

Проф. Г. А. ПЕТРОВСКИЙ и Д. С. ПАВЛЕНКО

О влиянии лекарственных веществ на желчную секрецию

Из кафедры фармакологии (зав. проф. Г. А. Петровский) Днепропетровского государственного фармацевтического института

Изучение желчной секреции начато было почти 100 лет тому назад, когда Швани впервые стал применять наложение фистулы желчного пузыря (1841).

За этот период времени накопился огромный экспериментальный материал. Бенне, Рериг, Прево и Бине, Ниссен, Рутефорд, Левашев и др. экспериментировали в прошлом веке. Более поздние работы принадлежат: Бругш и Горстерс, Мейснер, Шаффлер, Виноградову, Петровой и другим.

Изучение факторов, влияющих на секрецию желчи, имеет важное значение, особенно в связи с вопросом об образовании камней. В этом отношении в последние годы все более и более выдвигается вопрос о роли отдельных химических частей желчи, об условиях их растворимости и образования осадков.

Если авторы 70—90-х годов интересовались преимущественно общим количеством выделяемой желчи или сухим остатком, то последующие исследователи все более и более интересуются взаимоотношением между отдельными составными частями желчи, а также и ролью инфекции.

Терапевтическое влияние возможно в двух направлениях: 1) анти-септическое действие и 2) влияние на химический состав желчи.

Обеззараживающее действие на желчные пути не представляет собой чего-либо специфического, направленного только на печень.

Более важным для изучения следует признать вопрос о возможности изменить состав желчи и тем самым попытаться воспрепятствовать дальнейшему образованию камней. Несомненно, ни одно из известных нам средств, не может растворить уже имеющиеся камни.

Прежде всего следует считать целесообразным разжижение желчи при целом ряде патологических процессов (камнеобразование, плейохромия). По литературным данным таким действием обладают HCl, жиры, мясные навары, уротропин, салицилаты, отчасти — некоторые минеральные воды. Что же касается холестерина, то экспериментальные данные указывают, что количество холестерина в желчи зависит от многочисленных условий, а потому нужно учитывать и содержание его в крови, и функцию ряда внутренних органов, в частности печени.

Новейшие работы Кути показывают, что для выпадения холестерина из нормальной желчи, т. е. при естественных условиях, нужна огромная концентрация, а именно — увеличение ее в тысячи раз сравнительно с нормой, чего никогда не происходит. Таким образом даже более или менее значительное увеличение количества холестерина

в крови и желчи вряд ли само по себе может иметь решающее значение в процессе образования конкрементов.

Отсюда, более важным следует считать проблему изучения растворимости холестерина в желчи, под влиянием тех или иных факторов. Как известно, нерастворимый в воде холестерин может образовать растворы лишь при наличии холатов. Постепенное понижение концентрации холатов (их всасывание, аутолиз) может поэтому вести к выпадению холестерина (Шаде).

Если при помощи тех или иных мероприятий возможно будет увеличивать холаты в желчи—это может иметь значение как фактор, поддерживающий растворимость холестерина. Попытка косвенно повлиять на холестерин в желчи при помощи холатов заслуживает следовательно внимания.

При различных патологических процессах, происходящих в желчных путях, количество холатов может резко падать.

Согласно работам Розенталя и Лихта, уже одна перевязка пузырного протока вызывает заметное уменьшение количества холатов в желчном пузыре (на 2-е сутки—до 12%, на 10-е сутки до 87%). Этот процесс уменьшения холатов еще более выражен при искусственном воспалении. Уменьшение количества холатов эти авторы объясняют не их расщеплением, а повышенной всасываемостью желчного пузыря. Отсюда понятно то внимание, которое за последние годы уделяется вопросу о количественном соотношении между холестерином и холатами, т. е. холестерин-холатному коэффициенту.

Первые работы в этом направлении принадлежат Ньюмену (из института Ашоффа). Исследуя абсолютное количество холатов и холестерина в пузырной желчи трупов, Ньюмен обнаружил довольно большие их колебания. Но почти во всех случаях, без наличия холестериновых камней, взаимоотношения между холестерином и холатами были в определенной пропорции: количество холатов превосходило количество холестерина в 13—20 раз. При наличии выпавшего холестерина это соотношение резко менялось в сторону значительного уменьшения количества холатов.

Эндрювс, исследовавший состав желчи на клиническом материале (во время операции), целиком подтверждает данные Ньюмена и Розенталя. По Эндрювсу, в норме холестерин-холатный коэффициент составляет цифру около 20, при камнях около 13, при воспалениях лишь 3—5.

Изучением холестерин-холатного коэффициента занимались очень немногие авторы (Ньюмен, Эндрювс, Досталь, Лейтес, Гольдберг). Последними тремя изучалось влияние гормонов и вегетативных ядов. Действие желчегонных почти никем не описано. Да и противоречивость прежних исследований часто зависела от различной методики исследований, что лишает возможности сравнить полученные результаты.

Эти обстоятельства побудили нас изучить изменения в составе желчи и в частности холестерин-холатный коэффициент под влиянием различных лекарственных средств.

МЕТОДИКА. Опыты производились на собаках с фистулой желчного пузыря и перевязанным общим желчным протоком. В отличие от предыдущих авторов, мы каждый препарат исследовали на фоне желчи, т. е. в более физиологических условиях.

Серией предварительных опытов (6—8) мы определили, как влияет вводимая в желудок желчь (50—100 см³ 4—10% раствора) на желчную секрецию.

Эти данные для каждого подопытного животного и служили нам критерием для дальнейших наблюдений.

Опыт проводился натощак. Животные были на постоянной диете (молоко и хлеб). Дача пищи производилась за 16—18 часов до опыта.

В течение двух часов собиралась желчь, служившая контролем. Через два часа вводилось испытуемое вещество вместе с раствором желчи. Через 30 мин. начиналось дальнейшее собирание желчи в течение двух часов.

Мы определяли следующие составные части желчи: общее количество, удельный вес, билирубин (Г. Ван-ден-Берг), холестерин (Аутенрит), желчные кислоты (Шире и Куни).

Изучению подвергались: 1) уротропин, 2) атофан, 3) группа слабительных: алоэ, ревеня, подофиллин, 4) группа эфирных масел (*ol. menthae*, *ol. anisi*, *ol. thymi*, *ol. carvi*, также Дюрандова смесь) и 5) Эссентуки № 17.

1. Атофан. В наших опытах мы применяли атофан (завода им. Семашко) в количестве 0,5 г на прием.

В течение последующих двух часов наблюдения мы могли заметить, прежде всего, увеличение количества желчи. У собаки „Пальма“ увеличение доходило до 50%. Одновременно с этим несколько увеличился и удельный вес. Количество билирубина и холестерина заметно не менялось. Более заметные изменения мы наблюдали со стороны желчных кислот.

Так, у „Рябчика“ увеличение холатов достигало 190 мг%, против 100 мг% при одной желчи.

У „Пальмы“ эти цифры были еще более заметными, доходя до 340 мг%, против 72 мг% при одной желчи.

Таким образом под влиянием атофана мы наблюдали: увеличение общего количества желчи с некоторым нарастанием удельного веса, а также увеличение количества желчных кислот. Количества билирубина и холестерина заметно не менялись.

II. Уротропин. Влияние уротропина на секрецию желчи впервые изучено Петровой (лаборатория И. П. Павлова, 1910). Согласно ее наблюдениям, произведенным на фистульных собаках, при уротропине (1,0—4,0 г) наблюдается ясное увеличение секреции желчи, со значительным ее разжижением. Работы Эйхлера подтвердили данные Петровой относительно разжижающего и бактерицидного действия уротропина на желчь.

Для изучения влияния уротропина на состав желчи мы произвели 10 наблюдений над собаками „Рябчик“ и „Тобик“. Уротропин в количестве 1—1,2 г вводился через фистулу желудка. Общее количество желчи немного увеличилось (до 20%). Количество холестерина и билирубина заметно не изменялось. Количество желчных кислот поднималось до 400 мг% после уротропина.

Это последнее и давало нарастание холестерин-холатного коэффициента (с 1:99 до 1:112 в пользу холатов у „Тобика“).

Обращают на себя внимание последующие изменения, отмеченные нами за период наблюдений (с 16 до 23/III 1937 г.). Количество получаемой натощак желчи у „Рябчика“ постепенно нарастало (с 11,9 до 19,4). При этом удельный вес несколько снижался, не поднимаясь под влиянием вводимой желчи.

Таким образом кроме установленного ранее антисептического действия, уротропин может изменять и химический состав желчи и холатов, в то же время несколько разжижая самую желчь.

III. Группа слабительных средств. Наши предыдущие работы выяснили, что карлсбадская соль заметного влияния на количество холестерина и желчных кислот не оказывает (Г. Петровский).

В настоящей работе мы интересовались группой слабительных ароматического ряда. Мы выбрали как производные антрацена (ревень, алоэ), так и подофиллин, состав которого не вполне известен.

Первые аналогичные исследования были произведены Бенне и Реригом. Последний установил желчегонное действие препаратов алоэ и ревеня. По Рутефорду, Виналю и Лууду все эти препараты заметно повышают секрецию желчи, особенно алоэ (до 350%); это увеличение секреции желчи еще более проявляется при приеме вместе с алоэ и ревенем желчи. Опыты Пашкиса не подтверждают этих данных. По Виноградову подофиллин увеличивает секрецию желчи на 27—38%.

а) Ревень. С ревенем было произведено 12 исследований на собаках „Рябчик“, и „Каштан“; доза—0,5 г. В двух случаях мы производили наблюдения и на 2-й день.

Общее количество выделенной желчи нарастало незначительно и не во всех случаях. В первые два часа исследования на вторые сутки отмечалось более значительное выделение (вместо 14,8 до 23 см³). Удельный вес и количество холестерина заметно не изменялось. Несколько увеличивалось содержание билирубина (на 3—4 мг%/о). Более заметно увеличивалось количество желчных кислот (до 400—600 мг%/о).

б) Алоэ. Было произведено 7 наблюдений над собакой „Каштан“ Extr. Aloës (0,05), вводился через желудок.

Увеличения общего количества желчи мы не отмечали, скорее была тенденция к некоторому уменьшению. Не изменялись заметно холестерин, билирубин и желчные кислоты. Лишь удельный вес был несколько ниже, сравнительно с опытами при одной желчи.

в) Подофиллин. Было проведено 7 наблюдений на собаках „Каштан“ и „Рябчик“. Вещество вводилось через фистулу желудка в количестве 0,03 г. Более высокая доза—0,05 вызвала понос и была нами оставлена.

Общее количество желчи увеличивалось почти во всех случаях. Лишь в одном случае мы наблюдали уменьшение (понос). Заметно нарастал удельный вес желчи, а также содержание в ней билирубина—до 14% (в среднем с 9 до 14 мг%/о). Заметно увеличивалось и количество желчных кислот, поднимаясь до 500 мг%/о, сравнительно с желчью. Параллельно с этим поднимался и холестерин-холатный коэффициент (1:52—1:87).

Эти данные указывают, что подофиллин обладает довольно сильным действием на желчную секрецию, увеличивая не только общее количество желчи, но и выделение ею сухого остатка, особенно желчных кислот и отчасти билирубина.

Мы вполне можем причислить его к группе cholatoretica.

Ни ревень, ни алоэ заметно количество желчи не увеличивают. Некоторое разжижение желчи наблюдалось нами при алоэ.

Ревень и подофиллин давали значительное нарастание желчных кислот и отчасти билирубина.

Эфирные масла. Практическая и народная медицина уже давно использует различные растительные препараты в качестве желчегонных средств. Большая часть их содержит в себе разнообразные эфирные масла.

Из ряда ароматических соединений терпин, терпиноль и скипидар обладают желчегонным действием (Прево и Бине). Петрова наблюдала увеличение секреции желчи под влиянием тимола, фенола и ментола, тиокол же влияние не оказывал.

Странский, Бругш и Горстерс отмечают ясное секреторное действие скипидара, ментола, цинеола и камфоры. Гейнц, Трахенберг и Гофман наблюдали секреторное действие мятного масла.

В предыдущих работах мы получали значительное увеличение секреции и холатов под влиянием отваров бессмертника (*Helichrysum s. gnaphalium aenearium*), действующего своими эфирными маслами и стеринами.

В настоящей работе мы исследовали действие следующих препаратов: *ol. menthae*, *ol. carvi*, *ol. thymi*, *ol. anisi* и скипидара.

а) *ol. menthae*.

Опыты производились на трех собаках. Было проведено 13 исследований. Вводилось 10 капель масла. Увеличение общего количества желчи мы наблюдали лишь в половине случаев (6). Удельный вес и содержание билирубина несколько повышалось. Содержание холестерина заметно не менялось.

Более значительно повышалось содержание желчных кислот, что вело и к более заметному нарастанию холестерин-холатного коэффициента.

Проведенные нами ранее клинические наблюдения на двух больных с дренажем общего желчного протока также выявили заметное увеличение холатов в 9 из 11 исследований. Эти данные позволяют отнести *ol. menthae* к группе *cholatoretica*.

б) *Ol. anisi*. Было проведено 5 исследований на собаке „Кутька“. Вводилось 10 капель масла. Общее количество желчи несколько уменьшалось. Удельный вес ее и холестерин не менялись. Несколько увеличилось количество билирубина и желчных кислот (последних — 220 мг%).

в) *Ol. carvi*. Было проведено 5 исследований на собаке „Каштан“. Вводилось 10 капель масла. В 4 случаях наблюдалось некоторое увеличение количества желчи. Удельный вес желчи и количество холестерина заметно не менялись. Несколько увеличивалось содержание билирубина и желчных кислот.

г) *Ol. thymi*. Проведено 6 опытов на собаке „Кутька“. Вводилось 10 капель масла. Общее количество желчи оставалось почти тем же, мало изменились удельный вес, холестерин и билирубин. В 5 случаях повысилось содержание желчных кислот до 100—200 мг%.

д) Дюрандова смесь. Мюлер, Прево и Бине отмечают желчегонный эффект под влиянием Дюрандовой смеси. Это действие связывают с влиянием скипидара, но не эфира.

Нами было проведено 8 опытов на собаке „Каштан“. Вводилось 10 капель. В 6 случаях мы наблюдали заметное увеличение желчной секреции с увеличением удельного веса и билирубина. Количество холестерина заметно не менялось. Несколько увеличивалось содержание желчных кислот.

Сопоставляя данные о влиянии различных эфирных масел на желчную секрецию, можно считать, что наиболее постоянным является увеличение холатов и билирубина. Увеличение общего количества желчи наблюдалось не во всех случаях. Более типичным для этой группы следует считать холаторетическое действие.

Ессентуки № 17. Нами было проведено 7 наблюдений. В трех случаях мы имели небольшое увеличение секреции, в остальных — падение. Удельный вес желчи заметно уменьшался. Уменьшалось также общее количество билирубина. Несколько увеличивалось как общее количество холатов, так и холестерин-холатный коэффициент.

Таким образом наиболее заметным следует считать наличие разжижения желчи. Мы пользовались бутылочной водой. В дальнейшем ставим себе задачей исследовать воды непосредственно из источника.

Полученные нами данные позволяют произвести некоторые обобщения. Наиболее удобным будет произвести разбор по отдельным компонентам.

Прежде всего, полученные результаты при данном веществе мы сравнивали с реакцией на выделение одной желчи. Таким образом, если в наших опытах с чистой желчью мы имели увеличение билирубина на 8 мг%, а при той же желчи и уротропине лишь на 3 мг%, то мы считали что при уротропине имеется сравнительное уменьшение.

а) Удельный вес. Наиболее заметное уменьшение удельного веса, resp: разжижение желчи, мы наблюдали при уротропине и Ессентуки № 17, отчасти при реване. Повышение удельного веса мы имели при желчи, джорандовой смеси, атофана и особенно (у обеих собак) при подофиллине.

б) Билирубин и холестерин. Заметное увеличение билирубина мы наблюдали при самой желчи и эфирных маслах (скипидар *ol. anisi*, *ol. Thymi*, *ol. menthae*), а также при подофиллине и отчасти реване. Ессентуки № 17 и алоэ давали заметное уменьшение.

Нам не совсем понятен этот механизм, для контроля мы сейчас начинаем ряд экспериментов на изолированной печени. Содержание холестерина не давало сколько-нибудь резких колебаний.

в) Желчные кислоты. Увеличение холатов также отмечено под влиянием ряда эфирных масел: *ol. anisi*, *ol. menthae*, джорандовой смеси, а также при реване и подофиллине.

Все эти вещества, равно как и уротропин, приводили к заметному увеличению холестерин-холатного коэффициента, особенно подофиллин и *ol. anisi*.

Эти данные требуют прежде всего клинической проверки названных групп при различных заболеваниях печени и лишь это может окончательно апробировать средство.

Выводы

1. Изучение желчной секреции целесообразно производить на фистульных собаках (по Шванну) на фоне желчи, как постоянного физиологического раздражителя.

2. Под влиянием атофана мы наблюдали увеличение общего количества желчи, ее удельного веса, холатов и отчасти холестерин-холатного коэффициента.

3. При уротропине мы отмечали увеличение общего количества желчи и холатов, нарастание холестерин-холатного коэффициента. При этом наблюдалось и разжижение желчи.

4. При реване мы констатировали, прежде всего, увеличение холатов, в меньшей мере — общего количества желчи.

5. При алоэ получалось лишь небольшое разжижение желчи. Остальные ингредиенты заметно не менялись.

6. Подофиллин приводил к увеличению общего количества желчи, билирубина, холатов и холестерина-холатного коэффициента. Эти изменения были выражены сильнее, чем при опытах с другими веществами.

7. При мятном масле мы наблюдали, прежде всего, увеличение холатов с нарастанием холестерина-холатного коэффициента. Некоторое увеличение давали удельный вес желчи и билирубин. Общее количество желчи увеличивалось в половине случаев.

8. При анисовом масле мы наблюдали также увеличение холатов с нарастанием холестерина-холатного коэффициента. Несколько увеличивалось содержание билирубина.

9. *Ol. sagvi* вызвало некоторое увеличение билирубина и желчных кислот. Последние увеличивались и при *ol. Thymi*.

10. Дюрандова смесь действовала в смысле увеличения желчной секреции, удельного веса, билирубина и холатов.

11. Вода Эссендуки № 17 (бутылочная) вызывала заметное разжижение желчи с уменьшением количества билирубина. Общее количество холатов, а также холестерин-холатный коэффициент увеличивались.

12. Исследованные нами вещества могут быть распределены на следующие группы: а) *choleretica aquosa*: уротропин, Эссендуки № 17 и алоэ. б) *choleretica vera*: подофиллин, атофан; в) *cholatoretica*: уротропин, ревень, подофиллин, эфирные масла.

Поступила 10. X. 1938.