

- ционном слежении за движущейся целью // Там же.— 1984.— 16, № 6.— С. 737—745.
6. Мовчан Е. В., Бурикова Н. В. Влияние удаления слуховой коры на функционирование доплеровской эхолокационной системы подковоносых летучих мышей // Нейрофизиология.— 1982.— 14, № 1.— С. 43—50.
 7. Соколов Б. В., Липманова Е. Э., Эхолокационная оценка скорости движения подковоносими летучими мышами // Вестн. ЛГУ.— 1977, № 15.— С. 85—103.
 8. Соколова Н. Н. Роль слуховой области коры мозга летучих мышей в эхолокации: Автореф. дис. ... канд биол наук.— Л., 1974.— 18 с.
 9. Efron R. Temporal perception, aphasia and deja vu // Brain.— 1963.— 86.— P. 403—424.
 10. Kelly J. B., Whitfield I. C. Effects of auditory cortical lesions on discriminations of rising and falling frequency-modulated tones // J. Neurophysiol.— 1971.— 34, N 7.— P. 802—816.
 11. Lackner J. R., Teuber H. L. Alterations in auditory fusion thresholds after cerebral injury in man // Ibid.— 1973.— 11, N 3.— P. 403—415.
 12. Schnitzler H.-U. Die Ultraschall-Ortungslaute der Hufeisenfledermäuse (Chiroptera-Rhinolophidae) in verschiedenen Orientierungssituation // Vergl. Physiol.— 1968.— 57.— P. 376—408.
 13. Tallal P., Piercy M. Defects of non-verbal auditory perception in children with developmental aphasia // Nature (London).— 1973.— 241.— P. 468—469.

Науч.-исслед. ин-т физиологии им. А. А. Ухтомского
Ленинград. ун-та М-ва высш.
и сред. спец. образования СССР

Материал поступил
в редакцию 30.02.90

УДК 616.36:612.89:577.158—092.4

А. Х. Аширметов, М. Э. Краковский

Значение парасимпатического отдела нервной системы для регуляции активности микросомальной монооксигеназы в печени крыс

В настоящее время многие вопросы проблемы нервной регуляции метаболических процессов в организме остаются недостаточно разрешенными. Имеющиеся сведения в основном касаются роли соматических нервов в регуляции ферментов гликолиза и энергетического обмена в денервированных мышцах [3, 7], а также трофической роли симпатической нервной системы [5]. Регулирующему влиянию парасимпатических нервов посвящено небольшое число работ, касающихся в основном изменений активности ферментов энергетического обмена печени в отдельные сроки ваготомии [8]. Работ, посвященных анализу роли парасимпатической иннервации в поддержании активности ферментов микросомальной окислительной системы (МОС) гепатоцитов, ответственности за осуществление печенью ее детоксикационных потенциальных возможностей, в литературе нет.

Методика

Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар, исходная масса которых 200—240 г, содержащихся в виварии на обычном лабораторном рационе. С целью блокады или стимуляции вегетативной нервной системы использовали следующие приемы: введение животным атропин-сульфата, поддиафрагмальную двухстороннюю ваготомию, введение прозерина и ацетилхолина. Препараты вводили внутривенно: атропина — 10 мг/кг, прозерина — 0,03 мг/кг один раз в сутки, ацетилхолина — 0,1 мг/кг каждые 12 ч в течение 6 сут подряд. Поддиафрагмальную ваготомию осуществляли через разрез по белой линии живота. Операцию проводили под эфирным масочным наркозом. Контролем в этом случае служили ложнопериоперированные животные, а в опытах с введением препаратов — животные, которым вводили дистиллированную воду в объеме, соответствующем объему вводимых препаратов. Через 7 сут после начала эксперимента крыс декапитировали в холодной комнате. Печень извлекали, промывали

© А. Х. АШИРМЕТОВ, М. Э. КРАКОВСКИЙ, 1990.

холодной средой, состоящей из 0,15 моль NaCl в 0,05 моль/л трис-HCl буфере, pH которого 7,8. Микросомальную фракцию выделяли методом дифференциального центрифугирования на центрифуге VAC-601 при 105 000 g. В микросомах определяли содержание цитохромов P_{450} и b_5 [12], активность *n*-деметилазы амидопирин [11], гидроксилазы анилина и паранитрофенола [1, 9], НАДФ·Н-цитохром-с-редуктазы [11], содержание микросомального белка [10]. Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, парасимпатическая денервация печени сопровождается отчетливым снижением содержания в ней цитохромов P_{450} и b_5 , а также активности анилингидроксилазы и НАДФ·Н-цитохром-с-редуктазы на 45, 25, 28,5 и 21,8 % соответственно по сравнению с контролем. Введение животным атропина в течение 6 сут приводило к снижению в гепатоцитах содержания цитохрома P_{450} (на 50,5 %), активности анилингидроксилазы (на 31 %) и НАДФ·Н-цитохром-с-редуктазы (на 16,5 %) на фоне несущественных сдвигов активности *n*-нитрофенолгидроксилазы, амидопирин-*n*-деметилазы и некоторого возрастания содержания цитохрома b_5 . Иная направленность изменений активности микросомальных ферментов обнаружена при фармакологической стимуляции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

Показатели микросомальной окислительной системы печени у крыс при угнетении или стимуляции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

Показатель	Контроль	Ваготомия	Атропин	Ацетилхолин	Прозерин
Концентрация цитохрома в гемопро- теинах, нмоль/мг:					
P_{450}	0,55±0,06	0,31±0,03*	0,27±0,03*	0,41±0,09	0,48±0,05
b_5	0,20±0,04	0,15±0,01	0,32±0,07	0,15±0,02	0,19±0,05
Активность фермента, нмоль·мг ⁻¹ ·мин ⁻¹					
амидопириндемети- лазы	9,84±1,60	8,58±1,20	8,27±1,19	10,0±1,15	11,8±0,60
анилингидроксилазы	1,06±0,05	0,72±0,06*	0,69±0,10*	1,22±0,10	1,44±0,17*
<i>n</i> -нитрофенолгидро- ксилазы	0,59±0,045	0,49±0,10	0,55±0,10	0,77±0,10	0,86±0,07*
НАДФ·Н-цитохром- с-редуктазы	112,9±17,0	88,3±9,4	94,2±12,3	118,1±6,5	119,5±11,1

$P < 0,05$.

ацетилхолином и прозеринном. В этом случае наблюдалось повышение по сравнению с контрольной группой животных активности анилингидроксилазы и паранитрофенолгидроксилазы. Причем изменения были более выраженными при введении животным прозерина. Содержание цитохромов P_{450} и b_5 , активность *n*-деметилазы амидопирин и НАДФ·Н-цитохром-с-редуктазы при парасимпатической стимуляции существенно не изменялись. Следовательно, поддиафрагмальная ваготомия и в меньшей мере фармакологическая блокада *p-vagus* атропином приводят к угнетению активности ферментов МОС печени, тогда как стимуляция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, напротив, увеличивает их активность.

Обращает на себя внимание некоторое несоответствие меры и направленности изменений ферментной активности отдельных компонентов МОС, наблюдаемое при денервации печени и блокаде блуждающего нерва атропином, а также при введении ацетилхолина и прозерина. Если поддиафрагмальная ваготомия сопровождается выраженным односторонним угнетением активности практически всех исследованных ферментов, то атропинизация наиболее резко снижает лишь активность анилингидроксилазы и содержание цитохрома P_{450} , тогда как

активность остальных микросомальных ферментов изменяется весьма незначительно. Известно, что нервная регуляция (соматических и вегетативных функций) осуществляется двумя путями: первый путь включает действие на эффекторный орган медиаторов, выделяемых в симпатическую щель, а второй — электротонические влияния нервов, реализуемые через аксоплазматический ток [4]. В связи с этим менее выраженные изменения активности амидопирин-*n*-деметилазы и *n*-нитрофенолгидроксилазы, обнаруженные нами при введении животным атропина, вероятно, объясняются тем, что регулирующие парасимпатические влияния на ферменты МОС реализуются в основном через последний механизм. Кроме того, в связи с тем, что атропин блокирует только М-холинорецепторы, тогда как перерезка блуждающего нерва устраняет также влияние на N-холинорецепторы, не исключено, что в основе обнаруженных нами различий лежит неоднозначное влияние на ферменты МОС. Неодинаковая выраженность изменений активности ферментов МОС, наблюдаемых при фармакологической стимуляции парасимпатических нервов ацетилхолином и прозерином, обусловлена, вероятно, продолжительностью их действия. Ацетилхолин вследствие быстрого гидролиза в крови холинэстеразой вызывает возбуждение вегетативной нервной системы в меньшей по сравнению с прозерином мере, что и отражается на изменении активности МОС. В то же время, однонаправленность действия обоих препаратов позволяет заключить, что обнаруженные изменения активности ферментов МОС связаны именно со стимуляцией вегетативной нервной системы. Одним из возможных механизмов увеличения активности анилин- и паранитрофенолгидроксилаз на фоне незначительных изменений содержания цитохромов P_{450} и b_5 в этом случае является стимуляция синтеза определенных форм цитохрома P_{450} , которая может реализоваться через вторичные мессенжеры, в частности, цАМФ, играющую существенную роль в регуляции ферментативной активности в организме млекопитающих [2].

Существует точка зрения о том, что замечательной особенностью нервной регуляции процессов метаболизма в органах человека и животных является способность изменять активность ключевых ферментов, ответственных за течение всего цикла биохимических процессов в целом [6].

Поскольку цитохром P_{450} как ключевой фермент МОС печени был представлен группой гемопротеинов, имеющих различную молекулярную массу, индуцибельность и субстратную специфичность, полученные нами результаты свидетельствуют об изменении активности различных ферментов МОС под действием денервации, фармакологической блокады или стимуляции вегетативных нервов и расширяют представления о характере нервной регуляции различных ферментов.

Таким образом, блокада или стимуляция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у крыс сопровождается разнонаправленными изменениями активности ферментов МОС печени, что свидетельствует о наличии нервного контроля над этими процессами. В наибольшей мере нервной регуляцией охвачены ключевые ферменты микросомальной монооксигеназы, а именно цитохром P_{450} . Полученные результаты открывают перспективу для поиска путей воздействия на основные звенья метаболизма через изменения функций вегетативных нервов.

А. Kh. Ashirmetov, М. Е. Krakovsky

SIGNIFICANCE OF THE PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM FOR REGULATION OF THE MICROSOMAL MONOOXYGENASE ACTIVITY IN THE RAT LIVER

The effect of vegetative nervous system activation or depression (subdiaphragmal vagotomy, atropine, proserine and acetylcholine treatments) on the hepatic microsomal enzymes activities has been studied on Wistar male rats. It is found, that hepatic denervati-

on and atropine treatment decreased cytochrome P₄₅₀ content and aniline hydroxylase activity. Prozerine and acetylcholine induced an opposite effect.

It is considered that these different changes in the microsomal enzyme activities with variations in the vegetative nervous system state have proved the nervous control of these processes.

Central Research Laboratory of Medical Institute,
Ministry of Public Health of the Uzbek SSR, Tashkent

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арчаков А. И., Карузина И. Н., Тверитинов В. Н., Кокарева И. С. Гидроксильрование производных анилина и аминокантипирина (1-фенил-2,3-диметиламинопиразолон-5) в эндоплазматическом ретикулуме печени // Биохимия. — 1975. — 40, № 1. — С. 32—39.
2. Васильев В. Ю., Гуляев Н. Н., Северин Е. С. Циклический аденозин-монофосфат — биологическая роль и механизм действия // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Менделеева. — 1975. — 20, № 3. — С. 306—322.
3. Говырин В. А. Трофическая функция симпатических нервов сердца и скелетных мышц. — Л.: Наука, 1967. — 100 с.
4. Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. — М.: Медицина, 1985. — 224 с.
5. Зайко Н. Н. Развитие учения о нервной трофике // Патол. физиология. — 1978. — № 2. — С. 3—11.
6. Ильин В. С. Эволюционный аспект изучения биохимических основ нервной трофики // Журн. эволюц. биохимии. — 1970. — VI, № 2. — С. 148—161.
7. Ильин В. С., Емельянец А. М., Комаров Г. П. и др. Биохимические основы нервной трофики и ее нарушения в скелетной мышце // Там же. — 1972. — VIII, № 3. — С. 240—251.
8. Парфенова Н. С. Влияние двусторонней поддиафрагмальной ваготомии на активность некоторых ферментов энергетического обмена в печени // Бюл. эксперим. биологии. — 1976. — № 7. — С. 814—815.
9. Koop D. R. Hydroxylation of p-nitrophenol by rabbit ethanolinducible cytochrome P₄₅₀ isozyme 3a // Mol. Pharmacol. — 1986. — 29. — P. 399—404.
10. Lowry O. H., Rosenbrough N. I., Farr A. L., Rondall R. I. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — 193, N 1. — P. 265—275.
11. Masel P. Experiments illustrating drug metabolism in vitro // Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1971. — P. 546—590.
12. Omura T., Sato R. The carbon-monoxide binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature // J. Biol. Chem. — 1964. — 219, N 7. — P. 2370—2378.

Центр. науч. лаборатория Ташкент. мед. ин-та
М-ва здравоохранения УзССР

Материал поступил
в редакцию 20.02.90

УДК 612.35+577.175.53

А. И. Масюк, Е. Н. Долгова

Возможный механизм регуляции желчеотделительной функции печени гидрокортизоном

Наряду с основными метаболическими эффектами глюкокортикоидов в печени — активацией различных ферментных систем, усилением глюконеогенеза, синтеза РНК и белков, наблюдается выраженное влияние гормонов на желчеотделительную функцию [4, 5, 11]. В клетках печени, в отличие от других органов и тканей, глюкокортикоиды, как правило, оказывают стимулирующее влияние на многие процессы [3, 7]. Не является исключением и секреция желчи. По данным ряда авторов [4, 5, 11], введение глюкокортикоидов вызывает у животных усиление желчеотделения, сопровождающееся изменением качественного состава желчи. Механизмы регуляции желчеотделительной функции печени глюкокортикоидами не известны.

© А. И. МАСЮК, Е. Н. ДОЛГОВА, 1990.