

ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

ВЫСОЦКАЯ Роза Андреевна

УДК 616.36 : 61 : 577.15/19+612.018 : 612.4

**ПРОСТАГЛАНДИНЫ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
ГОРМОНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ПЕЧЕНИ**

(03.00.04 — биохимия)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Москва — 1992

Работа выполнена в лаборатории гормонов пищеварительного тракта Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

Официальные оппоненты:

академик Российской АМН, доктор биологических наук, профессор **И. Б. Збарский**,
доктор медицинских наук, профессор **Л. Ф. Панченко**,
доктор биологических наук, профессор **М. М. Левачев**.

Ведущая организация — Институт биологической и медицинской химии Российской Академии медицинских наук.

Защита состоится « 17 » 15 1992 года
в « 14 » часов на заседании специализированного совета Д 053.22.02 при ордена Дружбы народов Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, медицинский факультет, к. 224.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « 16 » 15 1992 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор медицинских наук, профессор

В. Э. ТОРБЕК

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Изучение простагландинов (ПГ) – биологически активных веществ липидной природы – при физиологическом и патологических состояниях организма является одной из актуальных проблем современной биологии и медицины. ПГ широко распространены в пищеварительной системе и играют важнейшую роль в регуляции ее функций: оказывают цитопротективное действие в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и противовоспалительный эффект, модулируют секрецию гормонов поджелудочной железой, активно влияют на метаболические процессы в организме (С.Д.Варфоломеев, А.Т.Мевх, 1985; A. Bennett, 1977–1990; A. Robert 1986). Установлена тесная взаимосвязь между ПГ, гастроинтестинальными гормонами и циклическими нуклеотидами в осуществлении их регуляторных эффектов в желудочно-кишечном тракте и обмене веществ (В.Т.Ивашкин, 1981; Н.А.Федоров и др., 1990; S. Bergstrom 1982).

Вместе с тем, некоторые стороны многообразной физиологической активности ПГ продолжают оставаться практически невыясненными. В частности, учитывая особую значимость печени в обмене веществ и широкую распространенность ее заболеваний, представляется весьма актуальной разработка мало исследованного вопроса о роли ПГ в регуляции функций печени у человека в норме и в развитии ее патологии. Несомненно, что решение этой проблемы занимает важное место в выяснении патофизиологических механизмов хронических заболеваний данного органа, что определяется как активным участием печени в биосинтезе и метаболизме ПГ, так и значительным влиянием последних на биохимические процессы в ней (I. Viggolini et al., 1988; D. Kupfer, K. Holz, 1989). В последнее время в экспериментальных исследованиях выявлен выраженный цитопротективный эффект ПГ и их синтетических аналогов в печени от воздействия некоторых вирусов гепатита, а также предотвращения отложения липидов и повышенного образования коллагена (M. Ruwart et al., 1988; B. Ballet, 1989).

Многочисленные данные о зависимости биосинтеза, метаболизма и содержания ПГ в крови и тканях от обмена липидов, который может значительно нарушаться при хронических заболеваниях печени

(А.С.Логинов и соавт., 1982; М.Н.Маркова, 1982) указывают на важность изучения особенностей состояния простагландиновой системы у этих больных во взаимосвязи с липидным обменом.

Цель и задачи исследования. Основная цель настоящего исследования заключалась в изучении роли ПГ (Е, А, F_{2α}, простациклина, тромбоксана A₂) в регуляции функций печени и патогенезе ее хронических заболеваний, а также закономерностей взаимосвязи между ПГ и гастроинтестинальными гормонами у больных с данной патологией. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи :

1. Исследовать состояние простагландиновой системы у больных с жировой дистрофией печени, хроническим гепатитом, циррозом различной этиологии и тяжести болезни; изучить биохимические механизмы возможных нарушений биосинтеза ПГ.

2. Изучить влияние ПГЕ *in vitro* на активность липолитических процессов в печени человека в норме и при ее хронических поражениях, выяснить его значение в развитии нарушений липидного обмена при данной патологии.

3. С помощью исследования некоторых сторон метаболизма липидов определить роль эссенциальных жирных кислот в регуляции биосинтеза ПГ и их содержания в крови и тканях и обосновать подходы к применению патогенетической терапии хронических болезней печени.

4. Изучить особенности взаимосвязи между уровнем ПГ и циклических нуклеотидов в печени и крови, а также секрецией некоторых гастроинтестинальных гормонов, с одной стороны, и характером метаболических нарушений - с другой, у больных с поражением печени, что может служить основой для поисков активного вмешательства в патологические процессы.

5. Выяснить роль ПГ в гормональной регуляции желчевыделения и механизме действия холецистокинина на желчный пузырь у человека, а также в патогенезе желчевыделительной системы при хронических заболеваниях печени.

6. Изучить значение ПГ слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в развитии язвенных поражений в гастродуоденальной области при циррозе печени и их участие в заживлении

этих язв при лечении препаратами (венгер, энпростил), стимулирующими биосинтез ПГ и их цитопротективные эффекты.

7. С целью выяснения биохимических механизмов возможных нарушений образования ПГ при патологии печени исследовать активность фосфолипазы А и простагландинсинтетазы в микроцитах печени при ее экспериментальном поражении у белых крыс.

Научная новизна работы. Впервые в клинических исследованиях проведено углубленное изучение простагландиновой системы в норме и у больных с хроническими заболеваниями печени, проанализирована их взаимосвязь с гормональной функцией органов пищеварения. Получены приоритетные доказательства важной роли ПГ Е, А, F_{2α}, простациклина, тромбоксана А₂ в регуляции функций печени и в патогенезе ее хронических поражений.

Установлено значительное снижение эндогенного биосинтеза ПГ в печени у больных с ее жировой дистрофией, хроническим гепатитом, циррозом; выявлена корреляция этих изменений со степенью тяжести и этиологией заболевания, что свидетельствует об участии ПГ в развитии патологии данного органа. Расшифрованы неизвестные ранее биохимические механизмы нарушений биосинтеза ПГ в печени при ее поражении, включающие изменения метаболизма липидов, недостаточность предшественников ПГ - эссенциальных жирных кислот, снижение активности некоторых ферментов липидного обмена, а также ключевых ферментных систем образования ПГ - фосфолипазы и простагландинсинтетазы.

Впервые охарактеризованы особенности выделения ПГ с желчью у человека в норме и при болезнях печени. Установлена медиаторная роль ПГ, прежде всего ПГF_{2α}, в гормональной регуляции желчевыделения посредством их участия в реализации эффекта интестинального гормона холецистокинина.

Выявлена корреляция сниженного содержания ПГ в печени с изменениями состояния опосредующей их эффекты аденлативциклазной системы: снижением активности аденлативциклазы и уровня cAMP.

Получены приоритетные данные о том, что патогенез язвенно-язвенных поражений при хронических заболеваниях печени, в первую очередь при циррозе (так называемых "гепатогенных" язв), связан с нарушением биосинтеза защитных факторов гастроинтестинальной слизистой.

зистой оболочки - ШЕ, $\text{ПГ}_{2\alpha}$, простаглицлина - и некоторое повышение секреции агрессивных факторов - гастрин и пептикогена I.

Сформулирована концепция о множественности биохимических механизмов системного действия ПГ в организме, нарушения которых играют важную роль в возникновении гормональных и метаболических расстройств, способствующих развитию хронических болезней печени.

Научно-практическая значимость работы. Проведенные исследования существенно расширили современные представления о физиологической роли ПГ и их взаимосвязи с гастроинтестинальными гормонами у человека. Выявлены новые аспекты значения ПГ в регуляции функций печени и развитии ее хронических болезней. Изучены возможности регуляции уровня ПГ в тканях; научно обоснованы принципы патогенетической терапии хронических заболеваний печени с использованием фармакологического действия ПГ и их предшественников.

Установлено, что изменения в соотношении инсулина и С-пептида в крови являются критерием выявления нарушения метаболизма инсулина печенью и служат ценным диагностическим тестом наличия ее поражения. Показано важное значение функционального состояния данного органа в поддержании нормального уровня ПГ и гастроинтестинальных гормонов в крови.

Результаты исследований внедрены при проведении Всесоюзной школы на ВДНХ СССР для врачей-биохимиков и научных сотрудников "Современные радионуклидные методы в гастроэнтерологии" (1987 г.).

Материалы диссертационной работы внедрены с 1988 г. в курс лекций по биохимии в Московской Медицинской академии им. И.М.Сеченова и Московском медицинском институте им. Н.А.Семашко, а также по гастроэнтерологии на факультете усовершенствования врачей Военно-медицинской академии в г.Санкт-Петербурге.

Основные положения работы, выносимые на защиту.

1. Регулирующее влияние ПГ в функционировании печени, их роль в патогенезе ее хронических заболеваний.

2. Особенности нарушений эндогенного биосинтеза ШЕ, $\text{ПГ}_{2\alpha}$, простаглицлина и тромбоксана A_2 в печени при ее хронических болезнях, их взаимосвязь с изменениями в ней активности аденилатциклазной системы и секреции некоторых гастроинтестинальных гор-

монов. Ключевое значение этих нарушений в расстройствах метаболизма веществ.

3. Биохимические механизмы дефицита ПП при хронических поражениях печени.

4. Медиаторный эффект секретируемых с желчью ПП, особенно ППФ_{2α}, в реализации действия холецистокинина на желчевыделение у человека.

5. Научное обоснование клинического использования ПП и их предшественников - эссенциальных жирных кислот в лечении больных с хроническими заболеваниями печени.

6. Доказательства цитопротективного действия ПП в пищеварительной системе. Роль нарушений синтеза ПП в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и секреции гастрина в развитии эрозивно-язвенных поражений в гастродуоденальной области при хронических заболеваниях печени, прежде всего циррозе.

7. Концепция о множественности биохимических механизмов системного действия ПП в организме.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всесоюзной конференции "Теоретические и практические аспекты изучения питания человека" (Москва, 1980), Пленуме научного совета по терапии при Президиуме АМН СССР (Ташкент, 1980), Межинститутской сессии ЦНИИГастроэнтерологии и НИИ экспериментальной и клинической терапии Минздрава ГрузССР (Сигнахи, 1981), IV Всесоюзном симпозиуме по медицинской энзимологии (Алма-Ата, 1983), IV Всесоюзном симпозиуме по липидам (Ленинград, 1983), Всероссийском съезде общества гастроэнтерологов (Свердловск, 1983), Советско-Югославском симпозиуме "Новые принципы лечения желчно-каменной болезни хенодезоксихолевой кислотой" (Москва, 1984), IV Болгарском национальном конгрессе по гастроэнтерологии (София, 1985), V Советско-Чехословацком симпозиуме "Физиология и патология органов пищеварения" (Москва, 1984), V Всесоюзном биохимическом съезде (Киев, 1985), Пленуме Всесоюзного общества гастроэнтерологов (Рига, 1986), XIX Всесоюзном съезде терапевтов (Ленинград, 1987), Советско-Югославском симпозиуме "Применение препарата вентер (сукральфат) в лечении больных язвенной болезнью" (Москва, 1987), Всесоюзной школе на ВУХ СССР "Современные радионуклидные методы в гастроэнтерологии" (Москва, 1987), Республиканской научной кон-

ференции ЛитССР совместно со Всесоюзным обществом гастроэнтерологов "Современные тенденции развития теоретической и практической медицины" (Вильнюс, 1988), IV Всесоюзном симпозиуме "Роль циклических нуклеотидов и вторичных посредников в регуляции ферментативных процессов" (Петрозаводск, 1988), XXI Чехословацком конгрессе гастроэнтерологов (Карлови Вары, 1988), XIII Международном конгрессе гастроэнтерологов (Рим, 1988), Советско-Югославском симпозиуме "Клиническая эффективность и механизм действия препарата "Вентер" (Киев, 1988), Советско-Югославском симпозиуме "Современные аспекты лечения язвенной болезни" (Киев, 1989), Всесоюзном съезде гастроэнтерологов (Ленинград, 1990), ежегодных научных сессиях ЦНИИ Гастроэнтерологии (1987-1991), Пленуме Всероссийского общества гастроэнтерологов (Ростов-на-Дону, 1991).

Публикации. Материалы диссертации отражены в 33 работах, опубликованных в отечественных изданиях и за рубежом.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из: введения, обзора литературы (4 главы), описания материалов и методов исследований, изложения результатов собственных исследований и их обсуждения (8 глав), общего заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 361 стр. машинописного текста, содержит 52 рисунка и 32 таблицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных и материалов исследования. Исследования проведены более чем у 700 больных с патологией органов пищеварения, из которых 496 - больные с хроническими заболеваниями печени, 68 - с хроническими панкреатитами, 45 - с язвенной болезнью желудка, 99 - с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Диагноз был установлен на основании комплексного обследования больных, включающего клинико-биохимические и морфологические исследования, а также данные рентгенологического, эндоскопического и эхографического исследований, проведенных в ЦНИИГастроэнтерологии.

Обследованные больные были распределены на группы в зависимости от формы заболевания в соответствии с общепринятой классификацией (табл. I).

Таблица I

Характеристика обследованных больных

Диагноз	Количество обследованных			Возраст
	всего	мужчин	женщин	
Язвенная дистрофия печени	41	25	16	20-56
Хронический гепатит				
вирусный (HB _s Ag+)	116	66	50	18-65
HB _s Ag-	55	29	26	17-61
персистирующий	8	6	2	25-49
Цирроз печени				
первичный билиарный	50	49	1	40-63
HB _s Ag+	79	55	24	15-58
HB _s Ag-	55	26	29	17-61
алкогольный	50	45	5	36-65
Цирроз печени в сочетании с язвенной болезнью желудка	13	8	5	19-59
Цирроз печени в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки	29	17	12	18-63
Хронический панкреатит				
алкогольной этиологии	21	18	3	40-49
холепанкреатит	47	25	22	36-61
Язвенная болезнь желудка	45	26	19	22-58
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	99	48	51	24-65
Всего	708	443	265	

Исследования проводили в крови, желчи, желудочном соке, печени и слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (биооптимальный материал). Контрольная группа при проведении исследований в биоптатах печени и гастродуоденальной слизистой оболочке, а также желудочном соке включала лиц, проходивших обследование, у которых по данным морфологических исследований печень или слизистая оболочка не были изменены (16 человек). В случае проведения анализов в крови и желчи контролем служили образцы, полученные от здоровых доноров (58 человек).

Клинические исследования были дополнены экспериментальными на 400 белых крысах, что будет подробнее изложено ниже.

Радиоиммунные методы определения простагландинов,
гастроинтестинальных гормонов и циклических нуклеотидов

Определение ПГ, гастроинтестинальных гормонов и циклических нуклеотидов проводили путем радиоиммунного анализа (РИА) с использованием готовых наборов реактивов согласно приданной инструкции.

При определении ПГ Е, А, $F_{1\alpha}$ и $F_{2\alpha}$ применяли наборы фирмы "Clinical Assays" (США); перед радиоиммунным анализом ПГ экстрагировали по методу В. Jaffe (1974). О содержании в тканях и биологических жидкостях простаглицина и TxA_2 в связи с их нестабильностью судили по уровню их стабильных метаболитов - 6-кето-ПГ $F_{1\alpha}$ и TxB_2 , определенных с помощью наборов производства Института изотопов Академии Наук Венгрии.

Содержание в сыворотке крови иммунореактивных инсулина и С-пептида, а в плазме - гликана определяли стандартными наборами реактивов (соответственно): "Инсулин-кит" (Венгрия), "Риа-мат" С-пептид ("Birk-Mallinckrodt", ФРГ) и "Гликогон-кит" ("Cambridge Nuclear", США). Гастрин и пепсиноген I в сыворотке крови определяли соответственно наборами фирм "Cea Scrin" и "Scrin Biomedica" (Франция), цАМФ и цГМФ в крови и тканях - Института изотопов (ЧССР).

Радиоизотопные методы определения
активности простагландинсинтетазы и аденилатциклазы

Активность простагландинсинтетазы (циклооксигеназы, простагландинсинтазы. КФ I.14.99.1) определяли радиометрически в микросомах печени крыс (Н. Tai, 1976), измеряя содержание ПГ, образующихся при инкубации I- ^{14}C -арахидоновой кислоты и разделявшихся с помощью тонкослойной хроматографии (K. Green, B. Samuelsson, 1964).

Активность аденилатциклазы (КФ 4.6.1.1) в плазматических мембранах клеток печени определяли радиоизотопным методом В.А.Ткачука и соавт. (1981), основанном на измерении счета радиоактивности ^{32}P 3,5 АМФ, образующегося при ферментативном расщеплении субстрата ^{32}P АТФ.

Методы определения активности ферментов
и другие биохимические методы анализа

Активность фосфолипазы А (КФ 3.1.1.32) в микросомах печени крыс определяли по методу T. Takano et al. (1983), измеряя с помощью методов тонкослойной и газовой хроматографии содержание ли-

нолевой кислоты, освободившейся при ферментативном гидролизе специфического субстрата DL- α -фосфатидилхолиндиолеила.

Активность лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ, КФ 2.3.1.43) определяли по методу J.Glomset (1970), липази (КФ 3.1.1.3) - по методу A.Tietz (1969).

Активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ, КФ 2.6.1.12), аспартатаминотрансферазы (АсАТ, КФ 2.6.1.14), щелочной фосфатазы (КФ 3.1.3.1), а также липиды крови и желчи определяли общепринятыми методами (А.А.Покровский, 1969). Активность ферментов сыворотки крови выражали в международных единицах (микромоль за 1 мин. на 1 л).

Газохроматографический анализ жирнокислотного состава липидов крови. Газохроматографический анализ метиловых эфиров жирных кислот, полученных с помощью кислотного метилирования общих липидов, экстрагированных смесью Фолча (М.М.Левачев, 1986), проводили в хроматографе ХРОМ-4Г (ЧССР) с пламенно-ионизационным детектором. Использовали стеклянную колонку (0,4 x 200 см), наполненную твердым адсорбентом - "хромосорб" (США, 80-100 меш).

Уровень глюкозы в крови оценивали ортотолуидиновым методом.

Содержание общего белка в гомогенатах и субклеточных фракциях печени и плазме крови определяли по методу Лоури.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Простагландины у больных с хроническими заболеваниями печени

В результате проведенных радиоиммунологических исследований впервые установлено значительное снижение эндогенного биосинтеза ПГ в печени при ее хронических заболеваниях, проявлением которого явилось 1,5-3-кратное уменьшение содержания ПГЕ, ПГФ_{2 α} и 6-кето-ПГФ_{1 α} в ткани этого органа у большинства (до 75%) обследованных больных с жировой дистрофией печени, хроническим активным вирусным гепатитом и циррозом (ларичным билиарным, вирусным и алко-

3-147

гольным) (рис.1), а также уровня указанных ЛГ в плазме крови (табл.2). Степень выраженности этих изменений зависела от тяжести патологии (более существенная при циррозе по сравнению с жировой дистрофией и хроническим гепатитом) и природы заболевания (наличие вируса или алкоголя в его этиологии усугубляло эти нарушения).

Таблица 2
Содержание ЛГЕ и ЛГГ_{2α} в плазме крови при хроническом активном гепатите и циррозе печени (нг/мл) (M±m)

Группа больных	ЛГЕ	ЛГГ _{2α}
Контрольная	1,10±0,18	0,74±0,12
Хронический активный гепатит		
НВ ₅ Аg+	0,71±0,06	0,45±0,03*
НВ ₅ Аg-	0,84±0,08	0,51±0,04
алкогольный	0,61±0,10*	0,44±0,03*
Активный цирроз печени		
НВ ₅ Аg+	0,53±0,04*	0,41±0,04*
НВ ₅ Аg-	0,60±0,07*	0,43±0,02*
Первичный билиарный цирроз	0,48±0,06*	0,31±0,01*
Алкогольный цирроз	0,31±0,04*	0,14±0,01*

* - $p < 0,05$ относительно контроля

Следует отметить, что у больных циррозом печени, осложненным отечно-асцитическим синдромом, снижение концентрации ЛГ Е, А и Г_{2α} в плазме крови было более значительным, чем при циррозе без асцита (соответственно 0,34±0,15; 0,38±0,16; 0,12±0,07 по сравнению с 0,49±0,12; 0,47±0,11 и 0,21±0,06 нг/мл). Корреляция указанных сдвигов в образовании ЛГ со степенью тяжести и глубиной поражения печени позволили сделать вывод о важном значении ЛГ в патогенезе ее хронических заболеваний.

Изучение взаимосвязи между ЛГ и липидным обменом показало, что ЛГЕ в условиях *in vitro* ингибирует активность триглицеридной липазы в нормальной печени. Вместе с тем, при хроническом

активном гепатите и циррозе это ингибирование проявляется в значительно меньшей степени. Следует полагать, что эти данные, не описанные ранее в литературе, являются новым доказательством того, что сниженное образование в печени ПГЕ, обладающего анти-липолитическим действием (P.Mentz, 1974), а также ослабление его ингибирующего липолиз эффекта может приводить к повышенному включению свободных жирных кислот в триглицериды и депонированию последних в этом органе, что является одним из важных биохимических механизмов нарушений липидного обмена при хронических заболеваниях печени.

В противоположность выраженной недостаточности у больных с данной патологией стабильного метаболита простаглицлина - 6-кето-ПГF_{1α} уровень его антагониста - тромбоксана (Tx) B₂ в печени и крови был, напротив, повышенным, что наиболее заметно проявлялось при циррозе (в 1,5-2 раза относительно контроля).

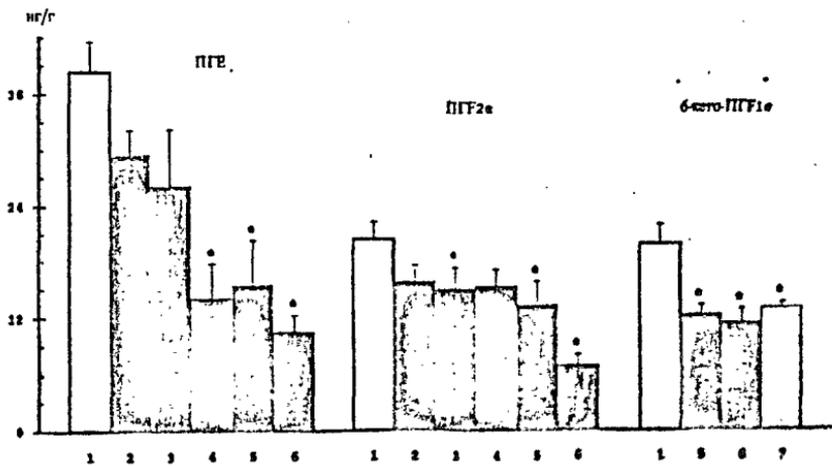


Рис. 1 СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С ЕЕ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.

- 1 - контроль, 2 - жировая дистрофия печени,
- 3 - хронический активный гепатит вирусный,
- 4 - активный цирроз печени вирусный,
- 5 - первичный билиарный цирроз печени,
- 6 - алкогольный цирроз печени,
- 7 - цирроз печени с гипертензией

* - $p < 0,05$ относительно контроля

При изучении биохимических механизмов нарушений биосинтеза ПГ показано, что одной из главных причин гипопростагландинемии у обследованных больных является выраженное снижение (на 25-50%) в составе фосфолипидов печени и крови содержания предшественников ПГ - эссенциальных (ненасыщенных) жирных кислот - линолевой ($C_{18:2}$) и арахидоновой ($C_{20:4}$), выявленное при их газохроматографическом анализе. Это связано в свою очередь с уменьшением (в 1,5-2 раза) в печени и крови активности триглицеридлипазы и лецитинхолестеринацилтрансферазы, регулирующих липидный обмен и поставляющих субстраты биосинтеза ПГ, поскольку его интенсивность зависит от степени гидролиза эфирносвязанных липидов (W.Lands et al., 1986).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном снижении биосинтеза ПГ в печени больных с ее хроническими заболеваниями, а также о взаимосвязи между простагландинами, состоянием липидного обмена и развитием нарушений функций данного органа. Это положение нашло убедительное подтверждение в наших дальнейших исследованиях с препаратом, богатым линолевой кислотой.

2. Роль эссенциальных жирных кислот в регуляции биосинтеза простагландинов при хронических заболеваниях печени

Проведенные исследования показали, что лечение больных с хроническими заболеваниями печени в течение 1-1,5 месяцев препаратом эссенциале^ж), в котором 70% эссенциальных жирных кислот представлены линолевой, являющейся одним из основных предшественников эндогенного биосинтеза ПГ, приводит к значительной стимуляции их образования. В частности, установлено выраженное повышение ранее сниженного уровня ПГ Е и А в плазме крови у больных первичным билиарным циррозом печени (с $0,45 \pm 0,11$ и $0,41 \pm 0,10$ нг/мл до $1,45 \pm 0,31$ и $2,55 \pm 0,39$ нг/мл, $p < 0,05$, соответственно). Аналогичные закономерности наблюдались и при жировой дистрофии печени, а также циррозе, осложненном отечно-асци-

ж) - В данном и 7 разделах клиническое обследование и лечение больных проведено старшим научным сотрудником отделения хронических заболеваний печени Э.д.Кондашовой (заведующий - академик РАМН профессор А.С.Логинов)

тическим синдромом, однако степень выраженности указанных изменений была различной и зависела от характера поражения печени. Отмечено также возрастание (в 1,5-2 раза) концентрации ПНТ_{2α} в крови у большинства (56%) обследованных больных, в то же время у 44% из них она не изменялась или даже несколько снижалась. Показано, что повышение образования ПН при хронических заболеваниях печени под влиянием эссенциале обусловлено достоверным увеличением содержания в крови эссенциальных жирных кислот - линолевой (C_{18:2}) и арахидоновой (C_{20:4}), которое сопровождалось снижением количества насыщенных жирных кислот (миристиновой - C_{14:0}, пентадекановой - C_{15:0}, пальмитиновой - C_{16:0}).

Положительная динамика в образовании ПН коррелировала с определенным восстановлением у части больных функций печени (нормализацией метаболизма липидов; снижением активности аламин- и аспаргатаминотрансфераз, уровня билирубина; уменьшением желтухи и улучшением самочувствия). Следует полагать, что регулирующее воздействие эссенциальных жирных кислот на липидный обмен опосредовано простагландинами, на что указывают и данные о существенном повышении (в среднем, в 1,5-3 раза) активности липазы, лецитинхолестеринацилтрансферазы и трибутириназы у больных с жировой дистрофией печени и циррозом под влиянием эссенциале.

Полученные результаты о снижении эндогенного биосинтеза ПН при хронических заболеваниях печени и стимуляции их образования при введении эссенциальных жирных кислот, что способствует улучшению функции этого органа, хорошо согласуются с современными представлениями о важном значении ПН в регуляции ключевых биохимических процессов, а также с появившимися в последнее время в литературе сведениями о цитопротективном действии ПН не только в желудочно-кишечном тракте, как было известно ранее, но и в печени. В экспериментальных исследованиях показаны защитные эффекты ПН и их синтетических аналогов в этом органе при поражении гепатотропными ядами, а также от воздействия некоторых вирусов гепатита, отложения липидов и повышенного образования коллагена (M. Ruwert et al., 1988; M. Abecassis et al., 1983). Механизм цитопротективного действия ПН в печени неясен, однако

полагают, что он может заключаться в стабилизации клеточных мембран, изменении метаболизма токсических веществ, улучшении в ней процессов микроциркуляции (J. Bruix et al. , 1985; F. Ballet, 1989).

На основании полученных нами новых данных сформулировано положение о тесной взаимосвязи между недостаточностью ПГ, нарушениями липидного обмена и развитием хронических болезней печени, что свидетельствует о важной роли ПГ в регуляции функций этого органа. Это позволило обосновать возможность направленного воздействия на метаболические нарушения, сопровождающие хронические заболевания печени, с целью их нормализации путем введения как предшественников эндогенного биосинтеза ПГ, так и, по-видимому, в ближайшем будущем - самих ПГ или их синтетических аналогов.

3. Значение простагландинов в желчевыделении и механизме действия холецистокинина на желчный пузырь в норме и при патологии печени

При анализе характера регулирующего влияния ПГ на печень значительный интерес представляет исследование их роли во внешнесекреторной функции этого органа, имеющей большое значение в процессах пищеварения и находящейся под контролем нейрогуморальных и ряда экзогенных факторов. В последнее время показано, что в желчи и стенке желчного пузыря содержатся ПГ, в основном Е и F, активно влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения (Е.Н.Кочина, 1983; P. Kaminski , 1967). Известно также, что хронические заболевания печени достаточно часто сопровождаются дискинезией желчевыделительной системы, патогенез которых неясен. С учетом ключевой роли интестинального гормона холецистокинина (ХЦК) в сокращении желчного пузыря и участия ПГ в реализации гормональных воздействий (F. Kiesel , 1976), мы исследовали значение ПГ в механизме действия ХЦК на желчный пузырь и развитии дискинезий желчевыделительной системы при хронических заболеваниях печени.

При исследовании ПГ в желчи установлены определенные закономерности в характере их выделения с желчью в двенадцатиперстную кишку под влиянием ХЦК. Результаты, представленные на рис.2,

полученные у больных жировой дистрофией печени с нормальной функцией желчного пузыря, указывают на существенное значение $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ в гормональной регуляции желчевыделения, в частности, его участие в осуществлении действия ХЦК на желчный пузырь. Об этом свидетельствовали, во-первых, параллельное увеличение объема дуоденального содержимого и повышение концентрации в нем основных компонентов желчи (холестерина, холевой кислоты) и $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ после стимуляции ХЦК, и, во-вторых, тот факт, что период максимальной экскреции желчи, который наблюдался через 10 минут после внутривенного введения гормона и соответствовал сокращению желчного пузыря, характеризовался и максимальным подъемом содержания в желчи $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ (от 1,1 до 4,8 нг/мл).

Вместе с тем, самый высокий уровень ПГЕ (4,6 нг/мл) в составе желчи не совпадал с периодом наибольшего ее выделения в двенадцатиперстную кишку: несмотря на увеличение дебита ПГЕ, максимальное возрастание его концентрации в отличие от $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ отмечалось лишь через 20 минут после гормональной стимуляции.

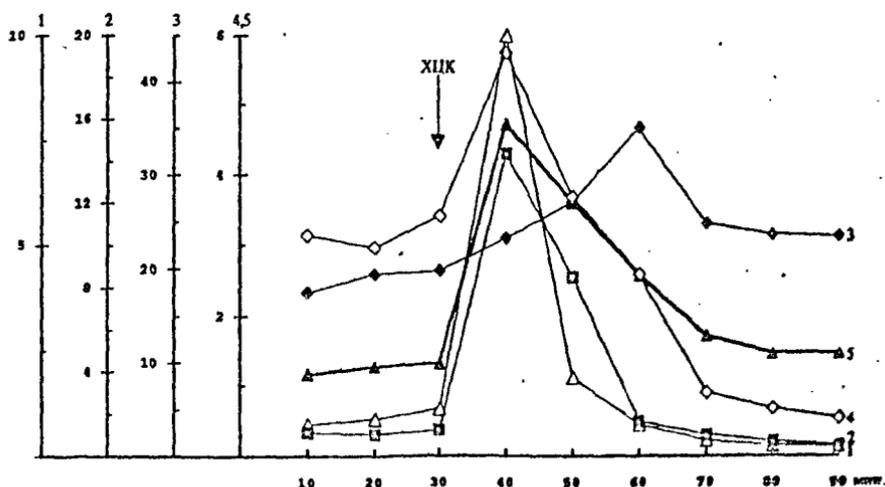


Рис. 2 ЭКСКРЕЦИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЖЕЛЧИ В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНУЮ КИШКУ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА (ХЦК, 1мг/кг массы тела) ПРИ НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ.

1 - холестерин (ммоль/л), 2 - холевая кислота (г/л), 3 - объем желчи (мл), 4 - $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ (нг/мл), 5 - ПГЕ (нг/мл).

Полученные данные позволили заключить, что холератический эффект холецистокинина опосредуется простагландинами, в основном $PG_{2\alpha}$. При изменении функции желчного пузыря (гипофункции) характерным является существенное снижение как концентрации $PG_{2\alpha}$ во всех порциях желчи, так и его дебита (последнего - в среднем на 33,8% по сравнению с лицами с нормальной функцией желчного пузыря), а также замедление во времени (от 10 до 20 минут) периода максимального повышения уровня $PG_{2\alpha}$ после стимуляции ХЦК. Слдует полагать, что эти факторы могут явиться одними из механизмов нарушения гормональной регуляции процессов желчевыделения при гипофункции желчного пузыря. Это убедительно подтверждают результаты обследования больных жировой дистрофией печени с гипофункцией желчного пузыря, получавших в течение I месяца препарат линолевой кислоты эссенциале. У больных существенно возрастал сниженный ранее уровень $PG_{2\alpha}$ в желчи, как в базальных условиях (в среднем на 45%), так и под влиянием ХЦК (на 35-40%, $p < 0,05$). Эти данные коррелировали с определенной нормализацией функционального состояния желчного пузыря, выявленной рентгенологически, положительными изменениями химического состава желчи, а также улучшением у этих больных функции печени. Подтверждением активного вовлечения $PG_{2\alpha}$ в осуществление холецистокинетического эффекта являются также: свойственная PG общал медиаторная функция; усиление $PG_{2\alpha}$ выделения желчи из печени и действия ХЦК, выявленные в экспериментальных исследованиях (K.Nakata et al., 1986; A.Qvist, 1991).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о медиаторной роли PG , особенно $PG_{2\alpha}$, в реализации действия холецистокинина на желчный пузырь у человека и их возможном участии в патогенезе дискразий желчевыделительной системы при хронических заболеваниях печени.

4. Состояние аденилатциклазной системы печени при ее хронических заболеваниях

Аденилатциклазная система играет ключевую роль в механизме действия PG в регуляции их синтеза в печени (M.Garrity et al., 1987). Образующийся под воздействием мембраносвязанного фермен-

та аденилатциклазы циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) является основным медиатором эффектов ПГ E и P₂O через различные нуклеотиды - цАМФ и цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат) соответственно (F. Kuehl, 1979), определяли также уровень цГМФ в печени и плазме крови. Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении активности аденилатциклазы в печени при ее хронических заболеваниях, степень которого зависела от тяжести патологического процесса и была наиболее существенной при циррозе, особенно алкогольной этиологии (табл. 3). Эти изменения коррелировали с достоверным уменьшением содержания цАМФ в печени и плазме крови, что было наиболее выраженным при активном циррозе печени в стадии обострения (в печени - 7,02±0,32 пмоль/мг белка, в крови - 14,70±1,32 пмоль/мл по сравнению с 13,65±0,89 пмоль/мг белка и 24,30±0,95 пмоль/мл в контроле, соответственно). Содержание цГМФ в печени и плазме крови

Таблица 3

Активность аденилатциклазы в печени у больных с ее хроническими заболеваниями (пмоль/мг белка/мин) (M±m)

Группа больных	Активность аденилатциклазы
Контрольная	18,60±0,70
Хронический активный гепатит вирусный (HBsAg+)	14,14±0,50 ^ж
Хронический персистирующий гепатит	12,82±0,83 ^ж
Жировая дистрофия печени	13,90±0,96
Первичный билиарный цирроз печени	4,94±0,58 ^{жж}
Активный цирроз печени алкогольный	4,07±0,25 ^{жж}

* - p < 0,05; ** - p < 0,01 по сравнению с контролем

этих больных, напротив, несколько возрастало (в среднем от 30% при хроническом активном гепатите до 50% при циррозе). При этом соотношение ЦАМФ/ЦПМФ было заметно сниженным, что является отражением значительных нарушений в активности циклазных систем в печени при ее патологии. Эти данные указывают на сопряженность снижения биосинтеза ПГ в печени при ее хронических заболеваниях с изменениями активности аденилатциклазной системы, что согласуется с имеющимся в литературе мнением о взаимозависимости уровней ЦАМФ и ПГ в клетке (С.Д.Варфоломеев, А.Т.Моч, 1985).

Таким образом, изменение функции аденилатциклазной системы, опосредующей эффекты ПГ и гастроинтестинальных гормонов в печени, является важным звеном в механизме развития метаболических расстройств при заболеваниях этого органа.

5. Панкреатические гормоны при хронических заболеваниях печени

Значительное влияние ПГ на секрецию панкреатических гормонов (М.Морган, 1988), важнейших регуляторов метаболического гомеостаза, и в то же время участие этих гормонов в образовании и метаболизме ПГ (N.Begum et al., 1985; C.Dietue et al., 1986) предопределили целесообразность исследования эндокринной функции поджелудочной железы при патологии печени.

Исследование в крови больных с хроническими заболеваниями печени иммунореактивных инсулина, С-пептида и глюкагона, как показателей гормональной активности поджелудочной железы, позволило выявить нарушения ее эндокринного аппарата, степень которых зависела от тяжести, длительности и этиологии заболевания (табл.4). Следует прежде всего отметить значительную гиперинсулинемию и гиперглюкагонемию, характерные для подавляющего большинства (89%) обследованных больных. При этом наиболее высокое содержание инсулина отмечено при алкогольных поражениях печени. В то же время уровень С-пептида, образующегося в эквивалентных количествах с инсулином из проинсулина в β -клетках поджелудочной железы, в крови больных с патологией печени был снижен.

Таким образом, несмотря на повышенное содержание в крови инсулина, исследование С-пептида позволило выявить снижение функции β -клеток при хронических заболеваниях печени. Это связано с тем, что уровень инсулина в периферической крови зависит от функционального состояния печени, которая в норме метаболизирует более половины присутствующего в портальной крови инсулина (R. Cornell, 1982). При патологии же печени его катаболизм

Таблица 4

Содержание глюкагона, инсулина и С-пептида в крови больных с хроническими заболеваниями печени (M+m)

Группа обследованных	Глюкагон, нг/л	Инсулин, нмоль/л	С-пептид, нмоль/л	Коефициент инсулин/С-пептид
Контрольная	89,62 ±10,56	0,12 ±0,03	0,62 ±0,09	0,19 ±0,03
Жировая дистрофия (алкогольная)	128,60 ±16,26	0,25* ±0,02	0,25* ±0,04	1,00* ±0,04
Хронический активный гепатит вирусный (HB Aо+)	115,51 ±12,17	0,20* ±0,02	0,51 ±0,06	0,39* ±0,03
Первичный билиарный цирроз печени	125,30* ±6,13	0,24* ±0,02	0,43 ±0,05	0,56* ±0,06
Цирроз печени алкогольный	145,60* ±14,15	0,32* ±0,05	0,19* ±0,08	1,68* ±0,20

* - $p < 0,05$ относительно контроля

в гепатоцитах понижается, что и является одной из основных причин развития гиперинсулиемии. Вместе с тем, уровень С-пептида в крови, в отличие от инсулина, не зависит от функционального состояния печени, поскольку он метаболизируется лишь в почках, и, следовательно, отражает истинную секрецию инсулина и С-пептида β -клетками поджелудочной железы (R. Bersina et al., 1987). Интересно, что соотношение инсулин/С-пептид при алкогольных поражениях печени возрастало в 5-8 раз. Это соответствует данным литературы о том, что изменение указанного соотношения может использоваться в качестве критерия выявления нарушений в экстракции и метаболизме инсулина печенью (K. Polonsky, A. Rubinstein,

1984).

Нарушения в секреции панкреатических гормонов были подтверждены нами и при проведении теста на толерантность к глюкозе. На рисунке 3 четко видны более выраженные и продолжительные по сравнению с нормой гиперинсулинемия и гиперглюкагонемия у обследованных больных в ответ на гипергликемию после введения глюкозы, что свидетельствует о нарушении гормональной функции не только β -, но и α -клеток поджелудочной железы, особенно при алкогольных поражениях печени. Эти результаты представляют интерес в связи с известной ролью данных гормонов в регуляции метаболизма глюкозы: гиперинсулинемия и гиперглюкагонемия могут способствовать развитию нарушений углеводного обмена при заболеваниях печени, в частности, приводить к гипергликемии.

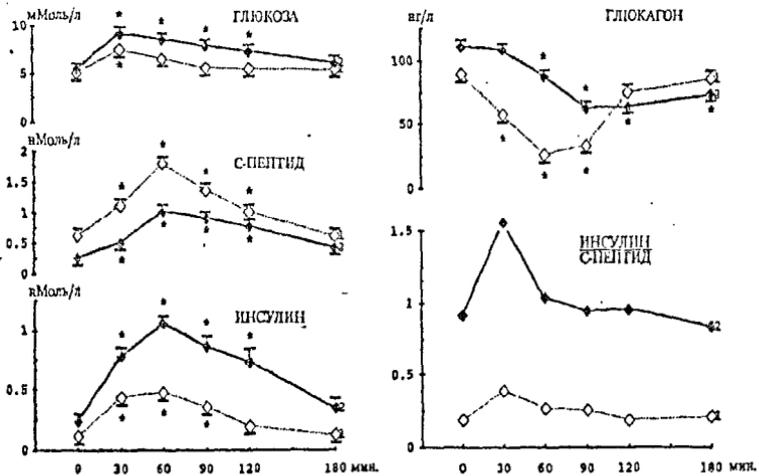


Рис. 3 ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА.

1 - контроль, 2 - алкогольная жировая дистрофия печени.

* -- $p < 0.05$ относительно базального уровня.

Тесная взаимосвязь панкреатических гормонов с метаболическими процессами в организме указывает на то, что нарушение секреции этих гормонов может привести к существенным расстройствам многих сторон обмена веществ и способствовать хронизации болезни. С учетом этих факторов предпринимаются попытки использования в клинической практике инсулин-глюкагоновых инфузий для лечения алкогольных гепатитов (J. Reber et al., 1987) и цирроза печени, в том числе с портальной гипертензией (G. Silva, 1990).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изменение уровня панкреатических гормонов в крови является дополнительным диагностическим тестом наличия патологии печени, а также позволяют еще раз подчеркнуть существенное значение функционального состояния этого органа для поддержания нормального уровня панкреатических гормонов в крови, что является одним из необходимых условий биохимического гомеостаза.

6. Цитопротективное действие простагландинов и "гепатогенные" язвы

Одним из наиболее важных эффектов ПГ E, I₂ (простациклин) и P_{2α} в пищеварительной системе является их цитопротективное и противовоспалительное действие в гастродуоденальной слизистой оболочке (A. Robert, 1988; S. Konturek, 1988). Исходя из собственных данных о дефиците ПГ при хронических заболеваниях печени, нередко сопровождающихся эрозивными поражениями в гастродуоденальной области, вплоть до развития так называемых "гепатогенных" язв при циррозе (А.С. Логинов, З.Д. Кондашова, 1990), мы изучали роль ПГ в патогенезе этих язвенных поражений.

Как видно из таблицы 5, содержание ПГЕ, ПГP_{2α} и 6-кето-ПГI_α (стабильный метаболит простациклина) в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ, фундальный отдел) у больных с активным циррозом печени существенно снижается по сравнению с контролем (лица без нарушений функций печени, у которых по данным гастроскопии и гистологического исследования слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки не была изменена). Обращает на себя внимание более значительное уменьшение уровня всех изученных ПГ в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при циррозе печени, осложненном язвенной болезнью.

Таблица 5

Содержание простагландинов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у больных циррозом печени (нг/г ткани)

Группа обследованных	$M \pm m$		
	ПГЕ	ПГГ ₂ α	6-кето-ПГГ ₁ α
Контрольная	550,7 \pm 20,9	256,7 \pm 16,4	218,9 \pm 13,2
1-я гр. Цирроз печени активный	341,7 \pm 42,2 [*]	164,0 \pm 15,6 [*]	141,9 \pm 28,4 [*]
2-я гр. Цирроз печени + язвенная болезнь желудка			
вне язвы	209,3 \pm 41,8 [*]	112,1 \pm 14,0 [*]	61,9 \pm 9,3 [*]
край язвы	71,0 \pm 18,9 ^{**}	59,5 \pm 14,5 ^{**}	36,9 \pm 6,0 ^{**}
3-я гр. Цирроз печени + язвенная болезнь луковицы 12-п. кишки			
вне язвы	231,5 \pm 24,7 [*]	128,7 \pm 13,9 [*]	72,6 \pm 13,3 [*]
край язвы	130,5 \pm 24,3 ^{**}	81,5 \pm 13,4 ^{**}	57,0 \pm 12,7 ^{**}
4-я гр. Язвенная болезнь желудка			
вне язвы	280,6 \pm 35,1 [*]	158,6 \pm 20,1 [*]	
край язвы	165,8 \pm 14,5 ^{**}	80,4 \pm 16,2 ^{**}	
5-я гр. Язвенная болезнь луковицы 12-п. кишки			
вне язвы	220,5 \pm 16,7 [*]	157,6 \pm 9,7 [*]	
край язвы	152,1 \pm 9,1 ^{**}	110,5 \pm 10,9 ^{**}	

У больных 1, 2 и 4-й групп исследования проводили в биоптатах слизистой оболочки, полученных при гастроскопии с прицельной биопсией из фундального отдела желудка, а у больных 3 и 5-й групп - из двенадцатиперстной кишки.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ относительно контроля.

в этой области. Закономерным при этом явилось отчетливое достоверное снижение содержания ПГ как вне язвы, так и, особенно резко выражено, в краях язвенного дефекта. При обострении заболевания количество ПГЕ, ПГФ_{2α} и 6-кето-ПГФ_{1α} в СОЖ у больных циррозом, осложненным язвой желудка, было соответственно на 29, 30 и 22% ниже, чем в стадии ремиссии. Это свидетельствует о том, что степень выраженности нарушений в образовании ПГ в гастродуоденальной слизистой оболочке при хронических заболеваниях печени зависит от тяжести болезни.

Анализ полученных результатов показал также более резкое уменьшение образования ПГ в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при циррозе, осложненном язвой, по сравнению с больными, у которых была только язвенная болезнь в гастродуоденальной области (табл.5), что обусловлено, по-видимому, существенным дефицитом ПГ при патологии печени.

Важно отметить, что сниженный уровень ПГ в СОЖ у обследованных больных коррелировал с уменьшением их концентрации в желудочном соке как базальном, так и после стимуляции гистамином.

Это уменьшение отмечалось у 54% больных хроническим активным гепатитом (ХАГ) вирусной этиологии (в среднем на 20-30%, $p > 0,05$), являясь более выраженным (в 1,5-2 раза) при хроническом активном гепатите алкогольной природы и циррозе различной этиологии (вирусном - HBsAg+, первичном билиарном, алкогольном), и было наиболее значительным при циррозе печени, сочетающемся с язвенной болезнью. Установленный нами параллелизм в изменениях содержания ПГ в СОЖ и желудочном соке соответствует данным литературы о том, что секреция этих веществ с желудочным соком отражает состояние процессов биосинтеза ПГ в СОЖ (C. Johnson, S. Bergstrom, 1982).

Таким образом, полученные нами новые данные свидетельствуют о значительном снижении эндогенного биосинтеза ПГ в гастродуоденальной слизистой оболочке при хронических заболеваниях печени, особенно циррозе. ПГЕ, простаглицлины и ПГФ_{2α}, обладая цитопротективными эффектами, играют исключительно важную роль в поддержании целостности и высокой резистентности гастродуоденальной слизистой. В связи с этим выявление недостаточности этих ПГ в СОЖ или желудочном соке имеет диагностическое и про-

гностическое значение, поскольку их дефицит в СОЖ является характерным для язвенной болезни (A. Bennett, 1988).

Оказалось, что изменения в образовании ПГ в СОЖ способствуют развитию нарушений желудочной секреции, проявлением которых явилось повышение концентрации гастрина в сыворотке крови обследованных больных, более выраженное при циррозе, особенно алкогольной этиологии (до $85,4 \pm 12,3$ нг/мл от $66,4 \pm 10,5$ в контроле) или при осложнении язвенной болезнью ($90,6 \pm 10,4$ нг/мл). Это сопровождалось и увеличением содержания в крови пепсиногена I (на 25-40%). Складывается впечатление, что эффекты сниженного образования в СОЖ цитопротективных факторов - ПГ - усиливаются повышением секреции в желудке факторов агрессии, которыми являются гастрин и пепсиноген I, что способствует развитию "гепатогенных" язв.

Механизмы снижения биосинтеза ПГ в гастродуоденальной слизистой оболочке могут включать: возможные изменения активности специфических ферментных систем, участвующих в биосинтезе ПГ, сопряженные со сдвигами в циклазных системах; типичный для хронических заболеваний печени дефицит ПГ и их предшественников - ненасыщенных жирных кислот; наличие в этиологии болезни алкоголя, который при хроническом введении ингибирует процессы циклооксигеназного превращения арахидоновой кислоты в ПГ и индуцирует язвообразование (D. Segarnic, J. Rotrosen, 1987); ухудшение пищевого статуса больных при хронических заболеваниях печени (T. Aizakawa et al., 1987) и др.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что нарушения биосинтеза ПГ в гастродуоденальной слизистой оболочке играют существенную роль в развитии язвенных поражений при хронических заболеваниях печени, особенно циррозе. С учетом защитных эффектов ПГ от различных поражений не только в желудочно-кишечном тракте, но и в печени (F. Ballet, 1991), изменения в образовании и секреции ПГ в слизистой оболочке могут явиться одним из факторов риска в патогенезе "гепатогенных" язв. В связи с этим при лечении больных циррозом, как несложненным, так в осложненном язвенной болезнью в гастродуоденальной области, перспективным является применение препаратов, стимулирующих процессы образования ПГ различными путями, для нормализации

структуры и функции органов пищеварения.

7. Роль простагландинов гастродуоденальной слизистой оболочки в заживлении язв у больных циррозом печени, осложненным язвенной болезнью

Исследовали клиническую эффективность и механизм действия нового противоязвенного препарата энпростила (фирма "Синтекс", Швейцария), который является синтетическим аналогом ПГЕ₂. Обследовано 33 больных, у 17 из которых был диагностирован цирроз печени, сочетавшийся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ("гепатогенные" язвы), а у 16 - только язвенная болезнь в этой области. Язвы были в основном средней глубины или глубокими, их размеры варьировали от 0,3 до 1,5 см. При лечении энпростилом (в суточной дозе 90 мг) стихание болей наступало в течение 2-10 дней. Рубцевание язв у большинства (66%) больных с язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки отмечено через 14-21 день, а у 34% - через 30-64 дня. В то же время заживление "гепатогенных" язв наступало несколько позднее: у 70% больных в течение 30-40 дней, а у 30% - 45-64 дней. Побочных действий при применении энпростила практически не наблюдалось.

Проведенные исследования выявили значительное снижение содержания ПГ Е и F_{2α} в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (биопсийный материал) у больных обеих групп до начала лечения как вне язвы, так и в еще большей степени - в краях язвенных поражений по сравнению с контролем (лица без существенных нарушений функции печени и желудочно-кишечного тракта (рис.4)). Обращает внимание, что при сочетанных поражениях печени и двенадцатиперстной кишки уменьшение уровня ПГ было более существенным, чем у больных без патологии печени.

Заживление "гепатогенных" язв в результате лечения энпростилом сопровождалось выраженным повышением содержания ПГ в слизистой из рубца в области зажившей язвы, в частности, уровень ПГЕ увеличивался на 50%, а ПГF_{2α} - на 80% относительно их содержания до начала лечения. При этом повышалось также их количество в слизистой вне язвы, приближаясь к контрольным величинам. Аналогичные изменения были характерными и для больных язвенной болезнью без патологии печени.

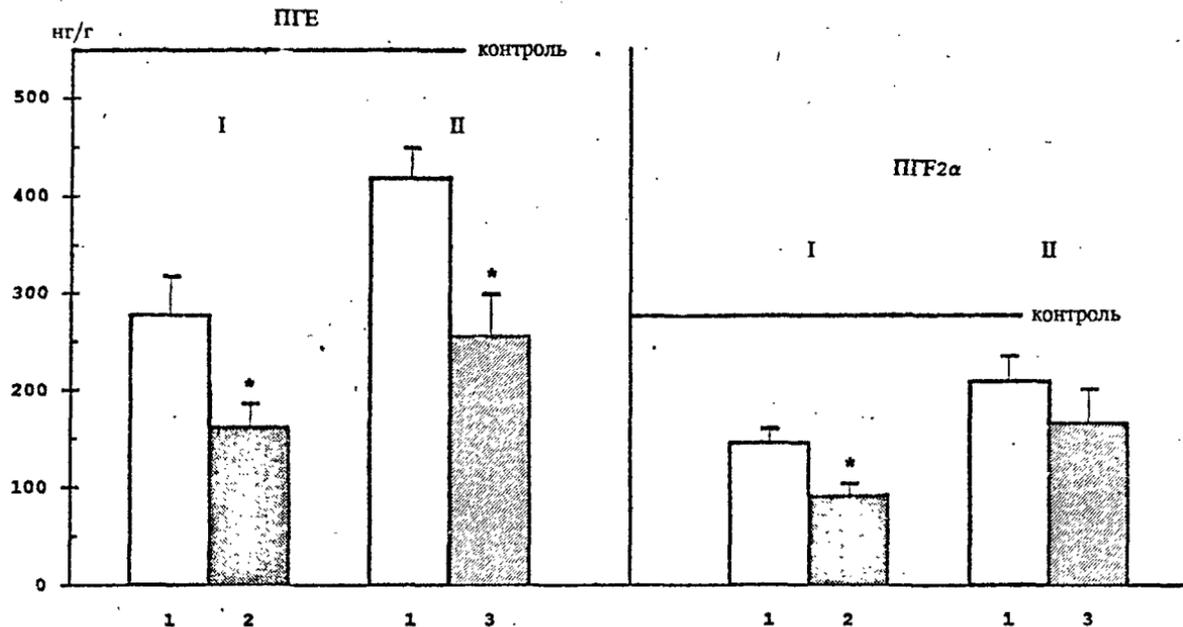


Рис. 4. ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ЭНПРОСТИЛОМ.

I - до лечения, II - после лечения; 1 - вне язвы (слизистая антрального отдела желудка), 2 - из края язвы (луковица 12-п.кишки), 3 - из участка заживления язвы (в луковице 12-п.кишки).

* - $p < 0.05$ относительно уровня вне язвы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что энпростил является достаточно эффективным противовоспалительным средством. Следует полагать, что выявленный при этом более длительный период заживления "гепатогенных" язв обусловлен, по-видимому, установленным нами значительным дефицитом ПГ в организме больных с хроническими заболеваниями печени. Наступающее вследствие применения энпростила повышение содержания ПГ Е и $E_{2\alpha}$, играющих важную роль в цитопротекции желудочно-кишечного тракта, в гастродуоденальной слизистой способствует мобилизации ее защитных факторов (увеличению выработки слизистого секрета и секреции бикарбонатов, улучшению микроциркуляции крови, стимуляции регенерации слизистой и др.), что приводит к заживлению язвенных поражений. Эти данные согласуются с имеющимися в литературе отдельными сообщениями о противовоспалительном действии синтетических аналогов ПГЕ₂ (S.Konturek et al. , 1987).

Таким образом, применение препаратов синтетических аналогов ПГЕ₂, клиническая эффективность которых обусловлена цитопротективными эффектами в пищеварительной системе, является патогенетически обоснованным в терапии хронических заболеваний печени, сопровождающихся эрозивно-язвенными поражениями в гастродуоденальной области.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

8. Активность простагландинсинтетазы и фосфолипазы в печени белых крыс при экспериментальном поражении четыреххлористым углеродом

Для более углубленного изучения биохимических механизмов развития дефицита ПГ у больных с хроническими заболеваниями печени были проведены экспериментальные исследования, которые позволили на субклеточном уровне изучить активность основных ферментов циклооксигеназного пути образования ПГ - фосфолипазы А и простагландинсинтетазы в ткани этого органа при его хроническом поражении четыреххлористым углеродом. Проведенные морфологические исследования (совместно с ведущим научным сотрудником Института питания Российской АМН д.м.н. А.Л.Поздняковым) выяви-

ли у животных, получавших CCl_4 (2 г на кг массы тела) в течение 2 недель, наличие экспериментальной жировой дистрофии печени, через 1 месяц опыта - явления экспериментального хронического гепатита, через 3 месяца - цирроз.

В результате проведенных исследований впервые установлено выраженное снижение активности простагландинсинтетазы в микросомах печени крыс с ее хроническим поражением, которое проявлялось на всех стадиях этого поражения и было наиболее значительным (в 2 раза) при экспериментальном циррозе (рис 5). Аналогичные закономерности были характерными и для фосфолипазы А: уменьшение активности на 43% при экспериментальном хроническом гепатите, на 54% - при циррозе. Интересно отметить, что при инкубации с арахидоновой кислотой (10^{-6} М) или препаратом фосфолипазы A_2 (5 мд/мл) наблюдалось значительное (в 2-3,5 раза) увеличение активности простагландинсинтетазы относительно ее базального уровня. Оказалось, что активаторами фосфолипазы А являются арахидоновая кислота (10^{-6} М) и ЦАМФ (10^{-3} М). Добавление в инкубационную среду фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилинозит и эссенциале (10^{-3} М) также приводило к выраженному (в 2-3 раза) возрастанию ранее сниженной активности фосфолипазы А в пораженной печени по сравнению с исходным уровнем. При этом фосфолипиды, эссенциальные жирные кислоты и ЦАМФ являлись стимуляторами активности и простагландинсинтетазы, и фосфолипазы А как в контрольной печени, так и при ее поражении.

Таким образом, экспериментальные исследования подтвердили данные, полученные нами в клинических исследованиях у больных с хроническими заболеваниями печени, о возможности активации эндогенного биосинтеза ПГ путем введения их предшественников - эссенциальных жирных кислот (свободных или в составе фосфолипидов). Полученные результаты позволили также заключить, что патогенетические механизмы недостаточности ПГ в печени при ее хронических поражениях включают выраженное снижение активности ключевых ферментов образования ПГ - фосфолипазы А и простагландинсинтетазы, обусловленное нарушением функционального состояния мембран клеток печени при ее патологии и недостаточности их субстратов - фосфолипидов и жирных кислот.

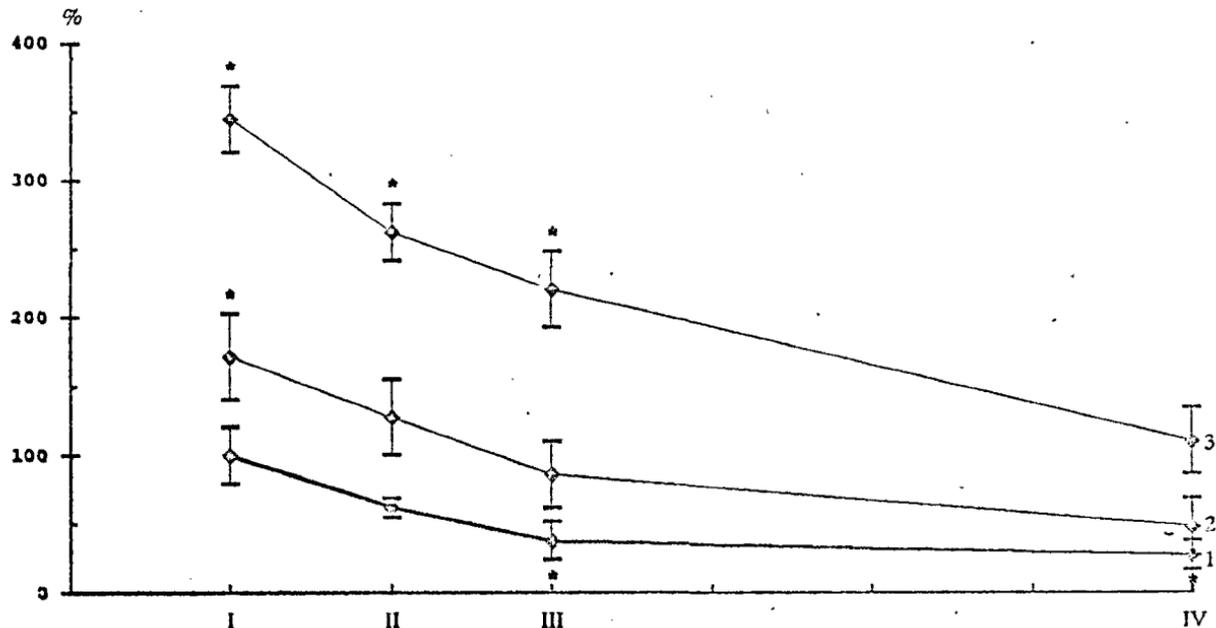


Рис. 5. АКТИВНОСТЬ ПРОСТАГЛАНДИНСИНТЕТАЗЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ CCl_4 .

I - фон, II - экспериментальная жировая дистрофия, III - экспериментальный гепатит, IV - экспериментальный цирроз печени.

1 - базальная активность ПГ-синтетазы, 2 - активность ПГ-синтетазы при добавлении фосфолипазы, 3 - активность ПГ-синтетазы при добавлении арахидоновой кислоты.

* - $p < 0.05$ относительно базального уровня в фоновом периоде.

Примечание: все значения рассчитаны в % от базальной активности в фоновом периоде.

ж ж

Проведенные исследования позволили установить важную роль простатландинов в регуляции функций печени и в патогенезе ее хронических заболеваний, о чем свидетельствует взаимосвязь между нарушениями их эндогенного биосинтеза и развитием метаболических и гормональных расстройств при патологии данного органа.

Собственные результаты и анализ данных литературы позволили предложить схему, принципиально отражающую уникальную роль П в развитии хронических болезней печени (рис.6). Обобщая вышесказанное, можно заключить, что биохимические механизмы развития изменений в биосинтезе П и тромбксана A_2 в печени включают: нарушения липидного обмена, сдвиги в активности специфических ферментных систем биосинтеза и метаболизма П , снижение активности аденилатциклазной системы, воздействие вируса и алкоголя, изменение иммуно-биологической резистентности организма, явления портальной гипертензии и застойной гастропатии и др.

В свою очередь, нарушения биосинтеза П вызывают сдвиги в активности циклазных систем и обусловленные ими изменения активности протеинкиназ и процессов фосфорилирования, необходимых для нормального функционирования клетки, нарушения целостности и проницаемости мембран клеток печени, изменения секреции панкреатических гормонов, что в конечном итоге приводит к различным ферментативным, метаболическим и гормональным нарушениям. Кроме того, отклонения в образовании П в печени способствуют возникновению изменений процессов гемодинамики и микроциркуляции в данном органе, что является одной из важных причин развития портальной гипертензии и гепатобиллярного синдрома, нарушений желчеобразования и желчевыделения, а также усиленного коллагенообразования. Совершенно очевидно, что следствием сниженного содержания П в печени, особенно П E , $\text{F}_2\alpha$ и протацклина, является ослабление в ней их цитопротективного действия. Таким образом, возникает определенный замкнутый круг, основанный на тесной взаимосвязи и взаимоусугублении указанных процессов, способствующих хронизации болезней печени. Из этого следует, что нормальное образование в ней различных П (E , A ,

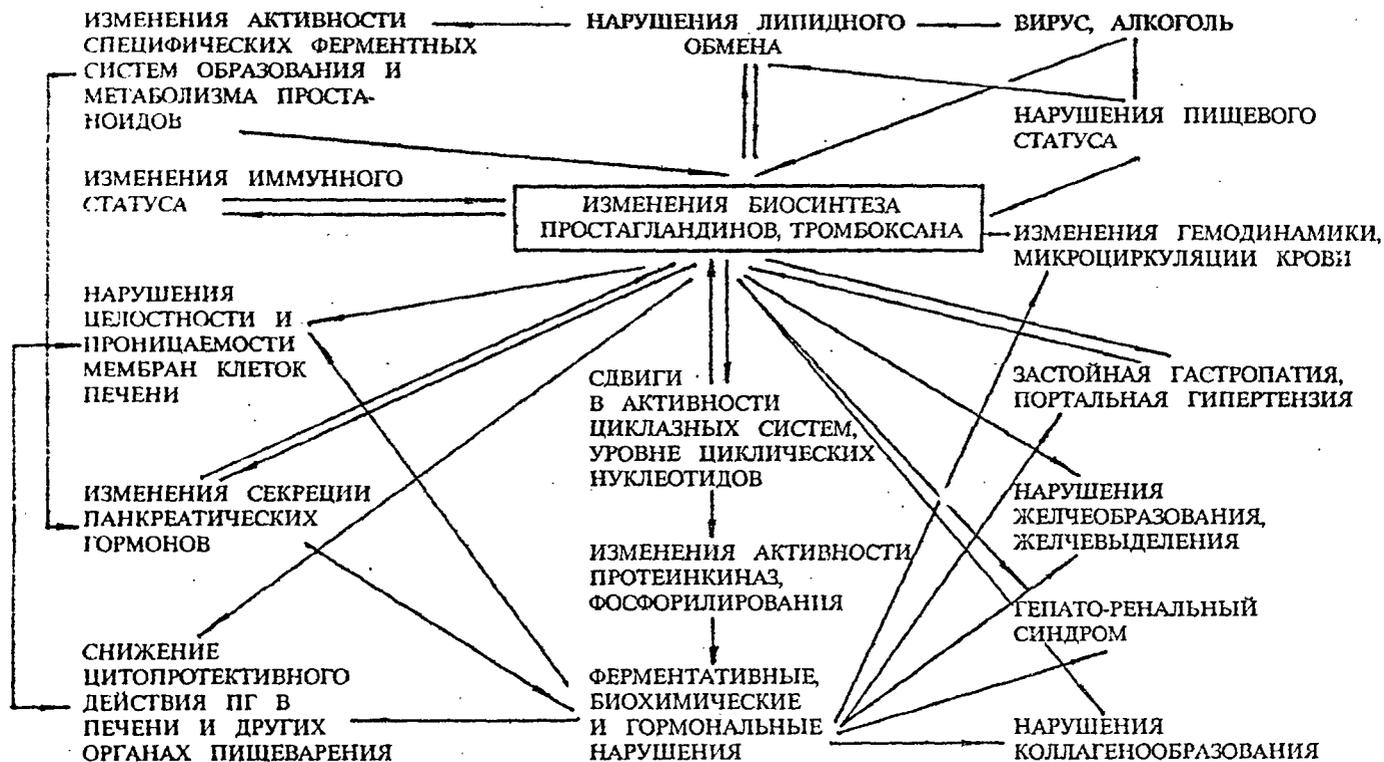


РИС. 6. РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ (ПГ) В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ.

F, I_2) и тромбоксана A_2 необходимо для поддержания физиологического состояния функций этого органа и биохимического гомеостаза. Нарушения вышеперечисленных биохимических механизмов воздействия ПГ играют важную роль в патогенезе хронических заболеваний печени и сопутствующих этой патологии болезней органов пищеварения.

В В В О Д И

1. Установлена важная роль простагландинов (ПГ) в регуляции функций печени, а также в патогенезе ее хронических заболеваний, о чем свидетельствует взаимосвязь между нарушениями их эндогенного биосинтеза и развитием метаболических и гормональных расстройств при патологии данного органа. Нормальное образование в печени различных групп ПГ (E, A, F, I_2) необходимо для поддержания физиологического состояния функций печени и биохимического гомеостаза.

2. При хронических заболеваниях печени (жировая дистрофия, хронический активный гепатит, цирроз) эндогенный биосинтез ПГ в ткани этого органа значительно снижается, проявлением чего является 1,5-3-кратное уменьшение содержания ПГЕ, ПГF $_{2\alpha}$ и 6-кето-ПГF $_{1\alpha}$ (стабильный метаболит простаглицина) в печени, а также уровня ПГ E, A, F $_{1\alpha}$, F $_{2\alpha}$ и 6-кето-ПГF $_{1\alpha}$ в плазме крови. Корреляция этих нарушений со степенью тяжести и глубиной поражения печени указывает на участие ПГ в развитии ее хронических болезней.

3. Выявленная гипопростагландинемия обусловлена недостаточностью предшественников ПГ - эссенциальных жирных кислот - линолевой и арахидоновой, связанной со снижением активности в ткани печени и крови ферментов липидного обмена - триглицеридлипазы, трибутириказы, лецитинхолестеринацилтрансферазы, осуществляющих гидролиз эфиросвязанных липидов. Механизмы развития дефицита ПГ включают также снижение (в 2-3 раза) в микросомах печени активности основных ферментных систем их образования - фосфолипазы и простагландинсинтазы, что было обнаружено при экспериментальном поражении печени белых крыс четыреххлористым углеродом. Фосфолипиды и эссенциальные жирные кислоты являются стимуляторами их активности как в норме, так и при поражении

печени.

4. Обнаружено, что ПТЕ подавляет *in vitro* активность липазы в ткани печени человека. При хроническом активном гепатите и циррозе это ингибирование достоверно уменьшается. Сниженное образование в печени ПТЕ, обладающего антилиполитическим действием, может приводить к повышенному включению свободных жирных кислот в триглицериды и депонированию последних в этом органе, что является одним из важных биохимических механизмов нарушений липидного обмена при данной патологии.

5. Выявлено повышение в ткани печени и крови больных циррозом печени содержания тромбосана V_2 . Изменение коэффициента тромбосан $V_2/6$ -кето-ПФ_{1 α} было более выраженным при алкогольном циррозе, а также при наличии портальной гипертензии (повышение в 1,5-3 раза). Показано участие тромбосана и простаглицина в нарушениях гемодинамики при циррозе печени.

6. Лечение больных хроническими заболеваниями печени препаратом линолевой кислоты "эссенциалс" приводит к стабилизации липидного обмена, повышению содержания ПГ в плазме крови и желчи, коррелирующих с определенным восстановлением функции печени. Сформулировано положение о тесной взаимосвязи между недостаточностью ПГ, нарушениями липидного обмена и развитием хронических болезней печени, что указывает на активное участие ПГ в регуляции функций этого органа. При данных заболеваниях целесообразно применение патогенетической терапии, основанной на коррекции нарушенного липидного обмена и связанного с ним дефицита ПГ.

7. Установлена медиаторная роль ПГ, особенно ПФ_{2 α} , в гормональной регуляции желчевыделения, в частности, их участие в реализации эффекта холецистокинина на желчный пузырь. В развитии дискинезий желчевыводящей системы при патологии печени важное значение имеет нарушение этого медиаторного эффекта, обусловленное снижением содержания ПФ_{2 α} в желчи и замедлением по времени максимального его выделения после стимуляции холецистокинином.

8. Нарушения в биосинтезе ПГ сопряжены с изменениями в состоянии аденилатциклазной системы печени: снижением (в 1,5-2,5 раза) активности аденилатциклазы в плазматических мембранах клеток, уменьшением уровня цАМФ в печени и плазме крови обсле-

дованных больных, сдвигами в соотношении ЦАМФ/ЦДМФ. Эти изменения опосредующей воздействия ПГ функции циклических нуклеотидов и их взаимное усугубление являются важным звеном в механизме развития метаболических расстройств при заболеваниях печени.

9. При одновременном радиоиммунологическом исследовании в крови содержания иммунореактивных инсулина, С-пептида и глюкагона выявлены значительные нарушения инкреторной функции поджелудочной железы при заболеваниях печени, особенно выраженные при ее алкогольных поражениях. Несмотря на гиперинсулинемию в крови, активность инсулярного аппарата была снижена, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации С-пептида в сыворотке крови. Предложен механизм развития гиперинсулинемии при поражениях печени, основанный на взаимосвязи между ПГ и состоянием внутренней секреции поджелудочной железы, снижении метаболизма инсулина в печени и гиперглюкагонемии в крови.

10. В слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки больных с хроническими заболеваниями печени, особенно циррозом, осложненным язвенной болезнью в гастродуоденальной области (так называемые "гепатогенные" язвы), наблюдается снижение эндогенного биосинтеза ПГ E_2 , $F_{2\alpha}$ и I_2 , обладающих цитопротективными эффектами в желудочно-кишечном тракте, отражением которого явилось 2-3-кратное увеличение их содержания в этой слизистой и желудочном соке (базальном и после стимуляции гистамином), коррелирующее с некоторым повышением секреции гастрина и пепсиногена I. Предложен механизм развития эрозивно-язвенных поражений при хронических заболеваниях печени, включающий нарушения биосинтеза ПГ в гастродуоденальной слизистой у этих больных.

11. Заживление "гепатогенных" язв при лечении препаратом энпростил (синтетический аналог ПГЕ₂) сопровождается определенной нормализацией содержания ПГЕ и ПГF_{2α} в гастродуоденальной слизистой оболочке, что приводит к восстановлению регулируемых ими защитных факторов этой слизистой, способствующих, в свою очередь, рубцеванию язв.

12. На основании собственных и литературных данных сформулирована концепция множественности биохимических механизмов системного действия ПГ, в соответствии с которой эффекты этих биологически активных веществ осуществляются путем их влияния на различные цитомембраны, реализуемые через циклазные и гормо-

нальные системы. Нарушения этих биохимических механизмов воздействия III играют важную роль в патогенезе хронических заболеваний печени.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль эндогенных простагландинов в нарушении липидного обмена у больных с хроническими заболеваниями печени // Сб.тр. ЦНИИ Гастроэнтерологии: Актуальные вопросы гастроэнтерологии.- М., 1980.- С.65-76 (совместно с А.С.Логиновым, М.Н.Марковой, Н.В.Федоровой).
2. Влияние препарата линолевой кислоты на липидный обмен при заболеваниях печени // Сб.тр. Института питания АМН СССР: Теоретические и практические аспекты изучения питания человека.- М., 1980.- С.31-32.
3. Изменение взаимоотношения между липидами и циклическими нуклеотидами регенерирующей печени крыс // Пат. физиол. эксп. тер.- 1981.- № 6.- С.49-54 (совместно с Т.В.Горячевой, С.С.Державиной, М.Н.Марковой).
4. Взаимосвязь между простагландинами и процессами липолиза у больных с хроническими заболеваниями печени // Всесоюзный симпозиум по липидам, 4-й: Материалы.- М., 1983.- С.156-157.
5. Диагностическое значение исследований активности некоторых ферментов липидного обмена при заболеваниях печени // Всесоюзный симпозиум по мед. энзимологии, 4-й: Материалы.- М., 1988.- С.159-160.
6. Состояние инкреторной функции поджелудочной железы при хронических панкреатитах // Всероссийский съезд общества гастроэнтерологов, I-й: Материалы.- М., 1983.- С.49-50.
7. Простагландины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Всероссийский съезд общества гастроэнтерологов, I-й: Материалы.- М., 1983.- С.105-106 (совместно с А.С.Логиновым, З.Д.Кондашовой, Е.В.Ткаченко, А.А.Ильченко).
8. Состояние инкреторной функции поджелудочной железы при хронических панкреатитах // Тер. архив.- 1985.- № 12.- С.74-77 (совместно с А.С.Логиновым, З.С.Исаковой, М.Е.Кареповой).
9. Некоторые гормональные и метаболические изменения при хронических заболеваниях печени // Сб.тр. ЦНИИГастроэнтерологии:

- Болезни гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. - М., 1984. - С.60-73 (совместно с А.С.Логиновым, Е.В.Ткаченко).
10. Радиоиммунологические исследования в гастроэнтерологии (обзор) // Мед. радиология. - 1984. - № II. - С.72-75.
 11. Гормональные и метаболические нарушения при хронических заболеваниях печени // Болгарский национальный конгресс по гастроэнтерологии, 4-й: Материалы. - София, 1985. - С.43 (совместно с А.С.Логиновым).
 12. Конъюгированные желчные кислоты и липиды крови при лечении хенодезоксиголевой кислотой // Симпозиум. "Новые принципы лечения желчнокаменной болезни хенодезоксиголевой кислотой": Материалы. - Белград, 1985. - С.34-40.
 13. Аденилатциклазная система печени при ее хронических заболеваниях // Пленум Всесоюзного общества гастроэнтерологов: Материалы. - Рига, 1986. - С.361-363 (совместно с С.В.Соколовой, В.Д.Ткачевым).
 14. Гормональная функция пищеварительного тракта при хронических заболеваниях печени // Всесоюзный биохимический съезд, 5-й: Материалы. - М., 1986. - Т.2. - С.79-80.
 15. Медикаментозное лечение желчнокаменной болезни // Сб.тр. ЦНИИГастроэнтерологии: Инструментальные методы исследования. - М., 1986. - С.115-133 (совместно с А.С.Логиновым, Э.С.Сиваш, Э.А.Бендиковым).
 16. Аденилатциклазная система печени при ее патологии // Всесоюзный симпозиум по медицинской энзимологии: Материалы. - М., 1986. - С.171-172 (совместно с С.В.Соколовой).
 17. Гормоны поджелудочной железы при алкогольных поражениях печени // Сб.тр. ЦНИИГастроэнтерологии: Применение достижений фундаментальных наук в клинической гастроэнтерологии. - М., 1987. - С.41-47 (совместно с А.С.Логиновым).
 18. Биохимические механизмы нарушений гормональной функции пищеварительной системы при патологии печени // Всесоюзный съезд терапевтов, 19-й: Материалы. - М., 1987. - С.319-322.
 19. Аденилатциклазная система при хронических заболеваниях печени // Всесоюзный съезд терапевтов, 19-й: Материалы. - М., 1987. - С.262-264 (совместно с В.Д.Ткачевым, С.В.Соколовой).
 20. Клиническая эффективность и механизм действия препарата вентер у больных язвенной болезнью // Советско-Югославский

симпозиум "Применение препарата вентер (сукральфат) в лечении больных язвенной болезнью": Материалы.- М., 1987.- С.14-25 (совместно с А.С.Логиновым, Ю.В.Васильевым, А.А.Ильченко, Э.А.Бендиковым).

21. Состояние инкреторной функции поджелудочной железы при алкогольных поражениях печени // Вопр. мед. химии.- 1988.- № 1.- С.105-109 (совместно с А.С.Логиновым).
22. Активность аденилатциклазной системы печени при хронических гепатитах // Сб.тр. ЦНИИГастроэнтерологии: Хронический гепатит.- М., 1988.- С.16-21 (совместно с А.С.Логиновым, В.Д.Ткачевым).
23. *Prostaglandins in patients with chronic liver disease// International congress of gastroenterology, XIII.-Roma.- 1988. - P.182 (with A.S.Loginov).*
24. Простагландины желудочного сока у больных хроническими заболеваниями печени // Научная конференция "Современные тенденции развития теоретической и практической медицины": Материалы.- Вильнюс, 1988.- Ч.3.- С.389-390 (совместно с А.С.Логиновым, А.С.Кузнецовым).
25. Взаимосвязь аденилатциклазной системы и простагландинов в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни // Всесоюзный симпозиум "Роль циклических нуклеотидов и вторичных посредников в регуляции ферментативных процессов", 6-й: Материалы.- Петрозаводск, 1988.- С.134 (совместно с А.С.Логиновым, Е.В.Ткаченко, Г.Г.Варваниной, С.В.Соколовой).
26. *Prostaglandins in chronic liver diseases// Ceskoslovensky gastroenterologicky Kongress. - XII. - 1988. - Sbornik. - P.136-144 (with A.S.Loginov).*
27. Роль простагландинов в механизме действия холецистокинина на желчный пузырь // Бюл. exper. биол. мед.- 1990.- № 8.- С.117-119 (совместно с А.С.Логиновым, Е.В.Ткаченко).
28. Простагландины при патологии печени // Всесоюз. съезд гастроэнтерологов, 4-й: Материалы.- М.-Л., 1990.- Т.2.- С.56-57.
29. Роль простагландинов слизистой оболочки желудка в развитии язвенных поражений при циррозе печени // Бюл. exper. биол. мед.- 1991.- № 12.- С.588-590 (совместно с А.С.Логиновым, З.Д.Кондашовой).

30. Простагландины слизистой оболочки желудка при циррозе печени // Вопр. мед. химии.- 1992.- № I.- С.15-19 (совместно с А.С.Логиновым, З.Д.Кондашовой, А.С.Кузнецовым, Г.Г.Варваниной, О.О.Грушетской).
31. Значение простагландинов слизистой оболочки желудка в патогенезе язвенных поражений при циррозе печени // Пленум Всероссийского общества гастроэнтерологов: Материалы.- Ростов-на-Дону, 1991.- С.33-34 (совместно с З.Д.Кондашовой, Г.Г.Варваниной, О.О.Грушетской).
32. Энпростил в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и "гепатогенных" язв // Пленум Всероссийского общества гастроэнтерологов: Материалы.- Ростов-на-Дону, 1991.- С.165-167 (совместно с З.Д.Кондашовой, Г.Н.Соколовой, Г.Г.Варваниной).