

Э. Е. МХЕЯН, Л. Е. АВЕТИСЯН

О РОЛИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ
КРЫС В ПРОЦЕССЕ АДАПТИВНОГО ИНДУЦИРОВАНИЯ
ТРИПТОФАНПИРРОЛАЗНОЙ АКТИВНОСТИ
(К.Ф. 1.11.1.4. L-ТРИПТОФАН : H_2O_2 ОКСИДОРЕДУКТАЗА)

В настоящее время установлено, что в механизме адаптивного повышения активности печеночной триптофанпирролазы, кроме различных гормонов, определенную роль играют также симпатические и парасимпатические отделы гипоталамуса. Работы Такаси и Шимазу [8] показали, что у адреналэктомированных животных электрическая стимуляция соответствующих отделов гипоталамуса также приводит к индукции фермента. При изучении роли вегетативной иннервации печени в процессе субстратной индукции активности ферментов нами было показано, что вагосимпатическая денервация печени путем удаления солнечного сплетения приводит к длительному угнетению триптофанпирролазной активности и субстратной индукции аргиназной активности [1, 2]. Процесс угнетения субстратной индукции триптофанпирролазной активности при денервации печени представляет особый интерес, так как, по имеющимся в литературе данным, введение триптофана приводит к повышению триптофанпирролазной активности не только у интактных, но и у адреналэктомированных животных [5]. Кроме того, установлено, что субстратная индукция триптофанпирролазы может происходить не только *in vivo*, но и *in vitro* при добавлении к инкубационной среде триптофана [2, 4, 7]. По мнению Фейгельсона и Григарда, триптофан стимулирует образование связи между апоферментом и коферментом, в результате чего апофермент полностью насыщается железопорфирином, являющимся протетической группой фермента [6].

Резкое угнетение субстратной индукции, наблюдающееся в наших исследованиях после удаления солнечного сплетения, по-видимому, обуславливается более глубокими нарушениями, затрагивающими механизмы синтеза специфического белка или протетической группы фермента. Удаление солнечного сплетения фактически приводит к одновременной парасимпатической и симпатической денервации печени. Поэтому представляет определенный интерес изучение роли изолированного действия двух отделов вегетативной нервной системы и регуляции гормональной и субстратной индукции триптофанпирролазной активности, что является целью данной работы.

Методы и результаты исследования. Опыты ставились на белых крысах обоего пола весом 150—200 г. Вагосимпатическая иннервация пече-

ни производилась путем удаления солнечного сплетения [2], парасимпатическая денервация печени—путем двухсторонней перерезки ветви блуждающего нерва на уровне диафрагмы под общим эфирным наркозом. У контрольных групп животных проводили ложную операцию без перерезки нервов. За 3 часа до декапитации внутрибрюшинно вводили DL-триптофан (10 мг на 100 г живого веса), гидрокортизон—внутримышечно (5 мг на 100 г живого веса). Адренокортикотропный гормон (АКТГ) вводили внутримышечно из расчета 0,2 ед. на 100 г живого веса за 9 час. до декапитации животных. Контрольным животным вводили такой же объем физиологического раствора.

Определение активности триптофанпирролазы проводили по методу Нокса [6]. Активность фермента определяли через 1,7 и 20 суток после денервации или ложной операции, и выражали в микромолях кинуренина на 1 г свежей ткани при часовой инкубации.

В первой серии опытов изучали изменение активности и субстратной индукции триптофанпирролазы после парасимпатической денервации (табл. 1).

Таблица 1

Изменение активности триптофанпирролазы в печени белых крыс в различные дни после двухсторонней ваготомии (в мкмоль кинуренина на 1 г сырого веса за 1 час)*

	Норма		Контрольная группа						Денервированная группа					
			после операции						через сутки					
			1		7		20		1		7		20	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
	1,65	4,46	0,88	1,03	1,21	3	2,00	4,21	1,77	4,91	7,23	9,27	2,5	4,34
	2,65	5,60	0,85	1,09	1,22	2,19	2,20	4,41	1,77	3,80	8,00	11,88	3,61	3,80
	3,61	2,28	0,81	0,85	1,19	1,50	1,27	4,38	1,92	4,82	8,18	10,77	4,05	10,01
	2,40	8,26	0,92	1,12	2,61	1,81	2,35	4,21	1,93	4,82	5,86	8,23	4,19	5,07
	2,10	6,44	0,74	0,86	1,89	1,86	2,70	5,65	1,94	5,00	6,11	9,75	3,07	5,53
	2,32	5,05	—	—	2,50	2,73	2,66	5,35	2,16	4,00	3,21	4,65	2,40	3,61
	2,42	6,37	—	—	1,81	1,81	—	—	1,34	4,00	6,82	7,94	2,40	3,15
	2,67	7,50	—	—	—	—	—	—	1,34	—	4,69	6,82	—	—
	3,15	5,19	—	—	—	—	—	—	1,41	—	5,08	6,19	—	—
	2,65	5,23	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
М±	2,56	5,64	1,73	2,24	0,84	0,99	2,19	4,70	1,73	4,48	6,13	8,4	3,17	5,16
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
m	0,17	0,52	0,23	0,29	0,09	0,06	0,24	0,3	0,31	0,2	0,59	0,76	0,3	0,9

* а — активность фермента без нагрузки триптофана;

б — активность фермента после введения триптофана.

Как видно из табл. 1, через сутки у контрольных и денервированных животных триптофанпирролазная активность заметно угнетается, что, как показали предыдущие исследования, является результатом оперативного вмешательства на брюшной полости независимо от денервации. Однако в процессе субстратной индукции фермента отмечаются другие

закономерности. У контрольной группы животных введение триптофана через сутки после ложной операции вызывает только незначительное повышение активности фермента, между тем как после ваготомии активность фермента повышается больше чем в два раза. Иначе говоря, степень субстратной индукции через сутки после ваготомии по сравнению с нормой не изменяется (после введения триптофана активность фермента повышается в 2,1 раза у нормальных животных, 2,5 раза—у денервированных).

Таким образом, при наличии симпатической иннервации печени на фоне подавленной активности фермента, возникающей в результате операционной травмы, субстратная индукция фермента печени сохраняется. На седьмой день после операции у контрольной группы животных активность и субстратная индукция фермента повышаются, но не доходят до уровня нормальных величин. Однако у денервированных животных в это же время, как видно из табл. 1, триптофанпирролазная активность печени по сравнению с нормой повышается в 2,3 раза, а введение триптофана приводит к повышению активности фермента еще на 35%. На 20-ые сутки после денервации активность фермента понижается, а степень субстратной индукции восстанавливается до нормальных величин.

Когда на 7-ые сутки после ваготомии имеет место абсолютное превалирование симпатической нервной системы печени, происходит более выраженное повышение ферментной активности, чем это имело место у нормальных животных при субстратной индукции в наших исследованиях. Это говорит о том, что в механизме субстратной индукции триптофанпирролазной активности печени важную роль играет симпатическая нервная система. Парасимпатическая иннервация печени, по-видимому, играет противоположную роль: вероятно, при ложной операции происходит сильное раздражение парасимпатической нервной системы, от чего триптофанпирролазная активность печени резко подавляется.

Это явление напоминает рефлекс Гольца, но уже на обменные процессы в печени с более длительной продолжительностью. Для выяснения роли симпатической иннервации печени в механизме гормональной индукции фермента мы изучали также действие гидрокортизона и АКТИГ на триптофанпирролазную активность печени после удаления солнечного сплетения. Результаты приведены в табл. 2 и 3.

Введение гидрокортизона у контрольных животных через сутки после ложной операции стимулирует активность фермента, но не доводит до нормального уровня, между тем как у денервированных животных введение его повышает активность фермента до нормальных величин (табл. 2). Не исключено, что после удаления солнечного сплетения в первые дни имеет место некоторое возбуждение постганглионарных волокон, что способствует действию гормона через сутки после денервации. Этим можно объяснить факт полного восстановления индукции фермента гидрокортизоном на 7 день после ложной операции, между тем, как у денервированных животных это не наблюдается. Это указывает на то, что в реализации действия кортикостероидов, в частности, гидрокорти-

Таблица 2

Влияние гидрокортизона на активность триптофанпирролазы в печени белых крыс после удаления солнечного сплетения (в мкмольх кинуренина на 1 г сырого веса за 1 час)*

Норма			Контрольная группа				Денервированная группа			
			после операции через сутки							
			1		7		1		7	
			а	б	а	б	а	б	а	б
M ± m	2,67	5,19	0,88	1,69	1,21	5,50	1,79	3,15	1,76	3,63
	3,15	4,15	0,85	1,81	1,22	5,83	1,12	2,04	0,59	3,64
	3,61	3,47	0,81	1,94	1,19	4,60	1,63	2,85	1,38	2,90
	2,65	4,28	0,92	1,83	1,50	5,57	1,23	2,60	0,69	2,72
	2,42	3,81	0,74	1,92	2,61	4,89	1,50	2,04	1,00	3,54
	2,41	5,34	1,62	1,92	1,89	3,64	1,50	2,04	0,89	2,79
	2,65	4,25	1,57	—	2,50	6,12	1,35	2,84	—	3,92
	3,32	—	1,02	—	—	—	1,23	2,25	—	3,42
	2,67	4,82	—	—	—	—	—	—	—	—
	2,84	4,41	1,05	1,85	1,73	5,16	1,42	2,47	1,05	3,32
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	m	0,14	0,2	0,12	0,04	0,26	0,32	0,08	0,14	0,18

* а — активность фермента без гидрокортизона;

б — активность фермента после введения гидрокортизона.

Таблица 3

Влияние АКТГ на активность триптофанпирролазы печени белых крыс после удаления солнечного сплетения (в мкмольх кинуренина на 1 г сырого веса за 1 час)*

	Норма		Контрольная группа				Денервированная группа			
			после операции через сутки							
			1		7		1		7	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
M± m	2,67	4,86	0,88	3,35	1,21	4,67	1,12	2,73	1,76	3,28
	3,15	5,23	0,85	3,48	1,22	4,27	1,63	2,98	0,53	3,64
	3,61	6,30	0,81	3,29	1,19	4,46	1,50	2,54	1,38	2,78
	2,65	7,00	0,82	4,90	1,50	5,57	1,35	2,05	0,69	2,90
	2,42	6,50	0,74	5,26	2,61	4,00	1,23	2,82	1,00	3,64
	2,41	7,26	1,62	3,61	1,89	4,35	1,60	4,36	0,89	2,12
	2,65	8,09	1,51	5,67	2,50	5,21	1,10	3,55	—	2,79
	3,32	—	1,02	—	—	4,22	—	—	—	—
	2,67	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2,84	6,46	1,04	4,22	1,75	4,59	1,36	3,00	1,05	3,02
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,14	0,43	0,12	0,38	0,23	0,19	0,26	0,28	0,18	0,2

* а — активность фермента без АКТГ;

б — активность фермента после введения АКТГ.

зона на индуктивное повышение триптофанпирролазной активности определенное значение имеет вегетативная иннервация печени, в частности симпатическая нервная система. В названном аспекте представляет интерес изучение индукции фермента при эндогенном повышении кортикостеронов. Поэтому в следующей серии опытов мы изучали изменение активности триптофанпирролазы под действием АКТГ.

По литературным данным, АКТГ индуцирует триптофанпирролазную активность печени аналогично кортизону и гидрокортизону. По нашим данным, АКТГ вызывает более выраженное повышение активности фермента по сравнению с гидрокортизоном (введение гидрокортизона повышает активность фермента в 1,7 раза, а АКТГ—2,5 раза). Можно допустить, что разница в эффекте этих гормонов носит чисто количественный характер и зависит от количества введенных препаратов.

Однако у контрольных животных четко наблюдается разница в характере действия этих гормонов.

Как подчеркивалось, через сутки после ложной операции имеет место резкое угнетение триптофанпирролазной активности печени.

После предварительного введения АКТГ, как видно из табл. 3, угнетение ферментной активности не только наблюдается, но даже имеет место выраженная индукция триптофанпирролазной активности (по сравнению с нормой активность повышается в 1,6 раза, т. е. почти в такой степени, как под действием гидрокортизона в норме).

Предотвращение тормозного эффекта ложной операции (механическое раздражение органов брюшной полости) на функцию печени под действием АКТГ, по нашим данным, трудно объяснить. Является ли это результатом прямого действия АКТГ или это специфическое действие одного из кортикостероидов—покажут дальнейшие исследования. Исходя из наших наблюдений, для сохранения функции печени можно рекомендовать предварительно до оперативного вмешательства на брюшной полости вводить АКТГ.

У денервированных животных через одни и семь суток после операции введение АКТГ также повышается активность печеночной триптофанпирролазы по сравнению с исходной активностью, однако по сравнению с нормой индукция фермента выражена слабее (более чем в два раза). Интересно, что степень индукции активности триптофанпирролазы под действием гидрокортизона и АКТГ у денервированных животных почти одинакова (табл. 2, 3), что также подтверждает роль вегетативной иннервации печени в механизме действия этих гормонов на адаптивное повышение активности фермента. После денервации печени субстратная и гормональная индукции фермента до некоторой степени сохраняются. По всей вероятности, при удалении солнечного сплетения полная денервация печени не обеспечивается, так как сохраняются интрамуральные ганглии, которые могут в некоторой степени компенсировать недостаток.

Է. Ե. ՄԵՆՅԱՆ, Լ. Ե. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՏՐԻՊՏՈՑԱՆՊԻՐՈՒԱԶԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ (Լ-ՏՐԻՊՏՈՑԱՆ: H_2O_2
ՕՔՍԻԴՈՒՆԴՈՒԿՏԱԶԱ) ԱԴԱՊՏԱՑԻՈՆ ԻՆԴՈՒԿՑԻԱՅԻ ՊՐՈՑԵՍՈՒՄ ՍՊԻՏԱԿ
ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՅԱՐԴԻ ՎԵԳԵՏԱՏԻՎ ՆԵՐՎԱՎՈՐՄԱՆ ԴԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Թափառող ներվի որովայնային հատվածի երկկողմանի հատումից 7 օր
անց տրիպտոֆանպիրրոլազային ակտիվությունը լյարդում նկատելի բարձրա-
նում է, միաժամանակ բարձրանում է նաև ֆերմենտի ակտիվությունը տրիպ-
տոֆանի ներորովայնային ներարկումից հետո:

Նկատի ունենալով, որ ուսումնասիրվող ֆերմենտի ակտիվությունն ըն-
կրճված է արևային հանգույցը հեռացնելուց հետո, հնարավոր է ենթադրել, որ
ֆերմենտի ակտիվության ադապտացիոն բարձրացումը պայմանավորված է
սիմպաթիկ ներվային սիստեմի գործունեությամբ: Այս ենթադրությունը հաս-
տատվում է հոդվածում շարադրված այն տվյալներով, որ արևային հանգույցի
հեռացումից հետո նկատելի կերպով ընկճվում է նաև տրիպտոֆանպիրրոլազա-
յին ակտիվության բարձրացումը հիդրոկորտիզոնի և ադրենոկորտիկոտրոպ
հորմոնի (ԱԿՏՀ) ազդեցության տակ:

Կեղծ վիրահատության ենթարկված կենդանիների մոտ (փորձնական
որովայնահատում առանց ներվաղրկման), որոնք ուսումնասիրվել են որպես
ստուգիչ խումբ, նույնպես նկատվել է տրիպտոֆանպիրրոլազային ակտիվու-
թյան ընկճում, հատկապես որովայնահատումից մեկ օր հետո: Ֆերմենտի ակ-
տիվության վրա որովայնահատման արգելակող ազդեցությունը կանխվում է
վիրահատումից 3 ժամ առաջ ԱԿՏՀ-ի միջմկանային միանվագ ներարկումով
100 գ կենդանի կշռին 0,3 միավորի հաշվով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аветисян Л. Е. Арохчапаутюн, 4, 10, 1968.
2. Ефимочкина Е. Ф. Биохимия, 19, 68, 1964.
3. Мхеян Э. Е., Аветисян Л. Е. Сб. научн. тр. Арм. гос. заочного педагогического
института, часть II, 6, 1967.
4. Civen M., Knox L. E. Feder. Proc., 16—165, 1957.
5. Knox W. E. Brit J. Exper. Patt., 32, 462, 1957.
6. Knox W. C. Methods in Enzymology. Acad. Press, 1c; New York, 242, 1955.
7. Price J. B., Dietrich Si. S. Feder. Proc. 15, 330, 1956.
8. Tokashi Sh. J. Biochem; 55, 163, 1964.