

Владимир БАРТОШ, Владимир БРЗЕК

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКАГОНА НА ТОК И СОСТАВ ЛИМФЫ ГРУДНОГО ПРОТОКА У ЧЕЛОВЕКА

При гипогликемии после внутривенного и внутривенного введения аминокислот и панкреозимина из островков Лангерганса поджелудочной железы освобождается глюкагон (Lawrence, 1969), который обладает характерными метаболическими, циркуляционными и желудочно-кишечными эффектами. Повышая уровень сахара в крови путем глюкогенолиза и глюкогенеза в печени, он снижает концентрацию аминокислот в крови, является катаболическим и липолитическим веществом (Lawrence, 1969; Weiniges, 1968). Он также увеличивает кровоток в печени, обладает вазодилаторным действием на брыжеечные сосуды и оказывает положительное хронотропное и инотропное влияние на сердце (Kock и др., 1970). Действие глюкагона на желудочно-кишечный тракт характеризуется замедлением перистальтики желудка и кишечника (Necheles и др., 1966), подавлением желудочной секреции и секреции панкреатических энзимов (Duck и др., 1970). Иной регуляцией, но аналогичным эффектом обладает энтероглюкагон, вырабатываемый слизистой кишечника.

Известно, что метаболические и циркуляционные расстройства влияют на составы интерстициальной жидкости и лимфы. Х. Айнсоном (Айнсон и др., 1973; Ainson, 1975) установлено, что под влиянием кортикоидов изменяются ток и состав периферической и центральной лимфы. За исключением нашего предварительного сообщения (Seeliger и др., 1970), в литературе до сих пор нет упоминаний о влиянии глюкагона на лимфу.

В настоящей работе мы исследовали метаболическое действие фармакологических доз глюкагона на лимфу грудного протока у людей.

Материал и методика

Исследования проведены на 10 больных (6 мужчинах и 4 женщинах) в возрасте от 34 до 62 лет, которым по диагностическим причинам был показан внешний дренаж грудного протока. У трех больных была лимфодема нижних конечностей, у двух — лимфаденоз, у четырех — опухоли урогенитального аппарата, а один больной страдал гломерулонефритом. С помощью лимфографии было исключено поражение брюшных и грудных лимфатических узлов. Под местной анестезией была проведена препаровка терминального участка грудного протока, в который введен полиэтиленовый катетер. Лимфу собирали по описанной методике (Brzek и др., 1972). Подкожно в правую подключичную вену введен катетер для взятия венозной крови и вливания физиологиче-

ского раствора. Постоянно измеряли центральное венозное давление, которое с помощью вливания физиологического раствора поддерживали на постоянном уровне. Артериальную кровь брали из бедренной артерии. Через 30 мин после контрольного сбора лимфы и крови в течение 30 мин вводили глюкагон Лиллы из расчета 2 мг на 200 мл физиологического раствора. Через 30, 60 и 90 мин от начала введения глюкагона брали пробы лимфы и крови, в которых определяли концентрации общего белка (биурета), глюкозы (*o*-толуидина), молочной кислоты (Barker, Summerson, 1941), пировиноградной кислоты (Tsao, Brown, 1950) и общих аминокислот (Moore, Stein, 1954). Проведена статистическая оценка данных с помощью *t*-теста.

Результаты исследования

После введения глюкагона лимфоток в грудном протоке достоверно не изменялся. В начале обследований он составлял $0,98 \pm 0,27$, а к концу — $0,92 \pm 0,29$ мл/мин. Концентрации общего белка были в лимфе всегда статистически достоверно ($P < 0,01$) ниже, чем в сыворотках венозной и артериальной крови. Снижение концентрации общего белка обнаруживалось в сыворотке крови раньше, чем в лимфе (таблица). Соотношение между количеством белков в лимфе и в сыворотке крови за время исследований существенно не изменялось, а колебалось между 0,69 и 0,71. Введение глюкагона приводило к подъему уровня глюкозы в лимфе и крови (табл. 1). Поскольку этот подъем в лимфе длился дольше, чем в крови, то соотношение лимфа/кровь для глюкозы увеличивалось статистически достоверно от 1,06 до 1,22 ($P < 0,05$).

Как в лимфе, так и в сыворотке крови достоверно увеличилась концентрация молочной кислоты (табл. 1). При этом ее величина в лимфе была всегда достоверно выше, чем в сыворотках венозной и артериальной крови. Соотношение лимфа/кровь для молочной кислоты возрастало от 1,22 до 1,59 ($P < 0,05$). Было установлено, что концентрация пировиноградной кислоты увеличивалась в ходе опытов относительно мало (табл. 1) и ее величины в лимфе и в сыворотке крови не отличались достоверно друг от друга. Коэффициент лактат/пируват после введения глюкагона оставался в артериальной и венозной крови без изменений, а в лимфе увеличивался через 60 мин после введения препарата от $7,16 \pm 1,88$ до $10,64 \pm 3,96$ ($P < 0,01$) (табл. 1).

Введение глюкагона приводило к достоверному снижению концентрации общих аминокислот как в лимфе, так и в сыворотке крови (табл. 1), причем самыми низкими показателями были через 90 мин после введения препарата. Достоверной разницы между лимфой и кровью здесь не выявлено.

Обсуждение результатов

Почти вся лимфа грудного протока происходит из кишечника и печени (Joffey, Courtice, 1970). По изменениям состава лимфы грудного протока можно более достоверно судить о сдвигах клеточного обмена в печени и кишечнике, чем по показателям сыворотки крови. Изменения в составе центральной лимфы можно поэтому объяснить влиянием глюкагона на функции печени и кишечника.

При условиях постоянства центрального венозного давления лимфоток в грудном протоке меняется под влиянием изменений в портальном давлении и в перистальтике кишечника. Поскольку глюкагон не приводит к изменениям портального давления (Bashour и др., 1973), то следовало ожидать уменьшения лимфотока в результате замедления

Влияние глюкагона на концентрации общего белка, глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, коэффициент молочной кислоты/пировиноградная кислота и концентрацию общих аминокислот

	Общий белок, г/100 мл			Глюкоза, мг/100 мл			Молочная кислота, мг/100 мл			Пировиноградная кислота, мг/100 мл			Лактат/пируват			Общие аминокислоты, мг/100 мл		
	Л	В	А	Л	В	А	Л	В	А	Л	В	А	Л	В	А	Л	В	А
До введения препарата	4,96 ±1,31	6,97 ±1,01	7,11 ±0,77	106,4 ±14,3	100,1 ±23,7	100,3 ±20,4	8,08 ±2,12	6,60 ±1,74	6,38 ±1,84	1,19 ±0,37	0,97 ±0,36	1,00 ±0,37	7,16 ±1,88	7,50 ±2,77	6,96 ±2,69	6,65 ±2,56	7,10 ±2,12	6,77 ±1,87
После введения глюкагона через 30 мин	4,67 ±1,27	6,59 ±0,95	6,58* ±0,64	136,9* ±36,1	153,8** ±26,0	155,8** ±30,2	15,24** ±5,95	9,82** ±2,46	9,14** ±2,53	1,52** ±0,49	1,38** ±0,40	1,40** ±0,41	10,60** ±3,96	7,48 ±2,14	7,27 ±2,28	5,16* ±2,07	5,82* ±2,41	6,03 ±2,15
60 мин	4,67 ±1,12	6,58* ±0,81	6,74* ±0,90	158,8** ±36,9	147,4* ±34,4	148,0** ±40,3	14,85** ±5,33	9,59** ±4,00	8,17* ±3,90	1,48* ±0,38	1,24* ±0,38	1,28* ±0,41	10,64** ±4,24	7,96 ±2,87	6,51 ±1,92	4,72** ±2,08	4,15** ±2,07	4,44** ±0,78
90 мин	4,43* ±1,20	6,46** ±0,86	6,33** ±0,95	152,4** ±25,6	125,3* ±34,1	125,0* ±33,9	12,35** ±5,12	7,84 ±3,45	6,60 ±1,87	1,41 ±0,40	1,13 ±0,32	1,12 ±0,40	9,54* ±4,62	7,42 ±2,13	6,37 ±2,09	4,24** ±1,70	4,60** ±1,71	6,27 ±3,17

Примечание. Л — лимфа, В — сыровотка венозной крови, А — сыровотка артериальной крови.
* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

перистальтики кишечника. Однако скорость лимфотока в наших опытах оставалась неизменной. Отсюда следует, что глюкагон не оказывает на желудочно-кишечную перистальтику столь значительного воздействия, чтобы это могло вызвать снижение продукции кишечной лимфы.

Установленные нами биохимические сдвиги соответствуют известным гликогенолитическому и катаболическому эффектам глюкагона и аналогичны результатам исследования сыворотки крови (Weiniges, 1968). Параллельное снижение концентраций общего белка и общих аминокислот в сыворотке крови и в лимфе, по всей вероятности, обусловлено образованием глюкозы из протеиновых источников. Определенное влияние могло, однако, оказать и откачивание белков при внешнем дренаже лимфы. Повышение уровня глюкозы в лимфе было запоздалым и продолжалось дольше, чем в сыворотках венозной и артериальной крови. Эта разница связана скорее всего с медленностью лимфотока, а не с обменными сдвигами, наблюдающимися в интерстициальной жидкости спланхической области. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в литературе данными об увеличении под влиянием глюкагона количества лактата в жидкостях тела (Feruglio и др., 1966). Достоверное увеличение лактата и коэффициента лактат/пировуат в лимфе согласуется с представлением об интенсификации гликолиза в печени и возрастании в некоторых случаях скорости утилизации глюкозы в кишечнике. Скорость повышения уровня лактата в лимфе грудного протока не подтверждает предположение о значительном влиянии глюкагона на фосфоорилазу мышц, так как изменения периферического обмена молочной и пировиноградной кислот не могли бы столь быстро обнаруживаться в центральной лимфе.

ЛИТЕРАТУРА

- Айнсон Х., Айнсон Э., Ээнпере Э., 1973. Влияние дезоксикортикостерона на белковый состав лимфы и крови. Изв. АН ЭССР. Биол. 22 (3) : 191—196.
- Ainson H., 1975. Účinek ACTH na extravaskulární cirkulaci bílkoviny v lymfě a v krvi. Čas. Lék. čes.
- Barker S. B., Summerson W. H., 1941. The colorimetric determination of lactic acid in biological material. J. Biol. Chem. 138 : 535—538.
- Bashour F. A., Geumei A., Nafrawi A. G., Downey H. F., 1973. Glucagon: its effects on the hepatic arterial and portal venous beds in dogs. Pflügers Arch. 344 : 83—92.
- Brzek V., Bartoš V., Kellerová O., 1972. Zkušnosti s kanylací ductus thoracicus a se sběrem lymfy u 270 nemocných. Rozhl. Chir. 51 : 513—521.
- Dyck W. P., Texter E. C., Lasater J. M., Hightower N. C., 1970. Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man. Gastroenterology 58 : 532—539.
- Feruglio F. S., Greco F., Cesano L., Colongo P. G., Sardi G., Chian-ducci L., 1966. The effects of glucagon on systemic and hepatosplanchnic haemodynamics and on net peripheral and hepatosplanchnic balance of glucose, lactic and pyruvic acids in normal subjects and cirrhotics. Clin. Sci. 30 : 43—50.
- Kock N. G., Tibblin S., Schenk W. G., 1970. Hemodynamic responses to glucagon: An experimental study of central, visceral and peripheral effects. Ann. Surg. 171 : 373—379.
- Lawrence A. M., 1969. Glucagon. Ann. Rev. Med. 20 : 207—222.
- Moore S., Stein W. H., 1954. A modified ninhydrin reagent for the photometric determination of amino acids and related compounds. J. Biol. Chem. 211 : 907—911.
- Necheles H., Sporn J., Walker L., 1966. Effect of glucagon on gastrointestinal mobility. Am. J. Gastroent. 45 : 34—39.
- Seeliger K., Bartoš V., Brzek V., 1970. Der Einfluss vom Glukagon auf die Ductus thoracicus-Lymphe. Abstr. IIIrd Internat. Congr. Lymphology, Brussels : 62—63.
- Tsao M. U., Brown S., 1950. Pyruvic acid determination: a micromethod. J. Lab. Clin. Med. 35 : 320—323.

Weiniges K. F., 1968. Glukagon. Stuttgart.

Yoffey J. M., Courtice F. C., 1970. Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex. London — New York.

Институт клинической и экспериментальной
медицины, Прага

Поступила в редакцию
11/IX 1975

Хирургическая клиника медицинского факультета
Карлского университета, Градец Кралове

Vladimír BARTOS, Vladimír BRZEK

GLÜKAGOONI TOIMEST INIMESE RINNAJUHA LÜMFI VOOLULE JA KOOSTISELE

Resümee

Kümnel patsiendil tehti kehaväline rinnajuhadrenaaz ning uuriti muutusi lümfivoolus ja lümfis ning vere koostises pärast 2 mg glükagooni manustamist. Seejuures täheldati, et lümfis tõusis glükoosi tase hiljem ja aeglasemalt kui venooses ning arteriaalses vereseerumis. Samal ajal aga vähenes valgu ning aminohapete üldhulk nii veres kui ka lümfis võrdselt. Kui piim- ja püroviinamarihappe kontsentratsioon tõusis veres ja lümfis olulisel määral, siis koefitsient laktaat/püruvaat kasvas üksnes lümfis tõepäraselt. Autorid on veendunud, et lümfis koostise analüüsi alusel saab glükagooni metaboolset efekti paremini uurida, kui see on võimalik üksnes verenäitajate põhjal.

Kliinilise ja Eksperimentaalse Meditsiini Instituut, Praha
Karli Ülikooli Arstiteaduskonna kirurgiakliinik,
Hradec Králové

Toimetuse saabunud
11. IX 1975

Vladimír BARTOS, Vladimír BRZEK

DIE WIRKUNG VON GLUCAGON AUF DIE LYMPHSTRÖMUNG UND -GEHALT IM DUCTUS THORACICUS DES MENSCHEN

Zusammenfassung

Bei 10 Patienten wurde der *Ductus thoracicus* kanüliert und eine ununterbrochene Außendrainage der Lymphe durchgeführt. Es wurde intravenös eine Infusion von 2 mg Glucagon in 0,9prozentiger Kochsalzlösung in einer Menge von 200 ml/30 Minuten vorgenommen.

Es war bemerkenswert, daß nach der intravenösen Injektion von Glucagon der Aufstieg der Glucosekonzentration der Lymphe im Vergleich zum Blutserum länger dauerte und sich etwas verspätete. Die Durchschnittswerte des Gesamteiweißes und der Gesamtaminosäure vermindern sich in der Lymphe und im Serum gleichmäßig. Es wurde auch festgestellt, daß der Koeffizient Lactat/Pyruvat sich nur in der Lymphe statistisch signifikant erhöht. Die Veränderungen des Lymphstromes waren nach der Verabreichung von Glucagon unsignifikant. Die Verfasser betonen die große Bedeutung der Lymphuntersuchungen für die Erklärung des metabolischen Effektes von Glucagon.

Institut für klinische und experimentelle Medizin, Prag
Chirurgische Klinik der medizinischen Fakultät
der Karls-Universität,
Hradec Králové

Eingegangen
am. 11. Sept. 1975