіну (5 мкг/кг).

Отже, пригнічення звужувальної відповіді венозних судин печінки на серотонін і ET-1 на фоні дії фентоламіну свідчить про те, що реалізація вазоконстрикторних ефектів досліджуваних речовин, принаймні частково, здійснюється із залученням посередників, що активують α -адренорецептори судин. Як ми висловлювали своє припущення раніше [4,10], одним із таких месенджерів може бути норадреналін, який синтезується ендотелієм судин під впливом вазоактивних факторів. Така реакція є фізіологічно доцільною в організмі, адже при цьому посилюється вазомоторний вплив гуморальних чинників. Ці результати дають змогу припустити, що й інші вазоконстриктори, які не є адреноміметиками, можуть здійснювати судинозвужувальний вплив в цьому судинному руслі за участі α -адренорецепторів.

ВИСНОВОК

Серотонін звужує внутрішньопечінкові ворітні вени (пресинусоїдні судини) та печінкові вени (постсинусоїдні судини), внаслідок чого тиск крові в них зростає та переважно зменшується кровонаповнення печінки. У випадках збільшення КНП серотонін, можливо, чинить більш потужний судинозвужувальний вплив на сфінктерну ділянку печінкової вени, розташовану на виході з органа. Ендотелін-1 також звужує ворітні та печінкові вени. Частково констрикторний вплив серотоніну і ендотеліну-1 на венозні судини печінки реалізується, ймовірно, завдяки вивільненню ендотеліальними клітинами цих судин посередника, можливо,

норадреналіну, який, діючи на їхні гладеньком'язові клітини через α -адренорецептори, зумовлює їх звуження.

Список літератури

1. Ricerche sperimentali sulla farmacodinamica del circolo portale nel cane / S. Condorelli, M. Bartolo, Ginliano G. [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* – 1961. – Vol. 9, № 7. – P. 415–418.
2. Подгорная Л.А. Влияние гистамина на локальный кровоток в печени / Л.А. Подгорная, А.П. Чеишвили // *Проблемы физиологии гипоталамуса.* – 1991. – Вып. 25. – С. 56–59.
3. Hepatic Microvascular Regulatory Mechanisms. II. Cholinergic Mechanisms / F.D. Reilly, R.V.W. Dimlich, E.V. Cilento [et al.] // *Hepatology.* – 1982. – Vol. 2, № 2. – P. 230–235.
4. З'ясування механізмів звужувальної дії ацетилхоліну на ворітну вену та її внутрішньопечінкові гілки / П.І. Янчук, О.М. Пасичніченко, В.І. Комаренко [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 28–33.
5. Исследование вазоконстрикторного эффекта ацетилхолина в венозных сосудах печени / В.А. Цыбенко, П.И. Янчук, О.М. Пасичниченко [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2007. – Т. 143, №3. – С. 258–261.
6. Datte J.Y. Involvement of nitric oxide in fading of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction in rat isolated vena portae smooth muscle / J.Y. Datte, M.A. Offoumou // *J Pharm Pharmaceut Sci.* – 2004. – Vol. 7, № 1. – P. 1–7.
7. Samner M.J. Characterization of the 5-HT receptor mediating endothelium-dependent relaxation in porcine vena cava. / M.J. Samner // *Br. J. Pharmacol.* – 1991 – Vol. 102. – P. 938–942.
8. Сагач В.Ф. Ендотелін та порушення кровообігу / В.Ф. Сагач // *Фізіол. журн.* – 1996. – Т. 42, № 3 – 4. – С. 68.
9. Цибенко В. Применение импедансной плетизмографии для изучения депонирующей функции печени в остром опыте / В. Цибенко, П. Янчук // *Физиологический журнал.* – 1984. – Т.30, № 6. – С. 756–758.
10. Mechanisms of Contractile Action of Acetylcholine on Hepatic Vein / P.I. Yanchuk, T.P. Prikhodko, O.M. Pasichnichenko [et al.] // *International Journal of Physiology and Pathophysiology.* – 2011. – V.2, № 4. – P. 379–387.

Янчук П.И. Участие α -адренорецепторов в констрикторных реакциях венозных сосудов печени на серотонин и эндотелин-1 / П.И. Янчук, В.И. Комаренко, Л.О. Слободяник // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С.209–214.

В острых опытах у наркотизированных крыс серотонин (8 мкг/кг) и эндотелин-1 (0,8 мкг/кг) суживают воротные и печеночные вены. Частично эти влияния реализуются, вероятно, благодаря высвобождению эндотелиальными клетками сосудов посредника, возможно, норадреналина, который, действуя на их гладкомышечные клетки через α -адренорецепторы, вызывает вазоконстрикцию.

Ключевые слова: серотонин, эндотелин-1, α -адренорецепторы, печеночные вены.

Yanchuk P.I. Involvement of α -adrenoceptors in the constrictor reactions of the liver veins on serotonin and endothelin-1 / P.I. Yanchuk, V.I. Komarenko, L.O. Slobodyanyk // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 2. – P. 209–214.

Constriction effects of serotonin (8 μ g/kg) and endothelin-1 (0,8 μ g/kg) on portal and liver veins were shown in acute experiments on the anesthetized rats. It has been suggested that this effects is realized through the endothelial secondary mediator (possibly, noradrenaline) which acts on smooth muscle cells through α -adrenoreceptors and causes vasoconstriction.

Keywords: serotonin, endothelin-1, α -adrenoreceptors, liver veins.

Поступила в редакцию 11.05.2012 г.