

## ОБЗОР

УДК 612.89:612.818:612.358:577.17

© Парфенова

Посвящается 100-летию со дня рождения  
Виталия Сергеевича Ильина

### ПЕЧЕНЬ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

*Н.С.Парфенова*

Институт экспериментальной медицины РАМН,  
197376 Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12; факс: (812) 234-9489;  
эл. почта: parfenov@mail.info.ru

В статье рассмотрены вопросы адренергической и холинергической иннервации клеток печени в связи с их трофической функцией. Сделана попытка проанализировать механизмы нервной регуляции метаболизма печени на современном этапе и оценить роль ко-трансммиттеров в метаболических функциях пептидергических волокон. Описаны обнаруженные в печени и воротной вене сенсоры для аминокислот, глюкозы, инсулина, глюкагона, лептина и осмосенсоры, которые детектируют метаболические сигналы из печени и передают их по афферентным волокнам блуждающего нерва в сеть гипоталамических и кортикальных структур.

**Ключевые слова:** нервная система, печень, регуляция метаболизма

**ВВЕДЕНИЕ.** Еще несколько десятилетий назад о нервной системе печени упоминалось только в связи с иннервацией сосудов и желчных протоков. Иннервацией клеток печени полностью пренебрегали. Позднее появились данные, что паренхиматозные и непаренхиматозные клетки печени иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, и что гипоталамус интегрирует участие центральной нервной системы в регуляции метаболических функций.

#### **1. ИННЕРВАЦИЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ**

Нервы печени содержат афферентные и эфферентные адренергические, холинергические и пептидергические волокна [1]. Все они играют роль в регуляции кровотока через синусоиды, активности купферовских клеток, проницаемости синусоидального эндотелия и модификации гепатоцеллюлярных функций [2]. Такие нервные влияния могут осуществляться непосредственно путем стимуляции клеток, включая сосудистую стенку и паренхиматозные клетки печени [3, 4]. Это может происходить и не прямо, путем освобождения метаболитов из паренхиматозных клеток или медиаторов из эндотелия синусоидов, которые, в свою очередь, влияют на окружающие структуры и клетки [5, 6].

У большинства млекопитающих и человека внутридольковое распределение адренергических нервов таково: они направляются из портального пространства

через пространство Диссе и входят в прямое соприкосновение с гепатоцитами, синусоидальным эндотелием, купферовскими и Ито-клетками. (Об Ито клетках впервые сообщил японский ученый Ито в 1951 году. Это так называемые жир-запасающие клетки, звездчатые или липоциты, способные также запасать витамин А. Расположены они в пространстве Диссе вокруг синусоидов печени и напоминают капиллярные перициты [6,7]). Все влияния на клеточный метаболизм печени опосредуются этими нервами путем диффузии освобождающегося нейротрансмиттера, либо путем изменения кровотока или тканевой оксигенации [8]. Эти влияния могут передаваться к гепатоцитам внутри дольки через многочисленные щелевые контакты (ЩК) (gap junctions), найденные между соседними печеночными клетками [9]. При блокировании щелевых контактов наблюдается значительное уменьшение выброса глюкозы из печени, вызванное стимуляцией нервов [9,10]. Адренергические нервы могут прямо влиять не только на метаболизм паренхиматозных клеток, но и на тонус синусоидальной стенки и ее порозность, обусловленную диаметром эндотелиальных окон [3].

Холинергические нервы образуют сплетения, которые ведут к близлежащим сосудам в портальной зоне. Некоторые исследователи предполагают, что эти нервы также идут внутри дольки, иннервируя печеночные клетки, примыкающие к портальной зоне. Некоторые из этих волокон, по-видимому, оканчиваются на гепатоцитах в виде так называемых концевых луковиц (end bulb). Предположительно большинство холинергических нервов - эфферентные, но не исключается, что некоторые из них являются чувствительными [11].

О структуре и распределении пептидергических нервов информации немного. Большое количество пептидергических нервов, содержащих субстанцию Р (СР) и гораздо меньшее - содержащих соматостатин, обнаружено вокруг кровеносных сосудов в области перилобулярной соединительной ткани [12]. Места связывания субстанции Р и эндотелина, сильных вазоактивных веществ, найдены на Ито-клетках. [13].

Умеренное количество иммунореактивных нейропептидных нервных волокон найдено внутри печеночных долек, вдоль синусоидальных эндотелиальных клеток и гепатоцитов. Изобилие нервных волокон, содержащих нейропептид Y (НПУ), можно видеть в периваскулярном сплетении, меньше - вдоль центральной вены и около эндотелия синусоидов и гепатоцитов [7]. Некоторое количество соматостатин-, вазоактивный кишечный полипептид (ВКП)- и НПУ-содержащих нервных клеток найдено в ганглиях внутри печеночной паренхимы [14]. После перерезки печеночных нервов наблюдается заметное уменьшение СР- и НПУ-иммунореактивных нервных окончаний, тогда как количество соматостатин- и ВКП-иммунореактивных нервов снижается незначительно. Это говорит о том, что нейропептид-содержащие нервные волокна играют важную роль как в регуляции печеночного кровотока, так и функции гепатоцитов.

В печени кошек, собак, кроликов, приматов каждый гепатоцит имеет собственный контакт с вегетативным нервным окончанием. Однако у крыс и мышей только некоторые клетки печени в портальной зоне имеют прямой контакт с нервными терминалями [15,16]. Большинство же гепатоцитов иннервируются с помощью не прямых механизмов передачи сигнала. Один из таких механизмов - межклеточные взаимодействия через специфические каналы уже упомянутых выше ЩК, которые находятся между соседними гепатоцитами и обеспечивают проход малых молекул и ионов [17]. Трансдукция сигнала через ЩК вовлечена в метаболические эффекты симпатических нервов [18]. Этот факт верифицирован в регенерирующей печени, где плотность ЩК резко уменьшена и межклеточные коммуникации в значительной степени заблокированы [19]. В этих условиях эффект стимуляции печеночных нервов на метаболические процессы не проявляется: увеличение продукции глюкозы, детектируемое в нормальной печени, почти полностью предотвращается. По-видимому, при стимуляции нервов

сигнал передается ограниченному числу гепатоцитов в портальной зоне, затем он через ЦК распространяется на остальные печеночные клетки.

Весьма интересна работа Tordjmann и др., описывающая механизм распространения  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнала между соседними гепатоцитами через ЦК [20].

В эксперименте потеря межклеточных коммуникаций через ЦК (целенаправленная делеция гена коннексина 32, кодирующего основной белок ЦК в печени) в 25 раз увеличивает частоту возникновения спонтанных и химически индуцированных опухолей в печени [21,22]. В эмбриональной печени только редкие СР-иммунореактивные нервные волокна присутствуют и локализируются перисинусоидально. В фетальный период идентифицированы следующие типы волокон: содержащие гастрин/холецистокинин, вазоактивный кишечный пептид, глюкагон, пептид, родственник кальцитонину (общепринятая аббревиатура - CGRP), мотилин. Все они, кроме содержащих ВКП, встречаются довольно редко. Присутствие нервных волокон в печени в период эмбрионального развития подтверждает известную роль регуляторных пептидов в процессах роста и дифференциации. В отличие от волокон, тела ганглиев на ранних этапах развития печени не найдены [23]. Так через много лет подтверждаются выдвинутые Виталием Сергеевичем Ильиным еще в 60-е годы представления, что эмбриональная ткань еще не реактивна, а денервированная и малигнизированная - уже не реактивна к регулируемому влиянию нервной системы. Это была блестящая догадка - сходство ферментного и изоферментного состава денервированной, эмбриональной и опухолевой ткани. По представлениям Виталия Сергеевича, "...резкое ограничение нервной импульсации после денервации и утрата нервного контроля в процессе малигнизации приводят к приближению или "возврату" уровня активности и характера распределения ферментов в клетках к эмбриональному уровню, а также к утрате реактивности клеток к действию ряда факторов, регулирующих синтез этих ферментов в тканях с интактной иннервацией" [24-26].

## **2. ПУТИ НЕЙРОРЕГУЛЯТОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ПЕЧЕНЬ. КО-ТРАНСМИТТЕРЫ.**

Нервная регуляция метаболизма печени достигается путем обмена информацией о состоянии метаболитов и питательных веществ между печенью и мозгом через афферентные и эфферентные компоненты вегетативной нервной системы. Для функционирования индивидуальной клетки необходима интеграция и ответ на множество сигналов из ее окружения. В высокоорганизованных организмах большинство из этих сигналов детектируется рецепторами клеточной поверхности, которые преобразовывают их в такие клеточные ответы, как деление, дифференцировка, адаптация метаболических процессов, апоптоз и т.д. Среди эффекторов, вовлеченных в этот сложный процесс: гормоны, ростовые факторы, нейротрансмиттеры, факторы дифференцировки, мембраносвязанные полипептиды [27-29]. Ко-трансммиттеры НПУ, галанин, СР, CGRP, ВКП и пурины (АТР и аденозин) локализируются вместе с нейротрансмиттерами в адренергических, холинергических и афферентных нервах печени [30]. О метаболических функциях ко-трансммиттеров известно очень мало. В настоящее время этот вопрос вызывает самый большой интерес исследователей, так как он может пролить свет на конкретные механизмы нервной регуляции обмена. При изучении биохимических основ нервной трофики это звено всегда было наиболее непонятным и вызывало ожесточенные споры.

При стимуляции печеночных симпатических нервов освобождаются норадреналин и нейропептид галанин; последний помогает норадреналину стимулировать продукцию глюкозы печенью при стрессе [31].

АТР вовлечена в супрессирующее действие симпатических нервов на продукцию кетоновых тел - ацетоацетата и  $\beta$ -оксибутирата в печени (преимущественно при взаимодействии с норадреналином). Эффект блокируется антагонистом  $P_2$ -пуринергического рецептора - сурамином [32].

## ПЕЧЕНЬ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Группа Yamaguchi показала существование гипоталамического полипептида, активирующего аденилатциклазу, который действует в качестве нейротрансмиттера и/или нейромодулятора в мозгу и в периферических органах, включая поджелудочную железу и надпочечники. Оказалось, что он играет роль нейромодулятора, ингибирующего освобождение норадреналина и продукцию глюкозы в печени, в ответ на стимуляцию печеночных нервов [33].

Obolenskaya и Decker показали корреляцию между продукцией межклеточных сигнальных молекул и биохимическими событиями в регенерирующей печени. Сигнальные молекулы представлены цитокинами, производными арахидоновой кислоты и неорганическими молекулами оксида азота. Они образуют общую систему внутрипеченочных коммуникаций, связанную с процессами клеточного цикла и синтеза ДНК в отдельно взятой клетке. Начальный пролиферативный ответ инициируется специфическими продуктами купферовских клеток (тромбоксан  $A_2$ , простагландины  $F_{2\alpha}$  и  $E_2$ , интерферон  $\alpha/\beta$ , фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкины 1 и 6), синусоидальных эндотелиальных клеток (фактор роста гепатоцитов) и сигнальными молекулами, продуцируемыми самими гепатоцитами (эпидермальный фактор роста, трансформирующий ростовой фактор  $\alpha$ , NO). Пролiferация синусоидальных клеток характеризуется их уменьшенной паракринной активностью. Таким образом с помощью межклеточных взаимодействий пролиферативная активность одного типа клеток синергируется со специфической активностью других [34].

Норадреналин, локально освобождающийся из симпатических нервных окончаний, через  $\beta_2$ -адренорецепторы влияет на экспрессию факторов транскрипции. Недавно продемонстрировано, что экспрессия гена *C-EBP*, ассоциирующегося с дифференцировкой тканей, находится под адренергическим контролем [35]. Дальнейшие исследования показали, что норадреналин стимулирует митогенактивируемую протеинкиназу (МАПК, КФ 2.7.1.37), одну из основных молекул, участвующих в передаче сигнала от ростовых факторов в различных типах клеток. Активированная МАПК передает сигнал с рецепторов клеточной поверхности к ядру, фосфорилируя факторы транскрипции [36].

Парасимпатическая нервная система регулирует функции электроуправляемых  $Ca$ -каналов. Мускариновые агонисты угнетают потенциалуправляемый кальциевый ток разных клеточных объектов за счет снижения уровня cAMP при активации М-холинорецептора [37].

В эксперименте центральный тиреотропин-рилизинг гормон, введенный интрацестернально, влияет на обмен печени через вагусно-мускариновые, а также простагландин- и NO-опосредованные пути [38]. Центральная вагусная стимуляция активирует капсаицин-чувствительные афферентные волокна в печени [39]. Оксид азота вызывает постсинаптическую супрессию симпатической нервной активности в печеночной артерии и воротной вене [40-42].

Таким образом способы передачи нервного сигнала гепатоцитам могут быть суммированы следующим образом; 1) прямая иннервация гепатоцитов, где нервные сигналы передаются классическими трансмитами, такими как норадреналин и ацетилхолин, нейропептидами (НПУ, галапин, VIP, CGRP, SP, производные пуриновые АТФ и аденозин); 2) нервные сигналы передаются от клетки к клетке через ЦК; 3) нервные терминалы могут контактировать с синусоидальными клетками, при этом освобождаются химические медиаторы, называемые еще интертрансмитами, которые действуют на соседние гепатоциты. Этот тип передачи сигнала осуществляется эйкозаноидами (простагландины, лейкотриены), цитокинами, другими медиаторами (эндотелин, NO). Норадреналин, освобождающийся в пространство Диссе из нервных окончаний, локализующихся в перипортальной зоне, действует через  $\alpha_1$ -рецептор частично на близлежащие гепатоциты, частично на перисинусоидальные клетки, которые в свою очередь выделяют простагландины. ПГ  $F_{2\alpha}$  и частично  $D_2$  и  $E_2$ , но

не тромбосан  $A_2$  или лейкотриен  $D_4$  имитируют действие нерва. Подобно норадреналину  $PGF_{2\alpha}$  увеличивает содержание инозитол 1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ), гликогенфосфорилазную активность и продукцию глюкозы гепатоцитами. На плазматической мембране гепатоцитов биохимически охарактеризованы рецепторы простагландинов  $PG F_{2\alpha}$  и  $PG E_2$ , связывающие фосфолипазу C и увеличивающие таким образом содержание  $IP_3$  и цитозольного  $Ca^{2+}$ . Внутриклеточная часть механизма действия для печеночных нервов связана с  $Ca^{2+}$ . Так, активация фосфорилазы опосредуется увеличением  $Ca^{2+}$  в цитозоле. Это согласуется с тем, что при проведении сигнала через ЦК  $Ca^{2+}$  аутокаталитически увеличивает свое освобождение из внутриклеточных депо [43,44].

Регулирующее влияние нервной системы распространяется также на непаренхиматозные клетки печени. Купферовские клетки составляют 15% объема печени и представляют 60% фиксированных макрофагов организма; они продуцируют целый ряд липидов и протеинов, которые включаются в метаболизм гепатоцитов. Катехоламины увеличивают в них активность гексокиназы, цитратсинтазы, а также окисление пальмитата и жирных кислот триглицеридов [45].

В работе Tiegs исследовано взаимодействие нейроэндокринной системы и иммунного ответа *in vivo*. Тот факт, что в печени все клетки топографически разделены делает ее удобным органом для исследования влияния нервной системы на воспаление. Купферовские клетки и ассоциированные лимфоциты распределены в синусоидах печени, тогда как дендритные клетки ограничены перипортальной зоной. Авторы заключают, что пептидергические афферентные нервные волокна вовлечены в развитие воспалительных процессов в печени [46,47].

### **3. РЕЦИПРОКНОЕ ВЛИЯНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ДРУГИХ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ**

Японский ученый Takashi Shimazu провел серию блестящих исследований по нервной регуляции энергетического обмена в различных тканях. В 60-70-е годы им было показано, что электростимуляция латерального гипоталамуса или *n. vagus* вызывает активацию гликогенсинтазы (КФ 2.4.1.11) и повышение потребления глюкозы печенью, а стимуляция медиального гипоталамуса ведет, напротив, к увеличению в ней активности гликогенфосфорилазы (КФ 2.4.1.1). В 80-х годах в сфере его интересов была регуляция липолиза и липосинтеза в белой и бурой жировой ткани вегетативной нервной системой, и регуляция термогенеза. В 90-х - исследования касались регуляции транспорта глюкозы в клетку специфическими переносчиками GLUT (glucose transporter), экспрессии  $\beta$ -адренорецепторов и, наконец, в 2000-2002 гг. - щелевых контактов и регуляции медиаторами митоген-активируемых протеинкиназ. Все эти работы подробно рассмотрены в предыдущем обзоре [1].

В 1972 году в отделе биохимии ИЭМ Виталий Сергеевич также поставил задачу дифференцировать влияния симпатической и парасимпатической нервной системы в регуляции ферментативной активности. Автором настоящего обзора было показано реципрокное влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на активность ферментов гликолиза (гексокиназы и лактатдегидрогеназы, ЛДГ) и пентозофосфатного пути (глюкозо-6-фосфат- и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы печени), а также на изоферментный состав ЛДГ [48,49]. В 80-х годах уже после кончины В.С. Ильина под руководством Анатолия Николаевича Климова было показано противоположное влияние симпатической и парасимпатической денервации на синтез холестерина из  $^{14}C$ -ацетата и  $^{14}C$ -мевалоната в печени крыс [50]. Далее нами было продемонстрировано, что содержание флуоресцентных продуктов перекисного окисления липидов в апо-В-содержащих липопротеинах увеличивалось после ваготомии и снижалось после перерезки чревных нервов. Увеличение связывания липопротеинов низкой плотности В<sub>2</sub>Е-рецепторами печени было обнаружено через неделю после ее парасимпатической денервации. В те же сроки после симпатической денервации

печени наблюдался противоположный эффект [51]. В конце 90-х годов, когда руководителем отдела стал Александр Дорофеевич Денисенко, исследования по нервной регуляции обмена липопротеинов были продолжены. Н.С.Парфеновой и А.С.Кузнецовым показано, что даже такие тонкие биофизические характеристики липопротеинов, как поверхностный потенциал, радиус частиц, вязкость ядра и доля белка в водном окружении находятся под контролем автономных пейрональных факторов [52]. В дальнейшем был проведен фармакологический анализ для выяснения роли М- и N-холинергических структур в полученных изменениях [53].

#### 4. АФФЕРЕНТНЫЕ СЕНСОРЫ ПЕЧЕНИ И ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Очевидно, что все вышеупомянутые работы касались эфферентных нейрорегуляторных влияний. Однако в последнее пятилетие основное внимание исследователей уделялось сенсорной иннервации печени и воротной вены и появилась целая серия интересных работ, показывающих существование сенсоров для осмолярности, энергопродукции, цитокинов и других метаболитов и гормонов и предполагающих их важную роль в энергетическом гомеостазе, потреблении пищи, иммунных реакциях, так же как в функциональной координации кишечника, поджелудочной железы и печени. Афференты, независимо от природы плотно иннервируют внепеченочную воротную вену, желчный проток и параганглии. Однако внутри печени сенсорные волокна граничат с большими и средними сосудистыми пучками, не проникая в отдельную дольку, синусоид и центральную вену. Подобное устройство идеально для обнаружения веществ в сосудах, снабжающих печень, в желчных ходах и меньше подходит для детектирования продуктов, освобождающихся из гепатоцитов. Ни один из каскадов трансдукции для каких-либо специфических сенсорных функций в настоящее время не известен и не ясно, чувствительны ли терминалы афферентного аксона к малейшим изменениям мембранного потенциала или к специфическим транзиттероподобным веществам, освобождающимся из гепатоцитов [54]. Вagusная афферентная активность достигает мозга через терминалы в *nucleus tractus solitarius*, откуда они распределяются: 1) к интегративным зонам низшего уровня в стволе мозга и мосте, которые организуют простые автономные и соматические рефлексy; 2) в сеть гипоталамических, лимбических и кортикальных структур, которые координируют автономный, эндокринный и поведенческий гомеостаз и генерируют ассоциативные связи будущих метаболических событий.

Наиболее изученным к настоящему времени является так называемый портальный глюкозный сигнал, возникающий при поступлении глюкозы в *v. porta*. Отрицательный градиент между концентрацией глюкозы в воротной вене и печеночной артерии детектируется и ведет к усилению потребления глюкозы печенью. Увеличивается также запасание гликогена. Механизмы, посредством которых портальный сигнал осуществляет этот эффект, включают транслокацию и активацию глюкокиназы и стимуляция гликогенсинтазы. Интрапортальное введение смеси глюкогенных аминокислот снижает ингибиторный эффект на потребление глюкозы печенью. Итак, и портальная глюкоза, и аминокислотный уровень генерирует сигналы, регулирующие потребление глюкозы печенью. Группа Cherrington недавно показала, что данная регуляция осуществляется парасимпатическими нервами печени [55]. Jungermann подчеркивает: не сама концентрация глюкозы в крови, а именно вышеупомянутое соотношение регулирует метаболизм глюкозы в печени. В опыте на перфузируемой печени индуцированное инсулином потребление глюкозы блокировалось агропином и, напротив, стимулировалось ацетилхолином. Градиент трансформируется в метаболический сигнал внутрипеченочными нервами, освобождающими ацетилхолин на мускариновый рецептор. При общей диабетической нейропатии также происходит функциональное повреждение внутрипеченочных сенсорных мускариновых нервов [56,57].

Стимуляция симпатических нервов в области воротной вены и печеночной артерии ведет к увеличению выброса глюкозы. Группа Jungertmann показала, что эффект частично опосредован простагландинами. В эксперименте порадриналин также стимулирует образование простагландинов через  $\alpha$ -адренергический рецептор. Простагландины в печени образуются только в непараэнхиматозных клетках. Среди них звездчатые клетки - наиболее вероятные кандидаты в качестве источника образования простагландинов в ответ на стимуляцию, тем более, что они образуют тесные контакты и с симпатическими нервными терминалями и с гепатоцитами [58,59].

Iguchi показал, что в регуляции уровня глюкозы крови центральной нервной системой (ЦНС) важную роль играет холинергический нейрон. Холинергические агонисты, введенные в третий желудочек (карбахол, мускарин, бетанексол, метахолин, неостигмин), вызывают гипергликемию, ассоциированную с секрецией норадреналина и глюкагона. Место действия указанных агонистов в ЦНС - гипоталамус и гиппокамп. Последний вовлечен в глюкорегуляцию посредством мускариновой холинергической активации [60].

Abumrad и др. считают, что существуют специфические глюкозочувствительные участки, локализованные в каудальном отделе заднего мозга и соединенные пептидергическими связями со стволом мозга и ядрами гипоталамуса, вовлеченными в нейроэндокринный контроль гликемии [61].

Группа известного в этой области исследователя Loutt недавно продемонстрировала новый сильный парасимпатический рефлекс в ответ на инсулин. Инсулин вызывает активацию печеночных парасимпатических холинергических мускариновых рецепторов, что ведет к освобождению печеночной инсулин-чувствительной субстанции (HISS), которая попадает в кровоток и регулирует чувствительность к инсулину в скелетных мышцах. Вариабельность чувствительности к инсулину обусловлена вариабельностью инсулинового ответа, регулируемого парасимпатической системой печени [62]. Резистентность к инсулину можно вызвать хирургической или фармакологической блокадой печеночных парасимпатических нервов. Резистентность, вызванная денервацией печени, может быть полностью восстановлена интрапортальным, но не внутривенным введением ацетилхолина. Предполагается, что многие формы резистентности к инсулину при различных болезнях вторичны по отношению к печеночной парасимпатической нейропатии [63-66]. Таким образом, резистентность к инсулину, которая по существующим представлениям играет центральную роль в генезе многих патологических состояний, находится под контролем автономных нейрональных факторов.

Метаболические сигналы из печени играют важную роль в регуляции потребления пищи. Такие метаболиты как глюкоза, лактат, пируват, гидроксибутират ингибируют, тогда как метаболические ингибиторы, такие как 2-дезоксид-Д-глюкоза, меркаптоацетат стимулируют потребление пищи. Эти эффекты особенно выражены, когда субстраты вводятся непосредственно в воротную вену, и заметно уменьшаются при повреждении печеночной ветви блуждающего нерва, так как сигналы берут свое начало в печени и опосредуются печеночными афферентами. Оказалось, что метаболиты и антиметаболиты, а также пептиды, ингибирующие прием пищи (глюкагон, холецистокинин, интерлейкин-1), в электрофизиологических исследованиях изменяют афферентную активность печеночных нервов. Прослеживается закономерность: вещества, уменьшающие нервную активность, ингибируют прием пищи, повышающие - стимулируют его. Каким образом пептиды и другие метаболиты, особенно жирные кислоты, которые не так легко окисляются периферическими нервами, влияют на афферентную нервную активность остается неясным.

Для глюкозы изменение в печеночной афферентной активности и инициации приема пищи обусловлены изменениями ее утилизации внутри нервных окончаний, которые переводятся в изменения мембранного потенциала.

Преобразование печеночных метаболических стимулов в нервный сигнал - самое сложное и непонятное звено. По гипотезе Friedman, здесь задействованы процессы гепатоцеллюлярного окислительного фосфорилирования: отмечены изменения содержания и внутриклеточного распределения АТФ. Далее в цепочке событий - изменения мембранного потенциала гепатоцитов,  $K^+$ ,  $Na^+$ -насоса, активности калиевых каналов, внутриклеточных Са-сигналов [67,68].

Прямые доказательства существования осмосенсоров в портальной зоне печени представлены ведущими в этой области исследователями Nijima, Adachi и Тырышкиной при изучении осмочувствительных афферентных волокон в печеночной ветви вагуса с помощью электрофизиологической техники.

Adachi был первым, кто сообщил об осмочувствительных афферентах, положительно коррелирующих со снижением осмолярности [69]. Было обнаружено два типа осмочувствительных афферентных волокон, входящих в печеночную ветвь вагуса: один характеризуется увеличением частоты электрических разрядов в ответ на повышение осмотического давления (гипертонический осмосенсор), другой дает тот же ответ на снижение последнего (гипотонический осмосенсор). Главная роль осмосенсора - реагировать на малейшие изменения концентрации  $Na^+$  в жидкостях тела. Пионерские работы группы Haberich продемонстрировали, что изменения в портальной осмолярности являются эффективным стимулом для активности гипоталамических нейронов, секретирующих антидиуретический гормон гипофиза, что полностью предотвращается печеночной ваготомией [70]. По мнению Тырышкиной, волюморецепторы выполняют одновременно сигнальную и оценочную функцию и информируют центральную нервную систему не только об объеме введенной жидкости, но и о том, является ли она изо-, гипо-, или гипертоничной плазме [71].

Существуют сложные взаимоотношения между нервной системой и гидратацией гепатоцитов. Они включают влияние печеночных нервов на пути истечения осмолятов, набухание клеток, индуцируемое  $\alpha$ -адренергическими агонистами, и изменения осмолярности тканей в зависимости от значений осмотического давления в ЦНС. Изменения в гидратации клеток печени являются важной детерминантой гепатоцеллюлярной функции и экспрессии генов. Гормоны оказывают свое влияние на метаболизм печени частично за счет изменения гидратации ее клеток. Например, вызванное гипоосмолятами, инсулином или аминокислотами набухание клеток печени ведет к ингибированию протеолиза и к стимуляции экскреции желчных кислот в желчь, а также влияет на метаболизм углеводов, синтез белка, цитоскелет и экспрессию генов. Кроме того, степень гидратации непаренхиматозных клеток печени обуславливает их иммунологическую функцию [72]. Механизмы передачи сигнала, связывающие изменения клеточной гидратации с функцией печени, понятны лишь частично. Гипоосмотическое набухание гепатоцитов ведет к тирозинкиназа- и G-протеин-зависимой, но протеинкиназа C- и  $Ca^{2+}$ -независимой активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) - Erks-1 и Erks-2. Этот осмосигнальный путь опосредует влияние набухания печеночных клеток на экскрецию желчи. Очевидно набухание гепатоцитов вызывает анаболический ответ, увеличивает экскрецию желчи и вызывает гепатопротективный эффект [73].

Tsybenko и Yanchuk продемонстрировали центральный нервный контроль емкостной функции печени; он реализуется независимо от артериального и портального кровотока. "Емкостные" сосуды более чувствительны к симпатическим влияниям, чем артериальное и портальное сосудистое ложе печени [74].

Иное с соавторами выдвинули гипотезу, что в гепатопортальной зоне существует аминокислотный (аргининовый, аланиновый и лейциновый) сенсор, модулирующий секрецию инсулина и глюкагона через афферентный вагус и, затем, его эфферентные ветви к поджелудочной железе. Физиологическая роль его заключается в предотвращении вызванного аминокислотами увеличения секреции панкреатических гормонов и установлении гомеостаза глюкозы. При нарушении



функции сенсора усугубляются расстройства баланса глюкозы в патологических условиях (например, лейциновый сенсор не работает при диабете) [75-77]. Далее было показано, что аргинин, лизин, аланин и лейцин индуцируют, а глицин и пролин супрессируют активность афферентных волокон печеночной ветви блуждающего нерва. Аргинин и лизин детектируются гепатопортальным сенсором, стимулируя афферентные волокна вагуса, идущие к гипоталамусу, далее вызывают супрессию активности селезеночного симпатического нерва и индукцию вагусных эфферентов к тимусу. Таким образом, эти аминокислоты способны модулировать иммунную активность через нейрональный контроль тимуса и селезенки [78,79].

Основоположник теории афферентных сенсоров Nijima в своей работе описывает функционирование глюкозного и инсулинового сенсоров, реципрокно влияющих на активность печеночных вагусных афферентов, а также лептинового и интерлейкин 1  $\beta$ -сенсоров. Введение лептина ведет к супрессии активности печеночной ветви блуждающего нерва и к рефлекторной супрессии симпатической нервной импульсации к белой жировой ткани придатка яичка [80-82].

Все эти наблюдения указывают на существование сенсоров для энергетических субстратов, электролитов, пептидов, гормонов, иммунных субстанций, посылающих информацию в гипоталамическую область по блуждающему нерву и мозговой ствол. Эти сигналы могут играть важную роль в регуляции пищевого поведения, метаболических и иммунных реакций через рефлекторную модуляцию вегетативной нервной системы.

#### 5. НЕЙРОРЕГУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Вышеописанные взаимоотношения нервной системы и печени лежат не только в сфере интересов исследователей. Клиническая практика настоятельно диктует необходимость понимания сложных нейрорегуляторных механизмов. Вегетативная нервная система играет важную роль в дегенеративных и воспалительных изменениях в печени. У пациентов с алкогольным циррозом печени снижено количество нейрональных волокон, содержащих нейропептиды в области *v. porta* и в синусоидах регенеративных узлов. У пациентов с язвенным колитом, сопровождающимся дегенеративными изменениями в печени, снижалось количество НПУ- и СР-иммунореактивных нервных волокон [83]. С помощью транскраниальной доплеровской сонографии показано, что при первичном билиарном циррозе печени нарушается цереброваскулярная ауторегуляция, то есть возникает дисфункция вегетативной нервной системы [84,85]. При циррозе печени наблюдаются также нарушения в периферической части вегетативной нервной системы [86]. Морфогистохимическое состояние гипофиза меняется при циррозе и злокачественных новообразованиях печени, что выражается в пролиферации астроцитоподобных и уменьшении числа секреторных клеток. При этом вовлекаются уже упоминавшиеся выше пептидергические механизмы [87,88].

Функция органа после трансплантации не может восстановиться без ее реиннервации. Для печени именно вагусная реиннервация является функционально наиболее значимой. Поскольку вагусная иннервация печени почти исключительно афферентная, исследовали антероградный путь из *ganglion nodosum*. После трансплантации печени первые признаки реиннервации появляются через три месяца, а через 4 месяца появляются анастомозы [89,90].

При применении селективных  $\alpha$ -блокаторов необходимо учитывать, что печень является для них органом-мишенью. Метопролол вызывает гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию и снижение холестерина ЛПВП. Его применение при сахарном диабете 2 типа становится проблематичным. Предпочтительнее атенолол, не вызывающий повышения уровня ТГ, снижение ХС-ЛПВП ничтожно, остается лишь небольшая гипер ХС, так что атенолол является препаратом выбора [91].

В патогенезе печеночной энцефалопатии, нейропсихического синдрома, включающего все изменения умственного статуса в ответ на дисфункцию печени,

## ПЕЧЕНЬ И НЕРВНАЯ СОСТЕМА

среди прочего имеет место нарушение обратной связи печень - ЦНС. Сюда входят и неспособность печени обезвреживать нейротоксические продукты, и аномальный баланс нейротрансмиттеров, включающий, повышенный уровень серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ведущей к прогрессированию процессов торможения в ЦНС, и изменения в энергетическом метаболизме мозга [92,93].

Таким образом, представления о нервной регуляции метаболизма приближают нас к пониманию сложнейших патогенных процессов в печени.

Вот уже более четверти века нет с нами Виталия Сергеевича Ильина, прекрасного светлого человека, основоположника биохимической концепции нервной трофики, талантливейшего ученого, во многом опередившего свое время, а его идеи продолжают развиваться во многих лабораториях мира и находят все новое и новое экспериментальное подтверждение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Friedmann M.I.* (1988) In: *The Liver: Biology and Pathobiology.* (I.Arias, H.Popper, W.B.Jacoby, D.Schachter and D.A.Shafritz, eds.) . New York: Raven Press. pp.949-959.
2. *Gardemann A., Puschel G.P. and Jungermann K.* (1992) *Eur. J. Biochem.*, **207**, 399-411.
3. *Oda M, Han J.Y., Yokomori H.* (2000) *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **23**, (2-4), 85-94
4. *Scoazec J.Y., Racine L., Couvelard A. et al.* (1993) *J. Histochem. Cytochem.*, **41**, 899-908.
5. *Berthoud H R., Kressel M., Neuhuber W.L.* (1992) *Anat. Embryol. (Berlin)*, **186**, 431-442
6. *Bioulac-Sage P., Lafon M.E., Saric J, Balabaud C.* (1990) *J. Hepatol.*, **10**, 105-112.
7. *Feher E., Fodor M., Gorcs T. et al.* (1991) *Digestion*, **50**, 194-201
8. *Shimazu T.* (1983) *Adv. Metab. Dis.*, **10**, 353-384.
9. *Seske F.G., Gardemann A., Jungermann K.* (1992) *FEBS Lett.*, **301**, 265-270
10. *Stumpel F., Ott T., Willecke K., Jungermann K.* (1998) *Hepatology*, **28**, 1616-1620.
11. *Amenta F., Cavallotti C., Ferrante F. and Tonelli F.* (1981) *Histochem. J.*, **13**, 419-424.
12. *Ueno T., Imazuka S., Torimura T. et al.* (1991) *Am. J. Gastroenterol.*, **86**, 1633-1637.
13. *Sakamoto M., Ueno T., Kin M. et al.* (1993) *Hepatology*, **18**, 978-983.
14. *Markus A.M., Kockerling F., Neuhuber W.L.* (1998) *Histochem. Cell. Biol.*, **109**, 409-415.
15. *Metz W., Forssmann W.G.* (1980) In: *Communications of Liver Cells*, (H. Popper, L.Bianchi, F.Gudat and W.Reutter.Eds.) Lancaster: MTP Press. pp. 121-127.
16. *Tsuneki K, Ichihara K.* (1981) *Arch. Histol. Jpn.*, **44**, 1-13.
17. *Thonnissen E., Rabionet R. Arbones L. et al.* (2002) *Hum. Genet.*, **111**, 190-197.
18. *Iwai M., Miyashita T., Shimazu T.* (1991) *Eur. J. Biochem.*, **200**, 69-74.
19. *Miyashita T., Takeda A., Iwai M., Shimazu T.* (1991) *J. Biochem.*, **196**, 37-42.
20. *Clair C., Chalumeau C., Tordjmann T. et al.* (2001) *J. Cell. Sci.*, **114**, 1999-2007
21. *Temme A., Buchmann A., Gabriel H.D. et al.* (1997) *Curr. Biol.*, **7**, 713-716.
22. *Everi M., Ott T., Temme A. et al.* (2002) *Carcinogenesis*, **23**, 697-703.
23. *Nikolic I., Todorovic V., Koko V.* (1997) *Freiburg*, **67**.
24. *Ильин В.С.* (1966) *Вопр. мед. химии*, **12**, 3-23.
25. *Ильин В.С.* (1970) *Ж. эвол. биохим. и физиол.*, **6**, 148-161.
26. *Ильин В.С., Емельянец А.М., Плесков В.М., Разумовская Н.И., Семенова-Тян-Шанская В.В., Усатенко М.С., Шаныгина К.И.* (1972) *Пат. физиол. экспер. тер.*, N 3, 3-12.
27. *Buschbeck M., Eickhoff J., Sommer M.N., Ullrich A.* (2002) *J. Biol. Chem.*,

- 277, 29503-29509.
28. Stetak A., Csermely P., Ullrich A., Keri G. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **288**, 564-572.
29. Cui T.X., Iwai M., Hamai M., Shimazu T. (1999) *Regul. Pept.*, **83**, 117-122.
30. von Kugelgen I., Starke K. (1991) *TIPS*, **12**, 319-324.
31. Taborsky G.J., Dunning B.E., Havel P.J. et al. (1999) *Horm. Metab. Res.*, **31**, 351-354.
32. Cui T.X., Iwai M., Hamai M. et al. (2000) *Life Sci.*, **66**, 2593-2601.
33. Lamouche S., Martineau D., Yamaguchi N. (1999) *Am. J. Physiol.*, **276**, R162-170.
34. Decker K. (1998) *J. Med.*, **47**, 1-9.
35. Rehnmark S., Antonson P., Xanthopoulos K.G., Jacobsson A. (1993) *FEBS Lett.*, **318**, 235-241.
36. Cobb M.H. (1999) *Progr. Biophys. Molec. Biol.* **71**, 479-500.
37. Дегтярь В.Е., Подд Г.И., Скрыма Р.Н., Луйк А.И. (1991) *ДАН СССР*, **318**, 221-223.
38. Yoneda M., Tamori K., Sato Y. et al. (1997) *Hepatology*, **26**, 1203-1208.
39. Tamori K., Yoneda M., Yokohama S. et al. (1999) *Eur. J. Pharmacol.*, **380**, 31-35.
40. Macedo M.P., Lutt W.W. (1998) *Am. J. Physiol.*, **274**, G253-260.
41. Patarrao R.S., Macedo M.P., Raposo J.F. et al. (2001) *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **44**, 23-24.
42. Guarino M.P., Correia N.C., Raposo J. et al. (2001) *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **44**, 25-26.
43. Jungermann K., Puschel G.P., Gardemann A., Stumpel F. (1996) In: *Liver Innervation and the Neural Control of Hepatic Function*, (ed. T.Shimazu), London: John Libbey, pp. 105-113.
44. Fennekohl A., Sugimoto Y., Segi E. et al. (2002) *J. Hepatol.*, **36**, 328-334.
45. Seelaender M.C., Kazantzis M., Costa Rosa L.F. (1999) *Cell. Biochem. Funct.*, **17**, 151-156.
46. Tiegs G., Bang R., Neuhuber W.L. (1999) *J. Neuroimmunol.*, **96**, 131-143.
47. Fennekohl A., Lucas M., Puschel G.P. (2000) *Hepatology*, **31**, 1128-1134.
48. Шаныгина К.И., Парфенова Н.С. (1976) *Вопр. мед. химии*, **22**, 808-812.
49. Парфенова Н.С. (1976) *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **82**, 814-816.
50. Шаныгина К.И., Фомина М.П., Парфенова Н.С., Калишников Н.М. (1981) *Вопр. мед. химии*, **27**, 505-509.
51. Parfenova N.S., Kuznetsov A.S. (1997) In: *Liver and Nervous System*. (Falk Symposium 103), (D.Haussinger, K.Jungermann, eds) 74.
52. Parfenova N.S., Kuznetsov A.S. (1999) *Hepato-Gastroenterol.*, **46**, Suppl., 1.2, 1425.
53. Парфенова Н.С., Кузнецов А.С. (2002) Тез. научн. докл. III съезда биохимического общества, Санкт-Петербург, с. 455.
54. Berthoud H.R., Neuhuber W.L. (2000) *Auton. Neurosci.*, **85**, 1-17.
55. Hsieh P.S., Moore M.C., Neal D.W., Cherrington A.D. (2000) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **279**, E284-292.
56. Stumpel F., Kucera T., Gardemann A., Jungermann K. (1996) *Gastroenterology*, **110**, 1863-1869.
57. Stumpel F., Jungermann K. (1997) *FEBS Lett.*, **406**, 119-122.
58. Stumpel F., Scholtka B., Jungermann K. (2000) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **915**, 111-116.
59. Fennekohl A., Schieferdecker H.L., Jungermann K., Puschel G.P. (1999) *J. Hepatol.*, **30**, 38-47.
60. Nonogaki K., Iguchi A. (1997) *Life Sci.*, **60**, 797-807.
61. Meijerink W.J., Molina P.E., Lang C.H., Abumrad N.N. (1996) *Brain Res.*, **706**, 123-128.
62. Lutt W.W. (1999) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **77**, 553-562.
63. Sadri P., Lutt W.W. (2000) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **78**, 807-812.

## ПЕЧЕНЬ И НЕРВНАЯ СОСТЕМА

64. *Lautt W.W., Macedo M.P., Sadri P. et al.* (2001) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **281**, G29-36.
65. *Reid M.A., Latour M.G., Legare D.J. et al.* (2002) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **80**, 811-818.
66. *Latour M.G., Lautt W.W.* (2002) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **80**, 8-12.
67. *Horn C.C., Tordoff M.G., Friedman M.I.* (2001) *Brain Res.*, **919**, 198-206.
68. *Ji H., Graczyk-Milbrandt G., Friedman M.I.* (2000) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **278**, R1579-R1582.
69. *Izawa S., Inoue K., Adachi A., Funahashi M.* (2000) *Neurosci. Lett.*, **288**, 33-36.
70. *Haberich F.G.* (1968) *Fed. Proc.*, **27**, 1137-1141.
71. *Тырышкина Е.М.* (1989) *Физиол. ж. СССР.*, **75**, 90-96.
72. *Haussinger D.* (1998) *Contrib. Nephrol.*, **123**, 185-204.
73. *Haussinger D., Graf D., Weiergraber O.H.* (2001) *J. Nutr.*, **131**, (Suppl.9):2509S-2514S; discussion 2523S-2524S.
74. *Tsybenko V.A., Yanchuk P.I.* (1991) *J. Auton. Nerv. System.*, **33**, 255-266.
75. *Tanaka K., Inoue S., Saito S. et al.* (1993) *J. Auton. Nerv. Syst.*, **42**, 225-232.
76. *Yamazaki Y., Osaka T., Murakami T., Inoue S.* (2000) *Metabolism*, **49**, 574-578.
77. *Suga A., Hirano T., Kageyama H. et al.* (2000) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **278**, E677-683.
78. *Tanaka K., Inoue S., Nagase H. et al.* (1990) *J. Auton. Nerv. Syst.*, **31**, 41-46.
79. *Nijijima A., Meguid M.M.* (1998) *Brain Res. Bull.*, **45**, 437-441.
80. *Nijijima A., Miyata G., Sato T., Meguid M.M.* (2001) *Auton. Neurosci.*, **93**, 48-55.
81. *Nishizawa M., Nakabayashi H., Uchida K. et al.* (1996) *J. Auton. Nerv. Syst.*, **61**, 149-154.
82. *Nishizawa M., Nakabayashi H., Kawai K. et al.* (2000) *J. Auton. Nerv. Syst.*, **80**, 14-21.
83. *Stoyanova I.I., Gulubova M.V.* (2000) *Acta Histochem.*, **102**, 391-402.
84. *Barron H.V., Alam I., Lesh M.D. et al.* (1999) *Am. J. Gastroenterol.*, **94**, 986-989.
85. *Musca A., Mammarella A., Paoletti V. et al.* (2001) *Hepatology*, **33**, 482-483.
86. *Rangari M., Sinha S., Kapoor D. et al.* (2002) *Am. J. Gastroenterol.*, **97**, 707-713.
87. *Vasile L., Raica M., Georgescu D. et al.* (1997) *Abstr. Falk Symp. N 103. Liver and Nervous system, Freiburg*, 103.
88. *Lopez L., Gonzalez-Pardo H., Cimadevilla J.M. et al.* (2002) *Neurol.*, **173**, 275-282.
89. *Takahashi T., Kakita A., Sakamoto I. et al.* (2001) *Liver*, **21**, 300-308.
90. *McDougall A.J., Davies L., McCaughan G.W.* (2002) *Liver Transpl.*, **8**, 164-166.
91. *Volders P.G., Kulcsar A., Vos M.A.* (1997) *Cardiovasc. Res.*, **34**, 348-359.
92. *Perejaslova J.* (1997) *Freiburg*, 76.
93. *Haussinger D., Kircheis G.* (2002) *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, **91**, 957-963.

Поступила 15.04.2003

## LIVER AND NERVOUS SYSTEM

*N.S. Parfenova*

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences,  
Academician Pavlov street., 12, St-Petersburg, 197376, Russia; fax: (812) 234-9489

This review considers the liver adrenergic and cholinergic innervation in connection with its trophic function. The attempt was made to analyse mechanisms of nervous regulation of liver metabolism and to estimate the role of co-transmitters in metabolic functions of the peptidergic fibers. Liver and portal vein afferent sensors for amino acids, glucose, insulin, glucagon, leptin and osmosensors were described. These sensors detect the liver metabolic signals and transmit them by vagal hepatic afferents to the network of hypothalamic and cortical structures.

**Key words:** autonomic nervous system, liver, metabolism regulation