

УДК 612.357.8.612.353.2

Н. Д. Опанаюк

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ НАРУШЕНИИ ЕЕ ИННЕРВАЦИИ

Течение нейрогенной дистрофии в печени мало изучено. В то же время имеется ряд экспериментальных и клинических данных, указывающих на то, что нарушение иннервации печени вызывает в ней значительные сдвиги. Так, в этих условиях отмечено изменение желчегенеративной и желчевыделительной функции печени [8, 16], обнаружены выраженные нарушения метаболизма углеводов [9, 10], белков [3], нуклеиновых кислот [6, 7]. Морфологический анализ печени после нарушения ее иннервации также выявил ряд изменений, касающихся структурной организации и ферментативной активности [1, 5, 11].

Мы изучали экскреторную функцию печени при нарушении ее иннервации, а также влияние фенобарбитала, поскольку он обладает выраженным гепатотропным действием. При его введении у интактных животных уменьшается содержание билирубина в крови, повышается активность микросомальных ферментов и отмечается стимуляция тока желчи [12, 15].

Методика исследований

Опыты поставлены на 28 белых крысах-самцах, которых разделили на четыре группы: I — крысы с частичной денервацией печени (для воспроизведения нарушения иннервации печени под гексеналовым наркозом пересекали печеночные нервные сплетения, проходящие в области ворот), функциональные особенности печени исследовали через 1 нед после операции; II — контрольные, ложнопереворотные животные; III — ложнопереворотные крысы, получавшие в течение трех дней фенобарбитал натрия (препарат растворяли в 0,5 мл 0,15 M раствора хлористого натрия и вводили внутривенно из расчета 40 мг/кг два раза в день; IV — крысы с частично денервированной печенью, получавшие в течение трех дней фенобарбитал натрия. Опыты проводились через 18 ч после последней инъекции фенобарбитала. Желчевыделительную функцию печени изучали с помощью бромсульфофталеинового метода. Бромсульфофталеин (динатриевая соль тетрабромфталевой кислоты), введенный внутривенно, захватывается преимущественно печеночными клетками и затем выделяется с желчью. Поскольку печень является основным органом, ответственным за удаление из организма бромсульфофталеина (БСФ), бромсульфофталеиновая пробы является довольно тонкой методикой, улавливающей появление патологических изменений в этом органе [13]. Эксперименты проводились под барбамиловым наркозом. Барбамил вводили внутривенно из расчета 1 мл 1% раствора на 100 г веса. Крыс фиксировали в спинном положении на специальных станках, помещенных на подстилку, температура которой произвольно регулировалась. Ректальная температура животных в течение опыта поддерживалась на уровне 37—37,5 °C. В общий желчный проток вводили полиэтиленовую канюлю, диаметром 1 мм. Желчь собирали порциями по 0,125, 0,25 и 0,5 мл с фиксацией времени забора. В бедренную вену вводили 5% раствор БСФ из расчета 5 мг/100 г посредством одноразовой инъекции. Количество выделенного с желчью красителя определяли в каждой пробе на фотоэлектроколориметре ФЭК-М при $\lambda=580$ ммкм после разведения 0,05 н. раствором едкого натрия. Пробы желчи собирали до полного исчезновения красителя. Анализ цифрового материала проводился на ЭВМ МИР-2.

Нарушение лению скорости контрольных кр БСФ, то у крыс водилось только вение БСФ из рез 207,0±23,8

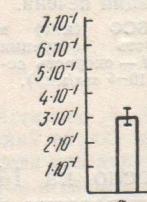


Рис. 1.
а — контроль; б — концентрация БСФ

Что касается о та, то этот пок у крыс с нару (рис. 1).

Как в кон было отметить скорости секре тер этой завис димого БСФ во секреции жел мере увеличи цент конъюги желчь [13].

Предварит привело к уве леина. Так, если 82,56±4,6 % возраста до ления с желчью отличалась.

Применени сивость секре делившейся за составляло 0,3% лучавших пре

Результаты исследований и их обсуждение

Нарушение иннервации печени приводит к значительному замедлению скорости удаления бромсульфофталаина с желчью. Так, если у контрольных крыс через 1 ч после введения удалялось $78,5 \pm 6,5$ % БСФ, то у крыс с нарушенной иннервацией печени к этому времени выводилось только $39,2 \pm 5,7$ % красителя ($p < 0,001$). Полное исчезновение БСФ из желчи крыс с денервированной печенью отмечалось через $207,0 \pm 23,8$ мин, что оказалось на 26 % дольше, чем в контроле.

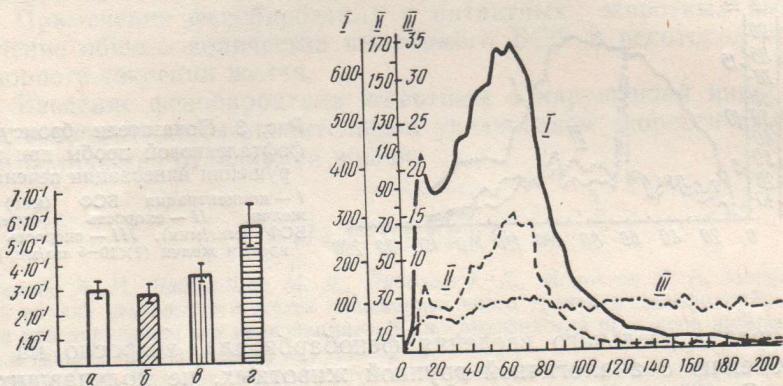


Рис. 1. Количество желчи, выделенной за 1 ч (мл/100 г).
а — контроль; б — 1 нед денервации; в — контроль+фенобарбитал; г — 1 нед денервации+фенобарбитал.

Рис. 2. Показатели бромсульфофталаиновой пробы в контроле.
I — концентрация БСФ (мкг) в желчи, II — скорость секреции БСФ (мкг/мин), III — скорость секреции желчи (1×10^{-5} мл/мин).

Что касается общего количества желчи, выводимой за 1 ч эксперимента, то этот показатель (вычисляемый в миллиграммах на 100 г веса) у крыс с нарушенной иннервацией печени существенно не изменился (рис. 1).

Как в контроле, так и у крыс с нарушенной иннервацией можно было отметить отчетливую зависимость скорости выделения БСФ и скорости секреции желчи от количества выводимого красителя. Характер этой зависимости прямой, т. е. с увеличением концентрации выводимого БСФ возрастали показатели скорости его секреции и скорости секреции желчи (рис. 2, 3). Этот факт можно объяснить тем, что по мере увеличения внутриклеточной концентрации БСФ возрастает процент конъюгированного БСФ, который быстрее секретируется в желчь [13].

Предварительное введение контрольным животным фенобарбитала привело к увеличению общего количества выводимого бромсульфофталаина. Так, если у контрольных крыс с желчью выделялось в среднем $82,56 \pm 4,6$ % БСФ, то после применения фенобарбитала эта цифра возрасла до $90,16 \pm 3,39$ % БСФ ($p < 0,001$). Однако скорость выделения с желчью БСФ в этих двух группах животных существенно не отличалась.

Применение фенобарбитала оказалось некоторое влияние и на интенсивность секреции желчи у контрольных крыс. Количество желчи, выделившейся за час опыта у животных, получавших фенобарбитал, составляло $0,37 \pm 0,028$ мл/100 г, тогда как у контрольных крыс, не получавших препарата, — $0,31 \pm 0,025$ мл/100 г веса ($p < 0,001$, рис. 1).

Нарушение иннервации печени приводило к достоверному изменению ее реакции на введение фенобарбитала. У животных этой группы было отмечено значительное увеличение скорости выведения БСФ с желчью. Так, если время удаления с желчью половины введенного БСФ у крыс с нарушенной иннервацией печени составляло $94,2 \pm 19,3$ мин, то после обработки фенобарбиталом этот показатель уменьшался до $27,28 \pm 3,09$ мин, т. е. краситель удалялся в 3,4 раза быстрее ($p < 0,001$). Общее количество БСФ, выводимого с желчью денервированных крыс

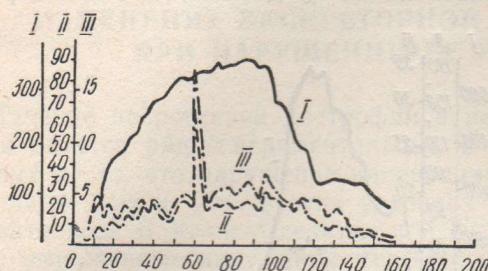


Рис. 3. Показатели бромсульфофталеиновой пробы при нарушении иннервации печени.
I — концентрация БСФ (мкг) в желчи, II — скорость секреции БСФ (мкг/мин), III — скорость секреции желчи (1×10^{-5} мл/мин).

после предварительного введения фенобарбитала, возросло на 14 % по сравнению с аналогичной группой животных, не получавших препарата. Следует особо отметить тот факт, что фенобарбитал вызывал отчетливое увеличение количества отделяемой желчи у крыс с нарушенной иннервацией печени (в 1,9 раза, рис. 1).

Таким образом, обнаружено, что нарушение иннервации печени вызывает значительное замедление экскреции БСФ с желчью. Скорость поглощения БСФ из крови и удаление его из организма зависят от ряда факторов: времени доставки красителя к печени, количества крови, протекающей через синусоиды печени, скорости поглощения красителя гепатоцитами и скорости секреции его в желчные пути. Можно предположить, что нарушение иннервации печени влияет на различные звенья этого процесса.

Полученные результаты свидетельствуют также о том, что фенобарбитал оказывает существенное влияние на выделительную функцию печени, причем реакция на этот препарат денервированного органа оказывается повышенной.

Механизм действия фенобарбитала на печень сложен. Согласно литературным данным, хроническое введение этого препарата вызывает пролиферацию гладкой эндоплазматической сети, способствует увеличению содержания в печени белка, связывающего органические анионы, повышает активность нескольких ферментов, увеличивает выделение желчи, что может быть связано с повышением синтеза желчных кислот в печени и увеличением их секреции с желчью [12, 15, 17].

Не исключено, что обнаруженное нами значительное усиление тока желчи в группе денервированных животных, получавших фенобарбитал, отчасти объясняет ускоренное выведение бромсульфофталеина. Увеличение выделения желчи у животных этой группы выше контрольных величин может служить подтверждением теории Кеннона и Розенблута о повышенной чувствительности денервированных структур [14]. Согласно этой теории, ткани, утратившие свою иннервацию, приобретают способность усиленно реагировать на самые разнообразные воздействия. Вероятно, увеличенную функциональную активность денервированной печени в данном случае можно объяснить повышен-

ной реакцией на характера желчного сокращения бромсульфофталеина.

1. Нарушение иннервации печени.
2. Применение фенобарбитала.
3. Введение бромсульфофталеина.

1. Астахова А. М., ский анализ деятельности при нарушении иннервации печени. (Материалы конференции). 1977.
2. Бутенко Г. М. Е. и др. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в сердечной мышце в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
3. Кушманова О. А. и др. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
4. Маньковская И. А. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
5. Мхеян Э. Е., Абдуллаев А. А. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
6. Никифоров А. С. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
7. Опанасюк Н. Д. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
8. Соловьев В. С. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
9. Шаныгина К. И. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
10. Шаныгина К. И. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
11. Шлоева Л. С. Изменение концентрации и скорости секреции бромсульфофталеина в печени крыс в различных условиях. Вестник Академии наук УССР. 1977, № 1.
12. Berthelot P. Effect of phenobarbital on bile flow in the rat. J. Physiol. (Lond.) 1962, 160, p. 125.
13. Combes B. The effect of phenobarbital on bile flow in the rat. J. Physiol. (Lond.) 1962, 160, p. 135.
14. Kennon B., Rosenblut M. The effect of phenobarbital on bile flow in the rat. J. Physiol. (Lond.) 1962, 160, p. 135.
15. Maxwell J. D., Rose G. The effect of phenobarbital on bile flow in the rat. J. Physiol. (Lond.) 1962, 160, p. 135.
16. Sattler J., Sakakura T. The effect of phenobarbital on bile flow in the rat. J. Physiol. (Lond.) 1962, 160, p. 135.

ной реакцией на фенобарбитал, что может проявиться в изменении характера желчевыделения, а также особенностей биотрансформации бромсульфосталеина на различных уровнях его метаболизма в организме.

Выводы

1. Нарушение иннервации печени приводит к снижению ее экскреторной функции.
2. Применение фенобарбитала у интактных животных вызывает увеличение общего количества выводимого БСФ и некоторое повышение скорости секреции желчи.
3. Введение фенобарбитала животным с нарушенной иннервацией печени сопровождается значительным увеличением скорости выведения БСФ и количества отделяемой желчи.

Литература

1. Астахова А. М., Зайденберг М. Д., Дубовая Т. К., Молостов О. К. Морфологический анализ деятельности желез пищеварительного тракта поддиафрагмального отдела при нарушении его иннервации.—В кн.: Морфология процессов адаптации клеток и тканей. (Матер. конф.) М., 1971, с. 143—146.
2. Бутенко Г. М. Влияние нервной системы на трофические и компенсаторные процессы в сердечной мышце: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1970. 27 с.
3. Кушманова О. Д., Астахова А. М. Влияние денервации печени на содержание белка и белковых фракций в сыворотке крови кошек.—В кн.: Морфологические и физиологические основы регуляции и восстановления функций организма. М., 1970, с. 65—66.
4. Маньковская И. Н. Исследование функционального и макроструктурного состояния миозина в течение нейродистрофического процесса в мышце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1969. 20 с.
5. Мхеян Э. Е., Авакян Э. А. О роли вегетативной нервной системы в регуляции активности ключевых ферментов углеводного обмена в печени белых крыс.—В кн.: Матер. IV Всесоюз. конф. по физиол. вегетативной нервной системы. Ереван, 1976, с. 223.
6. Никифоров А. Ф. Афферентный нейрон и нейродистрофические процессы. М., 1973. 192 с.
7. Опанасюк Н. Д., Масюк А. И., Бездробный Ю. В. Вплив денервації печінки на вміст РНК у ній та на включення С-14-оротової кислоти в РНК II ядер.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1977, 23, № 5, с. 683—685.
8. Соловьев В. С. О влиянии глицина на желчеобразовательную функцию печени.—Физиол. журн. СССР, 1968, 54, № 3, с. 357—360.
9. Шаныгина К. И. Ферменты обмена глюкозо-6-фосфата в денервированной печени.—Вопр. мед. химии, 1966, 12, вып. 3, с. 258—261.
10. Шаныгина К. И. Изоферменты дегидрогеназ пентозофосфатного пути в цитоструктурах эмбриональной и денервированной печени взрослых животных.—II Всесоюз. биохим. съезд. Тез. секц. сообщений. Секция 3. Ташкент, 1969, с. 166—167.
11. Шлоева Л. С. Преобразование кровеносных сосудов и тканевых структур печени при ее частичной денервации в эксперименте.—В кн.: Научные работы аспирантов и клинических ординаторов. (Матер. научн. конф., посвящ. 50-летию образов. СССР) Фрунзе, 1973, с. 98—102.
12. Berthelot P., Erlinger S., Dhumeaux D., Preaux A. M. Mechanism of phenobarbital-induced hypercholeresis in the rat.—Am. J. Physiol., 1970, 219, N 3, p. 809—813.
13. Combes B. The importance of conjugation with glutathione for sulfobromphthalein sodium transfer from blood to bile.—J. Clin. Investig., 1965, 44, N 7, p. 1214—1224.
14. Кеннон Б., Розенблют А. Повышение чувствительности денервированных структур. Закон денервации. М.: ИЛ, 1951.—262 с.
15. Maxwell J. D., Hunter J., Stewart D. A., Carrella M., Williams R. Effect of phenobarbitone on bile flow and bilirubin metabolism in man and the rat.—Digestion, 1973, N 9, p. 138—148.
16. Satler J., Sakakihara Y., Nusbaum M., Tumen H. The effect of electrical stimulation of the hepatic periarterial nerve plexus and of the sympathetic and parasympathetic nerves on the dynamics of the biliary tract of the dog.—Acta hepatogastroenter., 1972, 19, N 4, p. 234—241.

17. Wanson J. C., Drochmans P., May C., Penasse W., Popovsky A. Isolation of centrolobular hepatocytes after phenobarbital treatment.—J. Cell. Biol., 1975, 66, N 1, p. 23—41.

Кафедра патологической физиологии
Киевского медицинского института

Поступила в редакцию
16.I 1979 г.

ФИЗИОЛОГИЧЕС

УДК 615.384;616.61;615.1

3. П

ВЛИЯНИЕ ПОЧЕК П

Янтарная к
ском отношении
заслуженный ин
других метабол
выделить этот п
обменных процес
ния об успешной
лоты и ее прои
[3] и других со
нностью. В экспе
что введение ян
лению гликогена
нию энергетичес
в миокарде. До
лечении шока и
гообеспечения ти
процента выжив

Мы изучали
рия на функцию
ую массивную 1

Department of Pathological Physiology,
Medical Institute, Kiev

Summary

The influence of phenobarbital on the excretory function of the liver after damaging its innervation was studied on rats by means of the bromsulphophthalein method.

The experiments were performed a week after dissection of the hepatic nerve plexus. The damage of hepatic innervation resulted in a marked decrease of the BSP bile excretion. The phenobarbital pretreatment induced enlargement in the total quantity of excreted BSP in all groups of animals and somewhat increased the intensity of bile secretion in the group of control animals. The phenobarbital pretreatment of the rats with damaged hepatic innervation significantly raised the rate of the BSP bile excretion. The quantity of excreted bile in this group of rats was 1.9 times as high.

The conclusion is drawn that an intensified reaction of the denervated liver on phenobarbital is connected with an increased sensitivity of the denervated structures.

Опыты выполнены
методу Павлова—Ци
Проведено две серии
бак после внутривен
после массивной кро
дили внутривенно из
у животных, перенес
рии в объеме 45—50
циями на протяжении
почечного плазмо- и
клубочковой фильтра
тельной функции [5],
ной фотометрии опре
эрритроцитах и моче.

Р
Внутривенны
тактным собакам
в поведении под
изменениям в кли
Инфузии пре
деляемой мочи в