

П.І.Янчук, Я.І.Русінчук, А.А.Тєрєхов

Вплив ендотеліну-1 на кисневий баланс і теплотворення печінки

В острых опытах у наркотизированных крыс эндотелин-1 суживает артериальные и воротные сосуды печени, уменьшая ее кровоснабжение, и одновременно угнетает тканевое дыхание и теплообразование в органе, при этом уровень напряжения кислорода в нем возрастает. Влияние эндотелина-1 на тканевое дыхание и теплообразование печени реализуется через ЭТ_А-рецепторы.

ВСТУП

Ендотелін-1 (ЕТ-1) є одним із найпотужніших судинозвужувальних факторів, який синтезують і виділяють ендотеліальні клітини кровоносних судин. Крім того, здатність синтезувати ендотелін мають гладенькі м'язи судин, нейрони, астроцити, макрофаги, клітини ендометрію, нирок і печінки [2, 4, 11]. Такі чинники, як гіпоксія, напруга зсуву, ішемія зумовлюють його синтез і секрецію ендотеліоцитами через декілька хвилин.

Нині досить активно досліджують дію ендотеліну на артеріальні судини організму [2, 5, 11], тоді як його вплив на судинне русло печінки – органа, що має специфічне подвійне кровозабезпечення та якому притаманна висока метаболічна активність у зв'язку з виконуваними важливими функціями, лишається вивчено недостатньо [10, 13]. Слід зазначити, що порушення кровопостачання печінки є однією з основних причин виникнення та розвитку в ній патологічних змін. У результаті виникає невідповідність між постачанням та споживанням кисню органом, що може призводити спочатку до гіпоксії, а згодом до некрозу тканин. Існують підстави вважати, що патологічні процеси супроводжуються порушенням регуляції метаболізму вазоактивних факторів, зокрема ендотеліну [8], а

© П.І.Янчук, Я.І.Русінчук, А.А.Тєрєхов

також змінами чутливості ефєкторних клітин до дії цих агентів [9].

У науковій літературі зустрічаються лише поодинокі праці щодо впливу ЕТ-1 на кисневий баланс печінки [12], а відомості стосовно його дії на теплотворення печінки відсутні взагалі.

Метою нашої роботи було дослідити вплив ЕТ-1 на кисневий баланс і теплотворення печінки.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на білих лабораторних безпородних щурах обох статей масою 100–160 г за умов гострого досліду. У наркотизованих тварин (уретан – 1 г/кг внутрішньоочеревинно) реєстрували тиск крові в сонній або стегновій артерії та у ворітній вені електроманометром ЕМТ-31. Напругу кисню (pO_2) в печінці щурів вимірювали полярографом LP-9 у хроноамперометричному режимі при фіксованій напрузі – 0,6 В, використовуючи 2–3 покритих склом платинових (індикаторних) електроди, що розташовані в різних ділянках печінки. Як індиферентний електрод використовували стандартний каломельний електрод від рН-метра. Калібрували електроди за методикою Березовського [1]. Споживання кисню печінкою оцінювали за

коефіцієнтом (К), розрахованим за швидкістю зменшення pO_2 в паренхімі печінки під час півхвилинної оклюзії ворітної вени та печінкової артерії [6]. Температуру печінки вимірювали термістером МТ-54, включеним у плече моста постійного струму. Всі показники записували на реєстраторі Н071.6М.

ЕТ-1 (1 мкг/кг) і блокатор ендотелінових рецепторів ВQ-123 (60 мкг/кг) вводили тваринам внутрішньопортально. Температура розчинів, які вводили, у тому числі і фізіологічного (як контроль), відповідала температурі тіла дослідних щурів. Упродовж досліду підтримували постійну температуру тіла тварин ($37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$) за допомогою електрообігрівача, яку контролювали електротермометром ТПЕМ-1. Після закінчення експериментів здійснювали евтаназію тварин за допомогою введення підвищених доз наркотичних речовин.

Для перевірки розподілу на нормальність було використано W-тест Шапіро-Уїлксона, тест Левена, перевірку ексцесу й асиметрії. Ймовірність похибки першого роду $P > 0,05$. Оскільки отримані нами результати досліджень виявилися нормально розподіленими ми розраховували середнє значення (М) і похибку середнього значення ($\pm m$). Порівняння вибірок проводилося за критерієм t Стьюдента.

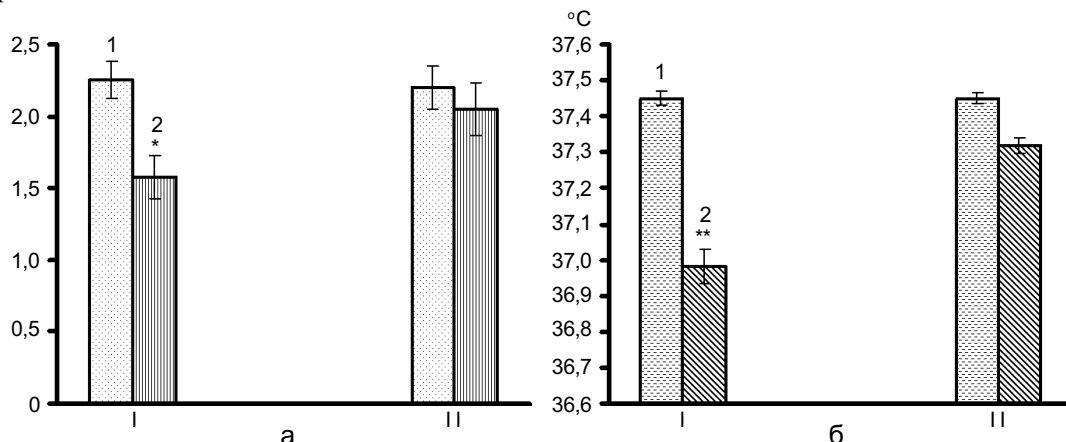
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення ЕТ-1 у портальне русло викликає поряд з підвищенням рівня pO_2 в печінці на 11 % (від $24,7 \pm 0,9$ до $27,5$ мм рт.ст. $\pm 1,0$ мм рт.ст.; $n=15$; $P < 0,05$) зменшення коефіцієнта споживання кисню нею на 30 % від $(2,25 \pm 0,13) \cdot 10^{-2}$ до $(1,58 \pm 0,15) \cdot 10^{-2}$; $n=15$; $P < 0,05$; рисунок, а).

Це свідчить про те, що ЕТ-1 здатний пригнічувати споживання кисню печінкою, а, отже, виступати як супресор щодо киснезалежних процесів, зокрема жовчовиділення.

Надалі ми вирішили з'ясувати роль ендотелінових рецепторів ET_A -типу у реалізації гальмівної дії ЕТ-1 на тканинне дихання печінки. Проведені нами експерименти засвідчили, що внутрішньопортальне введення ВQ-123 майже повністю усувало реакції зменшення споживання кисню печінкою на ЕТ-1 (див. рисунок).

Поряд зі змінами кисневого балансу в печінці введення ЕТ-1 викликало зниження температури в залозі на $0,47^\circ\text{C} \pm 0,02^\circ\text{C}$ (від $37,45 \pm 0,02$ до $36,98^\circ\text{C} \pm 0,02^\circ\text{C}$; $n=19$; $P < 0,01$; див. рисунок, б). Відомо, що температура будь-якого органа визначається взаємодією двох процесів – теплотворення та тепловіддачі (у цьому випадку відведенням тепла з кров'ю). А тому, якби ЕТ-1 не впливав на теплотворення в печінці, то спостерігалось б підвищення в ній темпера-



Зміни коефіцієнта споживання кисню печінкою (а) та температури печінки (б) у щурів при внутрішньопортальному введенні ендотеліну-1 до (I) та під впливом (II) блокади ET_A -рецепторів ВQ-123. 1 – вихідний рівень, 2 – вплив ендотеліну-1; * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$

тури внаслідок зменшення відведення тепла з кров'ю, зумовленого звуженням судин залози під впливом ET-1.

Блокатор ендотелінових рецепторів BQ-123 істотно пригнічував реакції зниження температури в печінці, викликані введенням ET-1 (див. рисунок, б).

Слід зауважити, що наші результати узгоджуються з даними літератури [12], згідно з якими ендотелін-1 при внутрішньопортальному введенні щурам *in vivo* також викликав зменшення споживання кисню печінкою. Разом з тим агоніст ET_B-рецепторів IRL1620 не впливав на споживання кисню, що вказує на непричетність ET_B-рецепторів до реакцій тканинного дихання в печінці. Цікавим, на наш погляд, є і той факт, що в ізольованих гепатоцитах ET-1, так само як і IRL1620, зумовлювали збільшення споживання кисню [12]. Тобто в умовах дослідів *in vivo* та *in vitro* ET-1 по-різному впливає на процес споживання кисню клітинами печінки, що, ймовірно, пов'язано з різними механізмами його дії.

Печінка – орган, який має специфічне подвійне кровопостачання та якому притаманна висока метаболічна активність. По ворітній вені до печінки надходить 70–90 % від загальної кількості крові, що притікає до органа, а решта (менше 1/3) – по печінковій артерії [3]. Разом з тим артеріальна кров насичена киснем майже на 100 %, тоді як кров у ворітній вені – вдвічі менше. Та, незважаючи на те, що оксигенація портальної крові значно менша, ніж артеріальної, більша за об'ємом кількість крові, що надходить до печінки по ворітній вені, виявляється вирішальною для забезпечення органа киснем [1]. А тому, зазвичай, зменшення ворітного кровотоку в печінці супроводжується зниженням вмісту рО₂ в ній.

Раніше нами [7] було показано, що ET-1 при внутрішньопортальному введенні підвищує тиск у ворітній вені на 28 %. При цьому зменшуються локальний кровотік у

печінці та її кровонаповнення на 23 та 39 % відповідно. Це свідчить про звужувальну дію ET-1 на внутрішньопечінкові судини.

На тлі зменшеного кровопостачання печінки під впливом ET-1 спостерігалось підвищення рО₂ в залозі [7]. Тому ми припустили, що це відбувається внаслідок пригнічення тканинного дихання в ній. На користь такого припущення свідчило і зменшення жовчовиділення печінкою, яке ми спостерігали [7]. Як відомо, жовчовидільна функція печінки є результатом інтеграції низки біохімічних реакцій та фізико-хімічних процесів у тканині печінки, чільне місце серед яких посідають метаболічні киснезалежні процеси, пов'язані з переносом електронів у мітохондріальному та мікросомальному (ендоплазматична сітка) ланцюгах окиснення. І дійсно, подальші наші дослідження, результати яких представлені у цій роботі, повністю підтвердили висловлене нами припущення.

Таким чином, ET-1, який є активним вазоконстриктором, звужує артеріальні та ворітні судини печінки, зменшуючи її кровопостачання, і одночасно пригнічує тканинне дихання та теплотворення в органі. рО₂ в печінці при цьому зростає. Така дія ET-1 на функціональні елементи печінки є доцільною з фізіологічної точки зору. Вплив ET-1 на тканинне дихання та теплотворення печінки реалізується через ET_A-рецептори.

P.I. Yanchuk, Ja.I. Rusinchuk, A.A. Terehov

EFFECT OF ENDOTHELIN-1 ON THE LIVER OXYGEN BALANCE AND HEAT PRODUCTION

In acute experiments on anesthetized rats was shown, that endothelin-1 constricts arterial and portal vessels of the liver, reduces blood flow in the liver, suppresses tissue respiration and heat production in this organ. Thus, the level of oxygen pressure in the liver might grow. The influence endothelin-1 on tissue respiration and heat production is mediated through ET_A-receptors.

T. Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. – К.: Наук. думка, 1975. – 280 с.
2. Минушкина Л. О., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов – еще одно средство для лечения легочной гипертензии // Кардиология. – 2003. – №9. – С.67–71.
3. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Очерки клинической физиологии кровообращения. – М.:Медгиз, 1966. – 428с.
4. Патарая С. А., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Масенко В. П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. – 2000. – №6. – С.78–85.
5. Сагач В.Ф. Ендотелін і серцево-судинна система // Фізіол. журн. – 1998. – № 1–2. – С. 103–111.
6. Цыбенко В.А., Егорова Л.С., Михайлова Н.В. и др. Нейрогенный контроль окислительного метаболизма в печени // Физиол. журн. СССР. – 1988. – №5. – С.737–745.
7. Янчук П., Комаренко В., Пасічніченко О. та ін. Участь ендотеліну-1 в регуляції кровообігу, кисневого балансу та жовчосекреторної функції печінки // Вісн. Київ. ун-ту. Пробл. регул. фізіол. функцій - 2006. - Вип.11. - С.8-10.
8. Bauer M., Bauer I., Sonin N. et al. Functional significance of endothelin B receptors in mediating sinusoidal and extrasinusoidal effects of endothelins in the intact rat liver // Hepatology. – 2000. – 31, №1. – P.937–947.
9. Clemens M., Bauer M., Pannen B. et al. Remodeling of hepatic microvascular responsiveness after ischemia/ reperfusion // Shock. – 1997. – 8. – P. 80–85.
10. Kaneda K., Ekataksin W., Sogawa M. et al. Endothelin-1-induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive on the distal segments of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction // Hepatology. – 1998. – 27, №3. – P.735–747.
11. Levin E. R. Endothelins // New Engl. J. Med. – 1995. – 333, №6. – P.356–363.
12. Paxian M., Keller S. A., Baveja R. et al. Functional link between ET receptors and eNOS maintain tissue oxygenation in the normal liver // Microcirculation. – 2004. – 11, №5. – P.435–449.
13. Wang H. G., Shibamoto T., Miyahara T. Endothelin-1 selectively contracts portal vein through both ET and ET receptors in isolated rabbit liver // Amer. J. Physiol. – 2004. – 273. – P.1036–1043.

Київ. нац. ун-т імені Тараса Шевченка
E-mail: Yanchuk49@urk.net

Матеріал надійшов до
редакції 27.06.2008