

- amide and acetope. A sensitive method for the determination of N'-methylnicotinamide in urine.— J. Biol. Chem., 1947, 167, N 1, p. 157—162.
11. Nachmias V. T., Padycula H. A. A histochemical study of normal and denervated red and white muscles of the rat.— J. Biophys. biochem. cytol., 1958, N 4, p. 47—54.

Кафедра патологической физиологии
Киевского медицинского института

Поступила в редакцию
6. VI 1978 г.

УДК 616.36—002—008.6—092.9:615.272

Н. М. Дорошенко

ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕРОБОЛА НА СЕКРЕТОРНУЮ И ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

В литературе, посвященной применению анаболических стероидных гормонов в терапевтической практике нет единого мнения об их действии на печень. Одни авторы [13] указывают на возможность возникновения существенных патологических изменений функций печени под влиянием анаболических стероидов, в то время как другие [5, 10] — подчеркивают главным образом положительный терапевтический эффект этих лекарственных средств. Мы исследовали действие неробола на функции печени у животных после введения четыреххлористого углерода.

Опыты проведены на 65 крысах-самцах линии Вистар, массой 200—250 г. Животные были разделены на пять групп. I группа интактных животных служила контролем. Крысы II группы получали неробол *per os* в дозе 2 мг/100 г ежедневно в течение 10 дней. Животным III и IV групп вводили подкожно четыреххлористый углерод (CCl₄), разведенный сливочным маслом 1 : 1, в дозе 0,5 мл/100 г пять раз через день. Животные V группы получали после пятиразового введения CCl₄ неробол *per os* в дозе 2 мг/100 г ежедневно в течение 10 дней. Исследования проводили у животных II группы на следующий день после окончания введения неробола, III группы — на следующий день после последней инъекции CCl₄, IV группы — через 10 дней после окончания введения CCl₄ и V группы — после окончания введения неробола.

Исследовали активность щелочной фосфатазы (КФ 3.1, 3.1) сыворотки крови [1], скорость очищения крови от бромсульфоталеина (БСФ) с последующим вычислением коэффициента печеночного клиренса [11]. Скорость секреции и экскреции БСФ с желчью изучали в остром опыте. Для этого голодавших 18 ч крыс наркотизировали барбиталом (внутрибрюшинно, 1 мл/100 г 1% раствора) и в общий желчный проток вставляли полиэтиленовую канюлю. Желчь собирали в течение 3 ч после внутривенного введения 5% раствора БСФ (0,1 мл/100 г). В пробах желчи, которые собирали через 30, 60, 120 и 180 мин после введения красителя, определяли количество экскретированного БСФ на спектрофотометре при длине волны 575 нм.

Результаты исследований II группы животных, получавших неробол, подтверждают данные литературы, согласно которым, под влиянием анаболических стероидов могут возникать заметные нарушения функций печени. Наблюдалось значительное увеличение активности щелочной фосфатазы, снижение клиренса БСФ, снижение скорости секреции желчи, а также нарушение выведения БСФ с желчью (см. таблицу). Все это может рассматриваться как свидетельство возникновения в печени изменений холестатического характера.

При изучении действия неробола в условиях развития патологического процесса использована широко применяемая модель токсического гепатита, вызванного введением CCl₄. Согласно морфологическим и гистологическим исследованиям, CCl₄ резко нарушает структуру печени, при этом преобладает картина жировой дистрофии и некроза [2, 12]. Морфологические изменения сопровождаются изменением целого ряда функций печени [8]. В своих опытах мы также наблюдали в III и IV группах характерные изменения БСФ пробы, которая наиболее четко отражает степень нарушения функ-

ции печени [9], а также активности щелочной фосфатазы сыворотки крови (см. таблицу). Было отмечено резкое увеличение активности этого фермента, что свидетельствует о нарушении проницаемости мембран гепатоцитов. При действии токсических веществ, в частности, CCl_4 , нарушение проницаемости клеточных мембран возникает в различных органах, откуда ферменты элиминируют в кровь, однако, преимущественное поражение определенных органов, в частности печени, накладывает на эту реакцию органо-специфический отпечаток.

Влияние неробола на показатели функционального состояния печени у интактных крыс и крыс с экспериментальным гепатитом

Группа животных	Назначение	Статистический показатель	Щелочная фосфатаза, мг/100 мл/ч при 37°C	Клиренс БСФ	Скорость секрции желчи, мг/мин/100 г	Скорость выведения БСФ с желчью мг/мин/100 г			
						Время исследования (мин)			
						30	60	120	180
I	Норма	$M \pm m$	$22,1 \pm 1,64$	$0,0886 \pm 0,0033$	$5,5 \pm 0,31$	$1,08 \pm 0,17$	$0,60 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,004$
II	Неробол	$M \pm m$	$41,0 \pm 4,63$	$0,0535 \pm 0,0058$	$4,0 \pm 0,33$	$0,50 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,10$	$0,08 \pm 0,02$
		p_1	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,001$	$>0,5$	$<0,02$	$<0,05$
III	CCl_4	$M \pm m$	$56,0 \pm 3,66$	$0,0564 \pm 0,0030$	$5,9 \pm 0,26$	$0,62 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,004$
		p_1	$<0,001$	$<0,001$	$>0,25$	$<0,05$	$>0,5$	$<0,001$	$<0,001$
IV	$\text{CCl}_4 + 10$ дней	$M \pm m$	$33,4 \pm 1,74$	$0,0688 \pm 0,0048$	$4,9 \pm 0,23$	$0,60 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,01$
		p_1	$<0,001$	$<0,01$	$>0,1$	$<0,02$	$>0,5$	$<0,001$	$<0,001$
V	$\text{CCl}_4 + 10$ дней неробол	$M \pm m$	$18,3 \pm 1,78$	$0,0790 \pm 0,0050$	$5,0 \pm 0,23$	$1,06 \pm 0,09$	$0,51 \pm 0,08$	$0,29 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,01$
		p_1	$>0,1$	$>0,1$	$>0,1$	$>0,5$	$>0,25$	$>0,05$	$<0,01$
		p_2	$<0,001$	$>0,1$	$>0,5$	$<0,001$	$>0,25$	$>0,5$	$<0,01$

Примечание. p_1 —достоверность различия по отношению к I группе животных; p_2 —достоверность различия между IV и V группами животных.

В наших экспериментах секрция желчи под влиянием CCl_4 существенно не нарушилась, что противоречит данным ряда исследователей [6, 7], этот факт может быть объяснен на основе работ Верина [3, 4], который показал, что структура желчных капилляров при отравлении CCl_4 изменяется неоднозначно. На первой неделе развития острого гепатита автор наблюдал некоторое увеличение количества желчных капилляров при интенсивно протекающем процессе образования желчи, и только при развитии хронического гепатита и цирроза число желчных капилляров постепенно уменьшалось, хотя и в этих условиях процесс выработки желчи нарушался незначительно. Это обуславливалось сохранением жизнеспособности части печеночных клеток: условия же выделения желчи изменялись, в основном, вследствие снижения дренажной функции системы внутрипеченочных желчных протоков. Вероятно, реакция желчеотделительной функции печени на введение в организм CCl_4 может зависеть от схемы введения животным CCl_4 и времени исследования желчеотделения.

Экскреция БСФ с желчью в наших экспериментах не коррелирует со скоростью секрции желчи, хотя обычно эти два процесса находятся в прямо пропорциональной зависимости. Полученный результат может быть объяснен тем, что процесс удаления красителя из организма включает в себя целый комплекс реакций, одной из которых является ферментативный процесс образования в печени парных соединений бром-сульфоталейна, требующий для своего нормального течения затрат энергии. Введение же CCl_4 , как было показано в экспериментах [4], снижает синтез энергетических

субстратов в ткани печени процесса конъюгации БСФ

Как показали результаты CCl_4 и неробол, наблюдают в воротке крови, а также в функциях печени. Таким образом, исследования, в которых при патологии гормонов при патологии доз неробола в норме и при сопоставлении полученных

печени изолированного в эксперименте процесса может неробола нормальным животным, то же время, та же доза вызывает явно положительное сдвиги лишь общее соотношение в «ухудшении» показателя уже развит патологически неробола, противоположно и дит к определенной нормативности процессов требуют дальней

1. Алимova М. М. Микрофатазы в сыворотке крови. 1964, № 6, с. 346—348.
2. Вайль С. С. О функции гепатите и циррозах.—
3. Верин В. К. Особенности роста животных.— Архив
4. Верин В. К. Изменения в экспериментальном
5. Дейнеко Н. Ф., Шустер таболита в комплексных стероиды и бета-адрен с. 23—25.
6. Дрогозов С. М. Нарушения желчи при дистрофии мед. химии, 1971, № 4.
7. Barakat M. L., Abou-al-tion of certain foreign biol., 1974, 22, N 7—8, p.
8. Curtis S. J., Moritz M., tions. 1. The response to 1972, 62, N 1, p. 84—92.
9. Escobar S. A., Hasday Fundamentos de la medicina cubana med., 1974, 13, N
10. Egueroa R. B. Mesterc gastroent., 1973, 20, N 4.
11. Lewis A. E. Investigati Physiol., 1950, 163, p. 53.
12. Ohnishi H., Hayashi Y., of the effects of cytochr 24, N 3, p. 425—432.
13. Peizold H., Matzkowski «Thioacetamidzirrhose» krankh., 1969, 29, N 3, S.

Лаборатория экспериментального Киевского института эндокринологии

субстратов в ткани печени, что и может приводить к нарушению одного из звеньев процесса конъюгации БСФ в печени.

Как показали результаты настоящего исследования, у животных, которые получали CCl_4 и неробол, наблюдалась нормализация активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также происходило восстановление поглотительной и экскреторной функций печени. Таким образом, полученные данные подтверждают результаты тех исследований, в которых показано нормализующее действие анаболических стероидных гормонов при патологии печени, а также указывают на различное действие одинаковых доз неробола в норме и при патологии.

Сопоставление полученных в настоящей работе результатов о влиянии на функцию печени изолированного введения неробола и применение этого гормона на фоне патологического процесса может выглядеть несколько противоречивым. В самом деле, введение неробола нормальным животным оказывает на печень заметный негативный эффект; в то же время, та же доза неробола в условиях развития токсического гепатита оказывает явно положительное действие. В отношении этой особенности пока можно высказать лишь общее соображение. Неробол, влияя на обмен веществ, вызывает существенные сдвиги баланса метаболических процессов в печени, что и находит свое отражение в «ухудшении» показателей функциональных проб. В том же случае, когда в печени уже развит патологический процесс, направление сдвигов, вызываемых введением неробола, противоположно изменениям, связанным с токсическим гепатитом, что и приводит к определенной нормализации наблюдаемых показателей. Тонкие механизмы этих процессов требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Алимова М. М. Микрометод определения неорганического фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови и неорганического фосфора в моче.— Лабор. дело, 1964, № 6, с. 346—348.
2. Вайль С. С. О функциональном значении морфологических изменений печени при гепатите и циррозах.— Терапевт. архив, 1961, № 9, с. 79—83.
3. Верин В. К. Особенности экспериментального цирроза печени в зависимости от возраста животных.— Архив патологии, 1968, № 7, с. 49—53.
4. Верин В. К. Изменения желчеобразования и желчных капилляров в процессе развития экспериментального цирроза печени.— Архив патологии, 1972, № 10, с. 64.
5. Дейнеко Н. Ф., Шустваль Н. Ф., Изменко Р. И., Миногина Н. А. Применение ретаболила в комплексной терапии хронических гепатитов.— В кн.: Анаболические стероиды и бета-адреноблокаторы в клинике внутренних болезней. Харьков, 1976, с. 23—25.
6. Дроговоз С. М. Нарушения интенсивности желчеотделения и химического состава желчи при дистрофии печени, вызванной четыреххлористым углеродом.— Вопр. мед. химии, 1971, № 4, с. 379—400.
7. Barakat M. L., Abou-al-Makarem M. Effect of carbon tetrachloride on biliary excretion of certain foreign organic compounds in the rat.— Bull. Acad. pol. Sci. Ser. sci. biol., 1974, 22, N 7—8, p. 465—469.
8. Curtis S. J., Moritz M., Snodgrass P. J. Serum enzymes derived from liver cell fractions. 1. The response to carbon tetrachloride intoxication in rats.— Gastroenterology, 1972, 62, N 1, p. 84—92.
9. Escobar S. A., Hasday B. R., Belen M. Aclaramiento hepático de la bromosulfaleína. Fundamentos de la prueba y resultados obtenidos en diversas hepatopatías.— Rev. cubana med., 1974, 13, N 1, p. 45—54.
10. Eigueroa R. B. Mesterolone in steatosis and cirrhosis of the liver.— Acta hepatogastroent., 1973, 20, N 4, p. 282—290.
11. Lewis A. E. Investigation on hepatic function by clearance techniques.— Amer. J. Physiol., 1950, 163, p. 53—63.
12. Ohnishi H., Hayashi Y., Ogawa N., Tajima G., Aihara K. Histopathological studies of the effects of cytochrome C on the livers of aged rats.— Jap. J. Pharmacol., 1974, 24, N 3, p. 425—432.
13. Petzold H., Matzkowski H., Burckharde M. Der Einfluss von Oral-Turinabol auf die «Thioacetamidzirrhose» der Rattenleber.— Deutsche Z. Verdauungs und Stoffwechselkrankh., 1969, 29, N 3, S. 127—132.

Лаборатория экспериментальной фармакотерапии
Киевского института эндокринологии и обмена веществ

Поступила в редакцию
1.III 1979 г.