

УДК 612.014.461+612.015.31+612.35

Б. Е. Есипенко, А. И. Воробей, А. П. Костромина,
В. И. Нацк, Г. П. Рожок, О. Д. Синельник

О РОЛИ НАТРИЯ В МЕХАНИЗМЕ ЖЕЛЧЕТОКА

По современным представлениям, существенную роль в механизме образования желчи играют ионы натрия. Показано, что вещества, стимулирующие транспорт натрия (3,5-АМФ) или угнетающие его (оубаин, этакриновая кислота, амилорид), соответственно повышают или понижают скорость желчотока [3, 4, 5, 6, 7, 8]. К данным, свидетельствующим о роли натрия в механизме желчотока, можно отнести факты о прямой корреляции с коэффициентом, близким к единице, между уровнями экскреции натрия с желчью и скорости желчотока [1, 10].

При разработке этого вопроса представляется важным изучение процесса перехода натрия из крови в желчь, установление его связи с транспортом воды на разных этапах сложной железисто-эпителиальной структуры печени.

Мы изучали роль начального и конечного звеньев перехода натрия из крови в желчь и их значение в объемной скорости желчеотделения.

Методика исследований

В опытах на кроликах изменение концентрации натрия в крови воспроизводили внутрипортальной инфузией растворов хлористого натрия из расчета 100, 300, 400, 700 и 1000 мг/кг.

Изолированную печень белых крыс перфузировали в течение 1 ч средой с нормальной концентрацией натрия, после чего заменяли ее перфузатом с пониженной или повышенной концентрацией натрия. Перфузия проводилась при температуре 35 °С, давлении 21 см вод. ст., скорости прохождения перфузата, не содержащего эритроцитов, около 40 мл/мин. Концентрацию натрия в крови животных, перфузате и желчи определяли методом пламенной фотометрии.

Результаты исследований

В первой части работы показатели обмена натрия в крови, в желчи и скорость желчотока определяли у животных в различных условиях их содержания, обуславливающих разную степень оводненности организма и влияющих, естественно, на обмен натрия. Такими условиями являлись многодневные нагрузки кроликов значительным количеством воды и сухоядение, а также серия опытов с внутрибрюшинным введением 3 % раствора NaCl. Результаты опытов показали, что изменение содержания воды в организме существенно отражается на концентрации натрия в желчи, экскреции этого неорганического иона с желчью, на скорости желчотока и не влияет, по сути, на концентрацию натрия в крови (табл. 1).

Несмотря на ежедневное введение животным в течение 5 сут значительных количеств воды или, наоборот, лишение их воды в течение 5 — 7 сут, концентрация натрия в крови у кроликов колеблется в пределах $145,8 \pm 2,5$ — $148,7 \pm 3,6$ мэкв/л, т. е. в пределах ошибки определений этого показателя, что свидетельствует об огромных возможностях нат-

риевое гомеостаза. Лишь непосредственно после внутрибрюшинного введения 3 % раствора хлористого натрия удаётся наблюдать достоверное увеличение концентрации натрия в крови.

В то же время при этих условиях содержания животных уровень желчетока изменяется в значительных пределах. Так, его скорость у кроликов при их ежедневной гидратации по сравнению с контрольными опытами увеличивается на 15 %, а после семисуточного сухоядения

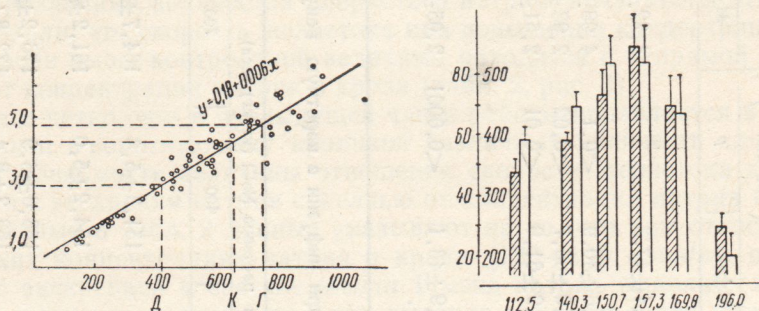


Рис. 1. Регрессивная зависимость между экскрецией натрия с желчью (по горизонтали, мэкв/кг·мин) и скоростью желчетока (по вертикали, мл/кг·мин) у кроликов при различных состояниях оводненности организма.

К — обычный питьевой режим, Д — обезвоживание, Г — ежедневные нагрузки водой.

Рис. 2. Интенсивность экскреции натрия с желчью (мэкв/кг·мин — слева от вертикали, заштрихованные столбики) и скоростью желчетока (мкл/кг·мин — справа от вертикали, белые столбики) изолированной печени крысы при различной концентрации натрия в перфузате (по горизонтали, мэкв/л).

понижается на 43,2%. В данном случае прослеживается четкая связь между оводненностью организма и уровнем желчетока у животных.

Специфические для обмена воды в организме влияния, а именно гидратация и сухоядение, изменяют не только скорость желчетока, но и интенсивность выделения печенью натрия (табл.1), причем между этими показателями наблюдается прямая высокодостоверная связь, характеризующаяся коэффициентом корреляции $+0,95 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) и коэффициентом регрессии $+6,0$ (рис 1).

Наиболее значительная экскреция натрия с желчью, на 11,1% превышающая контрольные величины, наблюдается у животных при ежедневных нагрузках их водопроводной водой, наиболее низкая, на 36,2 % ниже, чем в контрольных опытах, — после семисуточного сухоядения. Следует указать на то, что при среднем коэффициенте регрессии для всех серий опытов, равном 6,0, экскреции 1 мэкв натрия с желчью в условиях гидратации организма соответствует образование 6,60 мл желчи в одну минуту на кг веса животного, в контрольных опытах — 6,40 мл, после пятисуточного сухоядения — 6,23 мл, после семисуточного сухоядения — 5,96 мл и после нагрузок хлористым натрием — 5,78 мл.

Таким образом, различия в скорости желчетока у животных под влиянием специфических для водно-солевого обмена условий обусловлены не только интенсивностью экскреции натрия с желчью, но и неодинаковым соотношением между продукцией печенью натрия и воды. Естественно, что концентрация натрия в желчи в связи с этим имеет наиболее низкие величины после гидратации животных, а наиболее высокие — в результате нагрузок их хлористым натрием.

Приведенные данные указывают на тесную связь оводненности организма с желчеотком и не дают однозначного ответа на вопрос о зави-

Таблица 1
Показатели обмена натрия в крови и желчи и скорости желчетока у кроликов в различных условиях водного режима

Условия содержания животных	[Na] крови (мэкв/л)		[Na] желчи (мэкв/л)		(Na) желчи (мэкв/кг·мин)		V желчи (мл/кг·мин)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	p	p
Контрольные опыты (натощак)	9	146,8±5,8	20	154,2±5,6		659,4±47,3		4,22±0,33
Нагрузки водой (10 % от веса тела) 5 сут	10	148,7±3,6	13	148,7±2,4	<0,5	754,6±30,9	<0,1	4,98±0,29
Сухоходение 5 сут	13	145,8±2,5	9	159,4±3,9	>0,5	470,0±65,7	<0,02	2,93±0,32
Сухоходение 7 сут	11	148,4±3,3	11	165,0±3,8	<0,2	420,9±61,9	<0,01	2,51±0,44
Одноразовые внутривенные нагрузки 3 % раствором NaCl (100 мг/кг)	11	179,8±3,0	13	173,4±4,1	<0,01	354,9±43,1	<0,0001	2,05±0,24
								<0,001

[Na]—концентрация натрия; (Na)—экскреция натрия; V—скорость желчетока.

Таблица 2
Показатели (M±m) обмена натрия в крови и желчи и скорость желчетока у кроликов при инфузии в воротную вену различных количеств хлорида натрия

Исследуемые показатели и единицы измерения	Исходные величины	Инфузия раствора NaCl (мг/кг) веса)				
		100	300	400	700	1000
Концентрация натрия в крови воротной вены (мэкв/л)	126,2±3,3	145,0±6,2	140,3±1,9	151,3±5,3	164,7±3,3	181,5±7,9
Концентрация натрия в крови печеночной вены (мэкв/л)	128,9±3,0	142,2±3,7	152,5±2,1	154,2±5,0	161,2±4,1	223,2±6,6
Концентрация натрия в крови периферических сосудов (мэкв/л)	127,2±2,0	140,8±3,0	139,3±2,1	153,6±6,9	176,2±4,1	202,1±5,3
Концентрация натрия в желчи (мэкв/л)	136,5±1,2	140,3±1,4	142,4±3,1	153,2±8,4	172,8±5,2	191,2±5,1
Экскреция натрия с желчью (мэкв/кг·мин)	0,35±0,01	0,28±0,01	0,35±0,01	0,22±0,01	0,26±0,01	0,26±0,01
Скорость желчетока (мл/кг·мин)	2,40±0,15	1,90±0,03	2,65±0,04	1,53±0,33	1,63±0,05	1,61±0,60

симости желчотока от концентрации натрия в крови. Лишь в серии опытов с внутрибрюшинным введением 3 % раствора хлористого натрия наблюдается одновременное увеличение концентрации натрия в крови, уменьшение интенсивности экскреции натрия с желчью и понижение скорости желчотока.

Последнее явилось основанием для постановки специальных опытов, в которых кроликам в воротную вену с постоянной скоростью инфузирования различные количества хлористого натрия. Результаты этих опытов показали, что скорость желчотока при повышении концентрации натрия в крови выше контрольной величины находится в не прямой зависимости от концентрации натрия в крови (табл. 2, рис. 2).

Более четко, чем в предыдущей части работы проявляется в опытах с инфузией в воротную вену кроликов различных количеств хлористого натрия зависимость величины отношения скорости желчотока к интенсивности к экскреции натрия с желчью от концентрации натрия в крови. Приведенные в табл. 2 данные указывают на то, что при относительно невысоких концентрациях натрия в крови (120—140 мэкв/л), одновременно с экскрецией в составе желчи 1 мэкв натрия выделяется 7,06—7,57 мл желчи, в то время как при высоких концентрациях этого электролита в крови (165—180 мэкв/л) эти величины снижаются до 6,19—6,27 мл. Регрессионный анализ полученных данных подтверждает вывод о том, что снижение скорости желчотока при повышении концентрации натрия в крови обусловлено не только уменьшением интенсивности экскреции натрия, но и изменением соотношения выделения в составе желчи натрия и воды, т. е. выделением меньшего количества воды по отношению к экскреции 1 мэкв натрия.

Наиболее убедительные данные получены нами при изучении зависимости скорости желчотока от концентрации натрия в среде в опытах на изолированной перфузируемой печени крыс. В этих опытах наиболее высокий уровень экскреции натрия с желчью и скорость желчотока наблюдались при концентрациях натрия в перфузате, равных 150,7—157,3 мэкв/л. При перфузии изолированной печени растворами с высокими концентрациями натрия (169,8 и 196,0 мэкв/л) экскреция натрия с желчью понижается с 78,3 мэкв/кг·мин при 157,3 мэкв/л натрия в перфузате соответственно до 67,1 и 27,6 мэкв/кг·мин или на 14,3 и 64,8 %. Скорость желчотока при этом уменьшается с 513,8 до 428,8 и 188,4 мкл/кг·мин или на 16,5 и 63,3 % (рис. 2).

Понижает интенсивность экскреции натрия с желчью и скорость желчотока перфузия изолированной печени крыс растворами с относительно низкими концентрациями натрия. Так, при перфузии печени растворами, концентрация натрия в которых составляет 112,5 и 140,3 мэкв/л, интенсивность экскреции натрия с желчью ниже, чем при перфузии раствором с концентрацией натрия равной 157,3 мэкв/л на 31,1 и 20,6 мэкв/кг·мин соответственно или на 39,7 и 26,3 %. Скорость желчотока перфузируемой печени крыс при этих условиях составляет соответственно 386,2 и 443,0 мкл/кг·мин, т. е. на 24,8 и 13,8 % ниже, чем при перфузии печени раствором с концентрацией натрия, равной 157,3 мэкв/л.

В этих опытах также прослеживается связь между концентрацией натрия в перфузате и величиной отношения скорости желчотока к интенсивности экскреции натрия с желчью. Так, при концентрации натрия в перфузате, равной 112,5 мэкв/л, экскреции с желчью 1 мэкв натрия, соответствует отделение 8,08 мл желчи, при 140,3 мэкв/л—7,68 мл, 150,7 мэкв/л—6,88 мл, при 157,3 мэкв/л—6,56 мл и при 169,8 мэкв/л—6,39 мл. Коэффициент регрессии этой зависимости равен $-0,032$ ($p <$

$<0,001$), т. е. близкий по величине коэффициенту регрессии, рассчитанному по данным опытов с инфузией хлористого натрия в воротную вену кроликов. С этим, естественно, связано то, что во всех сериях опытов более высокой концентрации натрия в крови или в перфузате соответствует и более высокая концентрация этого иона в желчи.

Приведенные результаты свидетельствуют о непрямой зависимости экскреции натрия с желчью и скорости желчетока от концентрации натрия в крови, что представляет интерес для выяснения механизмов, обуславливающих уровень желчеотделительной функции печени.

B. E. Esipenko, A. I. Vorobei, A. P. Kostromina,
V. I. Natsik, G. P. Rozhok, D. D. Sinelnik

ON THE ROLE OF SODIUM IN BILE FLOW MECHANISM

Summary

Indirect dependence of sodium excretion and bile flow rate on sodium concentration in blood or in perfusate was found out in various experiments with laboratory animals (rabbits, rats) under conditions of dry nutrition, water oversaturation, parenteral and intraportal loadings with sodium chloride and the rat isolated liver perfusion with sodium solutions of various concentrations. The highest excretion of sodium with bile and bile flow rate are observed at medium concentrations of sodium in blood (perfusate), the lowest one—both at a decrease and an increase of sodium metabolism. Despite the high correlation between sodium excretion with bile and the bile flow rate with the coefficient of about 1.0 the bile flow rate-to-sodium excretion with bile ratio decreases with an increase of sodium concentration in blood (perfusate). The data obtained are significant for elucidating mechanisms determining the bile secretion level.

Department of Water-Salt Metabolism,
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Есипенко Б. Е. О регуляции водной части секретов пищеварительных желез.— Тез. науч. конф. «Физиология и патология пищеварения», Одесса, 1967, с. 43.
2. Berthelot P., Erlinger S., Dhumeaux D. Mechanism of phenobarbital-induced hypercholerisis in the rat.— *Am. J. Physiol.*, 1970, 219, p. 809—813.
3. Erlinger S., Dhumeaux D., Benhamou J. P. Effect on bile formation of inhibitors of sodium transport.— *Nature (Lond.)*, 1969, 223, p. 1276—1277.
4. Erlinger S., Dhumeaux D., Berthelot P. et al. Effect of inhibitors of sodium transport on bile formation in the rabbit.— *Am. J. Physiol.*, 1970, 219, p. 416—422.
5. Erlinger S., Dumont M., Benhamou J. P. Effect de l'ouabain sur la secretion biliaire du lapin.— *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.*, 1969, 14, p. 1007—1009.
6. Morris T. Q. Choleretic responses to cyclic AMP and theophylline in the dog (abstr.).— *Gastroenterology*, 1972, 62, p. 187.
7. Orloff J., Handler J. S. The similarity of effect of vasopressin, adenosine 3',5'-phosphate (cyclic AMP) and theophylline on the toad bladder.— *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, p. 702—709.
8. Orloff J., Handler J. The role of adenosine 3',5'-phosphate in the action of anti-diuretic hormone.— *Am. J. Med.*, 1967, 42, p. 756—768.
9. Prandi D., Erlinger S., Glasinovic J. C. et al. Canalicular bile production in man (abstr.).— *Digestion*, 1973, N 8, p. 437.
10. Vanterenberne J., Gruistain R., Trupin N., Capon C., Delabre M. Correlation de debit biliaire — debit du sodium (foie de rat perfuse).— *C. r. Acad. Sci.*, 1972, D, 275, N 10, p. 1051—1053.
11. Wheeler H. O., Ross E. D., Bradley S. E. Canalicular bile production in dogs.— *Am. J. Physiol.*, 1968, 214, p. 866—874.

Отдел физиологии водно-солевого обмена
Института физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
20.IV 1979 г.