

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА НА ЖЕЛУДОЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

Е. Ю. Просекина, Т. А. Томова<sup>1</sup>

В хронических экспериментах на собаках лей-энкефалин в дозах 1,7 и 9 мкг/кг оказывал разнонаправленное действие на показатели желудочной секреции и экскреции. Наиболее выраженный протекторный эффект опиоида наблюдали в дозе 7 мкг/кг. Действие пептида зависело и от применяемого стимулятора желудочной секреции: на фоне карбахолина и пентагастрина снижалась активность кислотно-пептического фактора, стимулировались защитные свойства желудочного секрета. При использовании гистамина пептид увеличивал кислотность сока и секрецию слизи, уменьшал активность пепсина и экскрецию аммиака желудком.

**Ключевые слова:** лей-энкефалин, желудок, регуляция, секреция, экскреция, карбахолин, пентагастрин, гистамин

### ВВЕДЕНИЕ

В слизистой оболочке и железах пищеварительного тракта вырабатывается более 30 регуляторных пептидов [5, 17]. Аналогичные пептиды обнаружены в центральной и периферической нервной системе, где они выполняют роль нейромедиаторов и нейромодуляторов [12]. Опиоидные пептиды, включая энкефалины, привлекают внимание исследователей в связи с физиологическими особенностями их действия на пищеварительную систему, в том числе желудок. Энкефалины стимулируют выделение бикарбонатов [14], предотвращают угнетение клеточного деления в слизистой желудка [8], модулируют уровень пристеночного pH [10]. Однако несмотря на имеющиеся литературные данные о регуляции желудочной секреции опиоидами, их роль в иерархии взаимосвязей с классическими стимуляторами недостаточно изучена.

Задачей исследования явились поиск и исследование дозы лей-энкефалина (ЛЭ), оказывающей наиболее эффективное действие на регуляцию соотношения агрессивных и защитных факторов желудочного сока при разных способах стимуляции желудочной секреции.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденных Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. Опыты проведены на взрослых беспородных собаках самцах массой 15 – 22 кг с фистулой желудка по Басову. Собак оперировали под наркозом с использованием этиминал-натрия в дозе 35 – 40 мг/кг и новокаина. Опыты начинали после полного выздоровления животных, не ранее чем через месяц после опера-

ции. Собак брали в опыт натощак после 24-часового голодания. Проведены следующие серии исследований: 1 — фоновые, в которых изучали функциональную активность желудка при действии карбахолина (6 мкг/кг подкожно), пентагастрина (6 мкг/кг подкожно), гистамина (50 мкг/кг подкожно); 2 — изучали влияние различных доз ЛЭ (1, 7 и 9 мкг/кг) на желудочную секрецию, стимулированную карбахолином; 3 — изучали действие ЛЭ (7 мкг/кг) в сочетании с карбахолином, пентагастрином и гистамином. ЛЭ (ГНКЦ “Вектор” г. Кольцово, Россия) вводили внутривенно после стимуляции желудочной секреции. Вызванная секреция продолжалась 2,5 ч с момента введения стимулятора, сок собирали 30-минутными пробами. О секреторной функции желудка судили по объему отделяемого секрета, концентрации водородных ионов [4], протеолитической активности желудочного сока [9]. Защитные свойства слизи оценивали по количеству фукозы методом N. Dishe и Shettles [2]. В качестве эндогенного продукта экскреции определяли количество аммиака в желудочном соке [6]. Результаты обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна – Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный экспериментальный материал о влиянии различных доз ЛЭ в сочетании с карбахолином показал, что эффект опиоида зависел от используемой концентрации. Так, введение ЛЭ в дозе 1 и 9 мкг/кг не вызывало изменений объема желудочного сока, в то время как в дозе 7 мкг/кг стимулировала увеличение объема отделяемого секрета (табл. 1).

Доза 9 мкг/кг была максимально переносимой экспериментальными животными. Дальнейшее увеличение дозы пептида сопровождалось прекращением желудочной секреции на 20-й минуте эксперимента и появлением побочных эффектов (беспокойство, обильное слюноотделение, рвота). Экспериментальные данные показали, что изменение активности протонов в желудочном соке также зависит от дозы опиоида (см. табл. 1). Пептид в дозе 1 мкг/кг вызывал увеличение кислотности, а в дозах 7 и 9 мкг/кг снижал

<sup>1</sup> Кафедра физиологии человека и животных (зав. — Ю. В. Бушов) Томского государственного университета, Томск, 634050, пр. Ленина, 36.

Таблица 1. Показатели секреторной, экскреторной активности желудка у собак под влиянием разных доз лей-энкефалина (ЛЭ) при стимуляции соковыделения карбахолином ( $M \pm m$ )

Показатель	Фон (30)	ЛЭ, 1мкг/кг (15)	ЛЭ, 7мкг/кг (18)	ЛЭ, 9мкг/кг (16)
Объём сока, мл/кг	5,1 ± 0,16	6,7 ± 0,87	9,3 ± 0,67*	5,1 ± 0,25
Активность H <sup>+</sup> , мкмоль/кг	148,1 ± 11,64	223,5 ± 16,54*	58,4 ± 5,48*	107,8 ± 15,60*
Активность пепсина, мкмоль/кг	459,2 ± 41,53	302,5 ± 59,78*	322,6 ± 37,75*	235,7 ± 37,26*
Содержание фукозы, мкмоль/кг	13,7 ± 1,26	18,7 ± 4,33	19,1 ± 1,89*	26,2 ± 1,53*
Экскреция аммиака, мг%	24,4 ± 0,55	14,3 ± 1,86*	36,0 ± 1,38*	39,2 ± 1,36*

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 \* — отличие от соответствующей фоновой величины статистически значимо ( $p < 0,05$ ). В скобках — число экспериментов.

этот показатель. В ответ на введение ЛЭ в дозе 9 мкг/кг кислотность снижается меньше (на 27%), чем на пептид в дозе 7 мкг/кг (на 61%). Разнонаправленный эффект ЛЭ объясняется тем, что биологический ответ определяется степенью “заселённости” рецепторов данным физиологически активным веществом. Селективность действия пептидов по отношению к определённому подтипу рецепторов проявляется в небольших концентрациях, в больших дозах вещество взаимодействует и с другими подтипами рецепторов [3]. Три используемые дозы энкефалина вызвали ингибирование протеолитической активности сока. ЛЭ в дозе 1 мкг/кг снижал пептическую активность на 35%, 7 мкг/кг — на 28%, 9 мкг/кг — на 49% (см. табл. 1). Анализ экспериментальных данных показал, что доза 1 мкг/кг вызывала тенденцию к увеличению слизеобразующей функции желудка, а дозы 7 и 9 мкг/кг увеличивали содержание фукозы в желудочном секрете на 38 и 52% соответственно. Экскреция эндогенного аммиака снижалась в ответ на введение пептида в дозе 1 мкг/кг и увеличивалась в ответ на инфузию опиоида в дозах 7 и 9 мкг/кг (табл. 1).

Таким образом, ЛЭ в дозе 7 мкг/кг оказывал наиболее благоприятное действие на секреторную активность желудка, стимулированную карбахолином. Значительное снижение кислотности желудочного сока не сопровождалось выраженным угнетением ферментативной активности (как это наблюдалось при использовании пептида в дозе 1 и 9 мкг/кг). Кроме того, отмечалась умеренная стимуляция слизеобразования и значительное увеличение объёма отделяемого секрета и экскреции аммиака желудком. Это позволило остановиться в дальнейшем на использовании ЛЭ именно в этой дозе.

Энкефалин в дозе 7 мкг/кг в сочетании с пентагастрином вызывал увеличение объёма секрета, уменьшение кислотности и переваривающей способности желудочного сока, усиление секреции слизи и выведения эндогенного аммиака желудком (табл. 2).

На фоне гистамина опиоид в дозе 7 мкг/кг не изменял количество отделяемого секрета, увеличивал секрецию водородных ионов и содержание фукозы, уме-

ньшал ферментативную активность и количество экскретируемого желудком аммиака (табл. 2).

Таким образом, результаты проведённых исследований показали, что ЛЭ оказывал существенное влияние на секреторную и защитную функции желудка, причём эффект опиоида зависел от используемой концентрации и способа стимуляции желудочной секреции. Так, из трёх используемых доз пептида наиболее благоприятным действием на секреторную активность желудка оказывала доза 7 мкг/кг. Наблюдаемое действие опиоида связано с характерным для опиоидных пептидов феноменом “ускользания” эффекта, т.е. нелинейной зависимостью получаемого эффекта от дозы введённого пептида. При увеличении дозы пептида происходит исчезновение специфического действия на тот или иной процесс, в то время как неспецифические побочные эффекты нарастают [3, 11]. Такой характер зависимости эффекта от дозы наблюдается при изучении действия регуляторных пептидов на различные функции в организме [1]. Сопоставление экспериментальных данных по изучению влияния ЛЭ в дозе 7 мкг/кг на секреторную и экскреторную функции желудка при разных способах стимуляции показало, что пептид модулирует действие трёх стимуляторов, изменяя соотношение агрессивных и защитных факторов желудочного секрета. Введение ЛЭ в сочетании с карбахолином оказывало более выраженный ингибирующий эффект на кислотность и стимулирующий эффект на количество отделяемого секрета и слизи. Одним из возможных механизмов действия лей-энкефалина могло быть угнетение выброса ацетилхолина из нервных окончаний за счёт пресинаптического действия [15]. Нельзя исключить и прямое действие ЛЭ через  $\delta$ -опиоидные рецепторы, расположенные в кровеносных сосудах и железах, продуцирующих богатую муцином слизь [13, 16]. Действие пептида на фоне пентагастриновой стимуляции вызывало усиление защитных и ослабление агрессивных факторов желудочного сока. По-видимому, совместная локализация гастрин и энкефалинов в эндокринных клетках, а также конкуренция за общие рецепторы на обкладочных клетках подавляла действие и секрецию гастрин — основного гуморального звена желудочной секреции [7]. При ги-

Таблица 2. Показатели секреторной, экскреторной активности желудка у собак под влиянием лей-энкефалина (ЛЭ) в дозе 7 мкг/кг при пентагастриновой и гистаминовой стимуляции ( $M \pm m$ )

Показатель	Пентагастрин (27)	Пентагастрин + ЛЭ (27)	Гистамин (25)	Гистамин + ЛЭ (20)
Объём сока, мл/кг	4,8 ± 0,38	5,8 ± 0,27*	7,4 ± 0,69	5,8 ± 0,56
Активность H <sup>+</sup> , мкмоль/кг	233,6 ± 17,34	180,0 ± 13,86*	219,9 ± 17,08	297,5 ± 33,31*
Активность пепсина, мкмоль/кг	350,0 ± 39,74	184,5 ± 25,74*	213,7 ± 32,74	63,8 ± 11,03*
Содержание фукозы, мкмоль/кг	15,1 ± 1,44	18,8 ± 0,97*	1,1 ± 0,12	1,6 ± 0,19*
Экскреция аммиака, мг%	24,4 ± 0,50	37,9 ± 2,35*	37,0 ± 2,46	29,3 ± 2,09*

стаминовой стимуляции энкефалин оказывал противоположное действие: увеличивал кислотность и уменьшал количество аммиака, выведенного желудком. Кроме того, отмечалось значительное подавление активности ферментов желудочного сока и увеличение секреции слизи.

## ВЫВОДЫ

1. Влияние лей-энкефалина на секреторную активность желудка зависит от дозы вещества. Основными эффектами лей-энкефалина в дозе 1 мкг/кг в сочетании с карбахолином было увеличение кислотности желудочного сока и угнетение активности протеолитических ферментов, а также экскреции желудком эндогенного аммиака.

2. Лей-энкефалин в дозе 9 мкг/кг вызывает значительное угнетение агрессивных факторов желудочного секрета — кислотности и протеолитической активности, и стимуляцию защитных свойств — слизиобразование и экскрецию аммиака.

3. Лей-энкефалин в дозе 7 мкг/кг оказывает наиболее благоприятное действие на функциональную активность желудка. При этом эффект вещества зависел от используемого стимулятора. В сочетании с карбахолином лей-энкефалин в большей степени увеличивал объём желудочного сока и слизи, уменьшал кислотность; в сочетании с пентагастрином изменял соотношение агрессивных и защитных факторов желудочного секрета, усиливая последние; в сочетании с гистамином оказывал противоположное действие — увеличивал кислотность и уменьшал экскрецию эндогенного аммиака, но при этом увеличивал секрецию слизи и подавлял активность ферментов желудочного сока.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Гомазков, *Нейропептиды и ростовые факторы мозга*, Москва (2002).
2. А. Л. Гребенёв, А. А. Шептулин, Л. С. Гребенёва, Л. И. Цветкова, *Клин. фармакол. и терапия*, № 2, 30 – 32 (1993).
3. С. В. Зайцев, К. Н. Ярыгин, С. Д. Варфоломеев, *Наркомания. Нейропептид-морфиновые рецепторы*, МГУ, Москва (1993).
4. И. А. Канищев, Л. Г. Коваленко, *Лаб. дело*, № 12, 707 – 710 (1977).
5. В. И. Овсянников, *Нейромедиаторы и гормоны в ЖКТ*, Санкт-Петербург (2003).
6. *Практикум по биохимии*, С. А. Северина, Г. А. Соловьёва (ред.), Москва (1989).
7. Н. Т. Райхлин, Р. А. Аскеров, Д. И. Алыев, *Сов. мед.*, № 12, 57 – 61 (1987).
8. С. С. Тимошин, С. И. Швец, Н. Б. Мурзина, *Бюл. экспер. биол.*, № 10, 399 – 401 (1990).
9. А. М. Уголев, *Исследование пищеварительного аппарата у человека*, Наука, Ленинград (1969).
10. Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников, *Сиб. ж. гастроэнтерол. и гепатол.*, 1(7), 378 – 379 (1998).
11. Е. И. Чазов, М. И. Титов, В. А. Виноградов и др., *Вопр. мед. химии*, № 1, 47 – 51 (1984).
12. Л. К. Шатаева, В. Х. Хавинсон, И. Ю. Ряднова, *Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы)*, Наука, Санкт-Петербург (2003).
13. R. J. Bridges, M. Rack, and W. Rummel, *J. Physiol.*, **376**, 531 – 542 (1986).
14. G. Flemstrom, G. Jedstedt, and O. Nylander, *Gastroenterol.*, **90**(2), 368 (1986).
15. C. Giaroni, L. Somaini, F. Marino, et al., *Life Sci.*, **65**, 813 – 821 (1999).
16. E. Nishimura, A. Buchan, and C. McIntosh, *Gastroenterol.*, **91**(5), 1084 – 1094 (1986).
17. E. Solcia, C. Capella, and R. Buffa, *Physiology of the gastrointestinal tract*, Raven Press, New York (1987).

Поступила 28.11.05

## LEU-ENKEPHALIN MODULATES GASTRIC SECRETION ACTIVATED BY VARIOUS STIMULANTS

E. Yu. Prosekina and T. A. Tomova

Tomsk State University, Pr. Lenina 36, Tomsk, 634050 Russia

The results of chronic experiments on dogs showed that leu-enkephalin in doses 1, 7, and 9 µg/kg produced different effects on the gastric secretion and excretion on the background of various stimulants. The maximum protective effect of opiate was produced in a dose of 7 µg/kg. The peptide effect depended on the gastric secretion stimulator used: on the background of carbachol and pentagastrine, the activity of acidic and peptic factors was decreased and the protective factors of gastric juice were increased. In the case of histamine, leu-enkephalin increased the juice acidity and mucus secretion, but decreased the activity of pepsin and the excretion of ammonia from the stomach.