

14. Nikkila E. A., Pycalisto N. D. Regulation of adipose tissue lipase synthesis by intracellular free fatty acids.— *Life Sci.*, 1968, 7, N 23, p. 1303—1308.
15. Wind D. R., Robinson D. S. Clearing-factor lipase in adipose tissue.— *Biochem. J.*, 1968, 109, N 5, p. 841—849.

Киевский институт эндокринологии
и обмена веществ

Поступила в редакцию
19.01.82

УДК 612.014.461.8:612.35

М. С. Яременко, Т. М. Миштурак, П. В. Лахин

О МЕХАНИЗМЕ АКТИВАЦИИ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДОЙ «НАФТУСЯ»

Известно, что минеральная вода «Нафтуся» оказывает выраженное желчестимулирующее действие на организм при ее однократном и курсовом приеме.

Вопрос о механизме, с помощью которого реализуется эффект «Нафтуси», остается невыясненным. Существует мнение, что активные компоненты воды «Нафтуся» действуют непосредственно на внутренние органы, поступая в кровь вместе с водой из полости пищеварительного тракта [2]. Это предположение основано на результатах опытов, проведенных *in vitro*, в которых было установлено, что вода «Нафтуся», добавленная в среду инкубации изолированных органов [7, 9], тканей [3, 4, 6] и клеточных органелл [5], вызывает отчетливое изменение их функциональной активности.

Если таким же образом «Нафтуся» оказывает свое действие и в условиях целостного организма, то, очевидно, эффект воды должен наблюдаться и при ее внутривенном введении. Для проверки этого предположения было изучено влияние однократного и длительного внутривенного введения воды «Нафтуся» на интенсивность секреции желчи у крыс. Кроме того, изучали влияние однократной интрагастральной нагрузки животных минеральной водой на концентрацию в крови холеретически активных веществ.

Методика исследований

Опыты проводили на крысах линии Вистар, массой 250—300 г. Для сбора желчи крыс наркотизировали нембуталом (3 мг/100 г), вскрывали брюшную полость, надрезали общий желчный проток и вводили в него тонкий полиэтиленовый катетер в направлении к печени, фиксируя его лигатурой. После этого разрезали кожу и оголяли поверхностную вену бедра, в которую вводили минеральную воду или сыворотку крови крыс-доноров, которых предварительно интрагастрально нагружали «Нафтусей». Уровень холеретической активности сыворотки определяли по величине желчсекреторной реакции у крыс-реципиентов после введения им внутривенно 0,3 мл сыворотки из расчета на 100 г массы тела. Наркотизированным крысам-реципиентам минеральную воду и сыворотку крови вводили из расчета 0,15; 0,30 или 0,50 мл/100 г массы тела. Крыс-доноров нагружали водой интрагастрально в объеме 0,5; 1,0 или 1,5 % от массы тела. После этого животных декапитировали, собирали кровь, отделяли сыворотку. Кровь у крыс-доноров брали через 30 мин после интрагастрального введения им воды «Нафтуся» в объеме 1 % от массы тела. Крыс забивали через 10, 15, 30, 50 или 70 мин после нагрузки их минеральной водой. В отдельной серии экспериментов было изучено влияние на холерез внутривенной инфузии «Нафтуси» наркотизированным крысам в течение 30 мин со скоростью 35 мкл/мин на 100 г массы тела. Поскольку «Нафтуся» является резко гипотонической жидкостью, то перед ее внутривенным введением в воду вносили NaCl, создавая раствор, изотонический с сывороткой крови.

Результаты исследований

Как видно из данных, приведенных на рис. 1, однократное внутривенное введение наркотизированным крысам минеральной воды «Нафтуся» в объеме 0,15—0,50 мл/100 г не влияло сколько-нибудь на скорость секреции желчи. Бесперывная внутривенная инфузия жидкости в течение 30 мин также не вызывала изменения интенсивности холереза. Только через 60—90 мин после окончания вливания «Нафтуси» в отдельных опытах наблюдали незначительное повышение скорости желчетока (рис. 2).

Эти данные позволяют считать, что минеральная вода «Нафтуса» не действует на секреторные элементы печени непосредственно при введении жидкости в общий кровоток животного.

Вместе с тем интрагастральная нагрузка «Нафтусей» бодрствующих крыс обуславливает выход в кровь холеретически активных веществ. В этом легко убедиться, если сыворотку крови этих животных ввести внутривенно крысам-реципиентам. Холеретически активные вещества появляются в сыворотке крови, как правило, через 15—20 мин после введения крысам-донорам в желудок минеральной воды, затем их уровень достигает максимальных значений спустя 30 мин и сохраняется на таком уровне, по крайней мере, еще 30—40 мин (рис. 3).

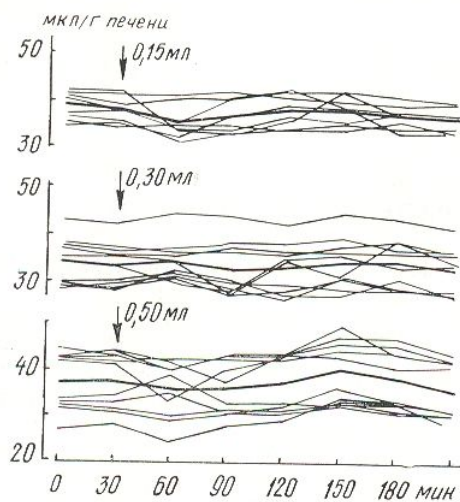


Рис. 1. Интенсивность желчеотделения у наркотизированных крыс до и после однократного внутривенного введения воды «Нафтуса».

По горизонтали — время в мин, по вертикали — скорость секции желчи, в мкл/г сырого веса ткани печени; стрелки — момент введения минеральной воды из расчета 0,15; 0,30 и 0,50 мл на 100 г массы тела животного.

На рис. 4 показана динамика холереза у крыс-реципиентов после однократного внутривенного введения сыворотки крови (0,3 мл/100 г), взятой у крыс-доноров через 30 мин после нагрузки их водой «Нафтуса» (1 % от массы тела). У всех испытуемых животных введение сыворотки вызывает усиление интенсивности процесса желчеобразования. Усиление холереза наблюдается в течение 90—120 мин, затем скорость желчеотока снижается до исходного уровня и даже несколько ниже. Одновременно с увеличением объемного желчеотока происходит и повышение секреции желчных кислот и холестерина (табл. 1).

Величина холеретической реакции зависит от количества сыворотки, введенной животному-реципиенту, а также от количества минеральной воды, влитой в желудок животному-донору. В табл. 2 приведены соответствующие данные. Их анализ показывает, что сыворотка в дозе 0,15 мл/100 г оказывает минимальное желчестимулирующее

Таблица 1
Желчсекреторная реакция у крыс реципиентов после однократного внутривенного введения сыворотки крови крыс-доноров, нагруженных водой «Нафтуса» в объеме 1 % от массы тела ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Исходный уровень	Время после введения сыворотки, мин		
		60	120	180
Количество желчи, мкл/ч на 1 г ткани печени	59,6 ± 3,2	61,4 ± 2,8	72,8 ± 1,9 ^c	60,1 ± 2,3
Концентрация желчных кислот, мг %	455,0 ± 9,4	497,1 ± 18,2	525,3 ± 8,1 ^d	448,0 ± 13,8
Количество желчных кислот, мг/ч · г	27,1 ± 1,4	30,5 ± 1,2	38,2 ± 1,7 ^d	26,9 ± 1,6
Концентрация холестерина, мг %	20,6 ± 0,8	21,4 ± 1,0	22,1 ± 1,8	22,0 ± 2,2
Количество холестерина, мг/ч · г	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,1 ^b	1,3 ± 0,2

Примечание. Сыворотку крысам-реципиентам вводили в дозе 0,3 мл/100 г массы тела.

действие на печень крысы-реципиента, введенной в желудок минеральной воды, стимулирует желчеотделение. В зависимости от степени активности сыворотки в объеме 0,5 мл

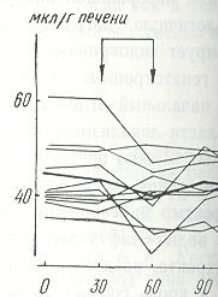


Рис. 2. Влияние внутривенного введения сыворотки крови крыс-доноров на интенсивность желчеотделения у крыс-реципиентов.

Стрелки указывают начало и конец введения сыворотки. По горизонтали — время, в мин, по вертикали — величина желчеотделения, в мкл/г сырого веса ткани печени.

Рис. 3. Уровень холеретически активных веществ в сыворотке крови крыс-реципиентов в различные интервалы времени после введения минеральной воды; по горизонтали — время, в мин, по вертикали — величина желчеотделения, в мкл/г сырого веса ткани печени.

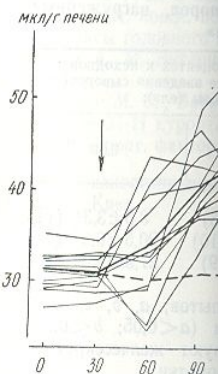


Рис. 4. Динамика желчеотделения у крыс-реципиентов после однократного введения им сыворотки крови крыс-доноров. Стрелка — момент введения сыворотки в дозе 0,3 мл/100 г, прерывистая линия — уровень желчеотделения до введения сыворотки, сплошные линии — динамика желчеотделения у отдельных крыс-реципиентов.

Рис. 5. Желчсекреторная реакция у крыс-реципиентов после внутривенного введения сыворотки крови, взятой у крыс-доноров, нагруженных минеральной водой «Нафтуса» (1 % от массы тела) или водопроводной водой (2 % от массы тела).

количества минеральной воды, введенной крысам-донорам, получавшим «Нафтуса», стимулирует секрецию желчи соответствующим образом.

Нагрузка крыс-доноров минеральной водой «Нафтуса» не воспроизводила этого эффекта.

В отдельной серии опытов было показано, что «Нафтуса», введенная в желудок крыс-реципиентов, стимулирует желчеотделение.

действие на печень крысы-реципиента, при этом эффект не зависит от объема «Нафтуса», введенной в желудок крысы-донору. Сыворотка в дозе 0,3 мл/100 г отчетливо стимулирует желчеотделение. Прирост холереза равен примерно 20 % от исходного уровня, вне зависимости от степени гидратации крыс-доноров минеральной водой. Реакция на сыворотку в объеме 0,5 мл/100 г находится в более выраженной зависимости от ко-

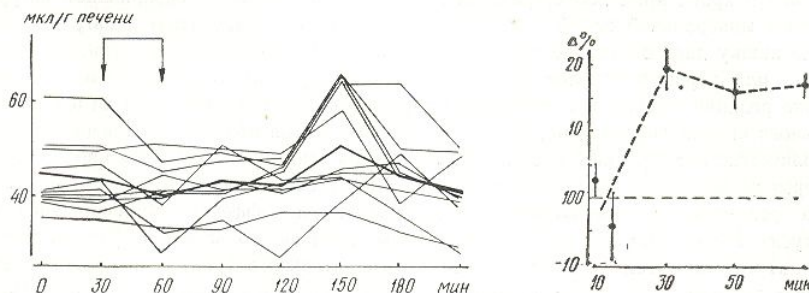


Рис. 2. Влияние внутривенной инфузии воды «Нафтуса» на интенсивность секреции желчи у наркотизированных крыс.

Стрелки указывают начало и конец введения минеральной воды. Остальные обозначения см. рис. 1.

Рис. 3. Уровень холеретической активности сыворотки крови у крыс-доноров через различные интервалы времени после интрагастральной нагрузки водой «Нафтуса».

По горизонтали — время, через которое у крыс-доноров брали кровь после нагрузки их минеральной водой; по вертикали — величина желчсекреторной реакции, в % к контролю, у крыс-реципиентов на введение сыворотки крови, взятой у крыс-доноров.

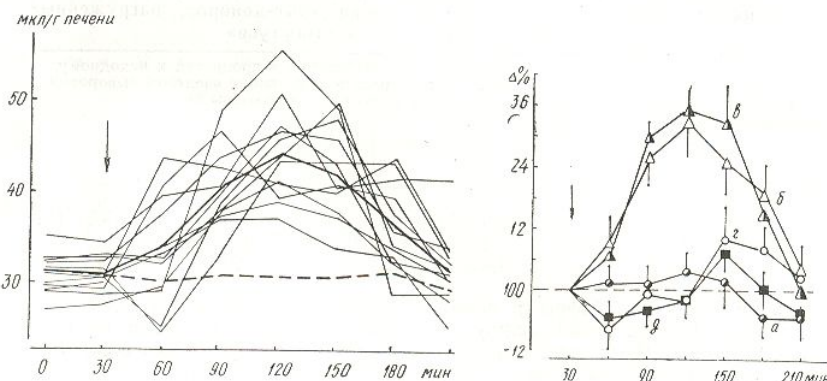


Рис. 4. Динамика желчеотделения у крыс-реципиентов после одноразового внутривенного введения им сыворотки крови крыс-доноров, получавших воду «Нафтуса».

Стрелка — момент введения крысам-реципиентам сыворотки крови крыс-доноров в дозе 0,3 мл/100 г, прерывистая линия — уровень желчеотделения в контрольных опытах (средние данные), сплошные линии — динамика желчсекреторной реакции у отдельных животных на введение активной сыворотки, сплошная жирная линия — средние данные.

Рис. 5. Желчсекреторная реакция у крыс-реципиентов на внутривенное введение сыворотки крови, взятой у крыс-доноров интактных (а), после интрагастральной нагрузки их натуральной водой «Нафтуса» (б), изотоническим NaCl раствором «Нафтуса» (в) или водопроводной водой (г) и после ректальной нагрузки животных «Нафтусей» (д).

личества минеральной воды, введенной животному-донору. Так, сыворотка крови крыс-доноров, получавших «Нафтусю» в объеме 0,5; 1,0 и 1,5 % веса тела, вызывала прирост секреции желчи соответственно на 8,5; 20,5 и 27,0 %.

Нагрузка крыс-доноров «Нафтусей», изотонической с кровью, также стимулировала поступление в кровь холеретически активных веществ, тогда как водопроводная вода не воспроизводила этого эффекта (рис. 5).

В отдельной серии опытов было также изучено влияние нагрузки крыс-доноров водой «Нафтуса» через прямую кишку. Результаты проведенных экспериментов показали, что «Нафтуса», введенная в организм таким путем, не вызывала появления в крови эндогенных веществ, стимулирующих желчеотделение (рис. 5).

Обсуждение результатов исследований

Представленные данные позволяют, прежде всего, сделать вывод о том, что минеральная вода «Нафтуса» не обладает прямым активирующим действием на желчсекреторные элементы ткани печени в условиях целостного организма. Вместе с тем появление в крови крыс холестерически активных веществ после пероральной нагрузки животных минеральной водой и отсутствие эффекта на аналогичную нагрузку через прямую кишку дает основание считать, что «Нафтуса» активирует эндокринные клетки желудка или верхних отделов кишечника, продуцирующих гепатотропные гормоны. Наличие реакции именно при введении минеральной воды в начальный отдел пищеварительного канала обусловлено, очевидно, тем, что в этой области локализовано основное количество эндокринных клеток [8]. Исходя из этих данных, можно предположить, что гормоны желудочно-кишечного тракта являются основным звеном, посредством которого реализуются многообразные физиологические эффекты минеральной воды «Нафтуса». Можно предположить, что активные компоненты воды «Нафтуса», вступая в контакт со слизистой верхних отделов пищеварительного тракта, раздражают определенные эндокринные клетки, которые отвечают секретцией в кровь соответствующих гормонов. Возможно, в воде содержатся какие-то вещества, являющиеся специфическими раздражителями для рецепторов эндокринных клеток. Как известно, в состав воды «Нафтуса» входят различные органические вещества, обладающие выраженной биологической активностью [1, 2, 3]. Поэтому не исключено, что именно эти вещества и раздражают клеточные рецепторы.

Таблица 2
Зависимость величины желчсекреторной реакции у крыс-реципиентов от количества введенной им сыворотки крови крыс-доноров, нагруженных разными объемами воды «Нафтуса»

Объем воды «Нафтуса», введенной крысе-донору, в % к массе тела	Прирост желчеотделения в процентах к исходному уровню у крыс-реципиентов после введения сыворотки в дозах (мл/100 г массы тела):		
	0,15	0,30	0,50
0,5	—2,9±5,6 (12)	7,4±2,6 ^a (6)	8,5±3,3 ^a (11)
1,0	4,4±4,7 (8)	20,1±7,5 ^d (10)	20,5±6,6 ^d (11)
1,5	4,6±5,4 (10)	20,7±8,9 ^d (9)	27,0±9,3 ^d (10)

Примечание. Цифры в скобках — количество опытов; ^a, ^b, ^c, ^d — достоверность различий между контролем и опытом ($a < 0,05$; $b < 0,02$; $c < 0,01$; $d < 0,001$); приведенные данные характеризуют желчсекреторную реакцию за 3 часа после введения животным сыворотки.

Анализ полученных данных дает основание считать, что в условиях целостного организма активные компоненты воды «Нафтуса» действуют только на эндокринные элементы пищеварительного тракта и не оказывают прямого влияния на внутренние органы, в частности печень, так как внутривенное вливание минеральной воды не изменяет интенсивности процесса образования желчи. Возможно, органические вещества, содержащиеся в «Нафтусе», не проникают через энтеральный барьер, подвергаясь окислению в кишечной стенке. Не исключено также, что указанные вещества поступают из полости кишечника в кровь, но затем инактивируются в ней и не достигают органов-мишеней.

В искусственной инкубационной среде, в которой отсутствуют форменные элементы крови, белки и другие крупномолекулярные соединения, активные компоненты воды «Нафтуса» не могут быть быстро инактивированы, поэтому они могут длительно действовать на изолированные органы и тканевые препараты и изменять их функциональную активность. Эффект «Нафтуса» в этих опытах может быть обусловлен также более высокой чувствительностью клеток изолированной ткани, по сравнению с интактной, к химическим агентам.

Таким образом, полученные данные и их анализ приводят нас к выводу о том, что реакции изолированных органов и тканей на минеральную воду «Нафтуса» позволяют

выявить в ней наличие получаемые в таких исследованиях реакции на тот же раз, стоящего исследования. Действие «Нафтуса» системы, тогда как в условиях непосредственно

1. Бабинец А. Е., Есипенко Б. Е. Изучения состава рас журн., 1980, 40, № 5.
2. Есипенко Б. Е. Физио думка, 1981. — 215 с.
3. Есипенко Б. Е., Кост ральных вод типа «Н факторы и вопросы са 1978, с. 44—46.
4. Есипенко Б. Е., Нацн гладких м'язів.— Фізіс
5. Жалило Л. И. Влияни активность процессов менение, 1975, вып. 9,
6. Костромина А. П. Влия и клетках печени.— Ф с. 55—57.
7. Куркудым Ф. Е. О нек Науч.-практ. конф., по «Рефлексы головного м
8. Уголев А. М. Энтерия 314 с.
9. Яременко М. С., Буту жины № 21-Н курорта Физ. и курорт. факторы

Институт физиологии им. АН УССР, Киев

УДК 615.36:616—002

А.

ВЛИЯНИЕ
ЭКСПЕРИМЕНТА

Ранее было установлено (ног рогатого скота) облад 3, 7, 8]. Однако механизм развития воспаления завис факторов. К последним отно простагландин, активирова тела. Эндогенные факторы ч воздействий. Высказано пре существенная роль принадл процесс связан с аутоиммун Мы изучали в экспери рации при воспроизведении