

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1986

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1986

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXII

ВЫПУСК 2

МАРТ—АПРЕЛЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1986

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА,
В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОК-
ШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РО-
ЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС, С. Е. СЕ-
ВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
ШАПОТ В. С. (Москва)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

В. У. Буко

ОБМЕН НЕЗАМЕНИМЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Отдел регуляции обмена веществ АН БССР, Гродно

Простагландины (ПГ), являясь внутриклеточными регуляторами, опосредуют реализацию некоторых физиологических и поведенческих эффектов этанола. Получила развитие гипотеза о патогенетической роли ПГ группы Е в опосредовании аффективных расстройств при алкоголизме, согласно которой для депрессивных состояний характерен дефицит ПГЕ, а для маниакальных — их избыток [13]. Функциональная недостаточность ПГЕ₁ лежит в основе развития синдрома отмены [19]. Повышенное содержание этанола в крови угнетает синтез ПГЕ₂ и тромбоксана В₂ в тромбоцитах [14] и повышает образование ПГЕ₁ в ткани мозга [19]. В почках при повышении концентрации этанола подавляется катаболизм ПГ, в то время как в легких этот процесс не изменяется [18]. ПГ в свою очередь регулируют окисление этанола, влияя на активность алкогольдегидрогеназы печени [22]. Печень, являющаяся ведущим органом в деградации этанола, вызывает особый интерес в плане изучения метаболизма ПГ при нагрузке этанолом. В связи с этим нами был изучен обмен ПГ и их предшественников — незаменимых жирных кислот в динамике хронической алкогольной интоксикации.

Методика

В опыте использовали белых крыс-самцов с исходной массой тела 90—120 г. В каждой группе было по 8 особей. Подопытные животные получали в качестве питья 5 % раствор этанола в течение 3, 6 или 9 мес. Среднее потребление этанола на протяжении всего опыта колебалось в пределах 4—4,5 г на 1 кг массы тела в сутки. Указанная доза является относительно невысокой и не вызывает явных признаков физической зависимости в виде синдрома отмены. По мнению некоторых авторов, для получения реакции отмены крысы должны получать в сутки не менее 7—8 г/кг этанола [5]. Контрольные крысы получали для питья водопроводную воду. Все животные содержались на стандартном рационе вивария.

Крыс декапитуировали. Печень в течение 15 с после декапитации замораживали между алюминиевыми пластинами, охлажденными в жидком азоте. ПГ экстрагировали 4-кратным

объемом смеси метанол — этанол (4 : 1; об/об) и определяли с помощью наборов фирмы «Clinical Assays» (США) после предварительного разделения фракций ПГ на колонках с кремниевой кислотой [4]. Микросомальную фракцию печени получали путем дифференциального центрифугирования при 105 000g. Активность ПГ-синтаз в микросомах определяли радиометрическим методом с последующим разделением продуктов реакции в тонком слое силикагеля, импрегнированного азотнокислым серебром [21]. Активность линолеил-КоА-десатуразы устанавливали после инкубации микросом печени с 1-¹⁴C-линолевой кислотой в присутствии необходимых кофакторов [11] с последующей тонкослойной хроматографией жирных кислот по степени насыщенности [3]. Липидную фракцию печени экстрагировали смесью хлороформ — метанол (2 : 1) и метилировали 1,75 н. раствором серной кислоты в метаноле (24 ч при 75 °C) [15]. Условия газохроматографического разделения метиловых эфиров жирных кислот описаны ранее [2]. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Во все исследуемые сроки хронической алкогольной интоксикации наблюдается снижение содержания в печени ПГЕ, прогрессирующее по мере увеличения продолжительности приема этанола (для 3, 6 и 9 мес интоксикации содержание ПГЕ уменьшается соответственно на 27, 32 и 74 %). Концентрация ПГF_{2α} достоверно снижается только на 9-й месяц опыта (табл. 1). Активность синтазы ПГЕ₂ достоверно снижается на 3-м и 9-м месяцах опыта, причем в 3-месячный срок наблюдается максимальный эффект, а активность синтазы ПГF_{2α} снижается только после 9 мес опыта (см. табл. 1).

Состав жирных кислот печени изменяется в динамике алкогольной интоксикации следующим образом: через 3 мес увеличивается содержание миристиновой, пальмитооленовой и олеиновой кислот, через 6 мес повышается уровень пальмитоолеата и снижается концентрация линолеата, через 9 мес возрастает содержание пентадеценовой, пальмитооленовой, олеиновой и эйкозатриеновой кислот при одновременном снижении концентрации мири-

Таблица 2

Жирнокислотный состав печени при хронической алкогольной интоксикации (в % к общему содержанию жирных кислот)

Таблица 2

Жирные кислоты	Продолжительность алкогольной интоксикации, мес					
	3		6		9	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
14:0	0,3±0,03	0,6±0,14	0,4±0,14	0,5±0,08	0,3±0,02	0,2±0,03
14:1	Следы	0,2±0,04	0,15±0,05	0,1±0,01	0,4±0,04	0,3±0,12
15:0	0,4±0,08	0,3±0,06	0,2±0,03	0,4±0,10	0,4±0,02	0,3±0,07
15:1	0,1±0,02	0,2±0,06	0,4±0,18	0,1±0,03	0,3±0,03	0,5±0,05
16:0	22,3±0,34	22,2±0,37	16,7±2,5	23,9±1,98	24,0±2,14	24,6±1,22
16:1	3,3±0,34	5,8±0,72	2,3±0,43	2,6±0,56	3,6±0,42	5,5±0,52
17:0	0,6±0,08	0,6±0,04	0,5±0,12	0,8±0,18	0,8±0,04	0,8±0,14
17:1	0,3±0,03	0,4±0,05	0,3±0,12	0,4±0,09	0,4±0,05	0,4±0,18
18:0	20,4±1,71	16,2±1,55	24,0±1,66	27,0±2,49	24,8±1,28	24,1±1,34
18:1	18,5±0,86	23,7±1,86	28,1±2,81	26,9±1,89	17,4±0,68	23,4±0,61
18:2	8,4±0,84	6,9±0,82	13,0±1,26	9,6±1,03	14,8±0,57	10,4±1,24
20:3	1,2±0,10	1,4±0,27	1,3±0,21	1,3±0,10	0,8±0,04	1,6±0,18
20:4	17,8±1,10	15,5±1,17	13,6±2,24	8,5±1,01	11,5±0,62	7,1±0,53
20:3		0,09	0,10	0,15	0,07	0,23
20:4	0,07					

стата, линолеата и арахидоната (табл. 2). Активность линолеил-КоА-десатуразы снижается во все сроки опыта примерно одинаково (см. табл. 1).

Изменения жирнокислотного спектра печени можно характеризовать как недостаточность полиненасыщенных незаменимых жирных кислот (ПНЖК), усугубляющуюся в процессе развития хронической алкогольной интоксикации. Недостаточность ПНЖК характеризуется снижением содержания линолевой и арахидоновой кислот и повышением уровня моноеновых кислот и их производных, находящихся в конкурентных взаимоотношениях с ПНЖК [12]. Через 3 мес в печени крыс достоверно повышено содержание моноеновых кислот и имеется тенденция к уменьшению концентрации линолеата (см. табл. 2), что соответствует литературным данным [16]. К 6 мес опыта снижение уровня линолевой кислоты становится достоверным, проявляется тенденция к уменьшению содержания арахидоната. Несмотря на то что концентрация моноеновых кислот на этом сроке эксперимента у контрольных и опытных животных не различается, явления недостаточности ПНЖК становятся выраженными. Через 9 мес картина функциональной недостаточности ПНЖК печени становится достаточно четкой: увеличивается количество моноеновых кислот и эйкозатриеноата — производного олеиновой кислоты и снижается уровень линолеата и арахидоната. Повышенное отношение эйкозатриеноат/арахидонат, характеризующее недостаточность незаменимых жирных кислот [12], наблюдается во все сроки опыта, однако наиболее выражено на 6-й (в 1,5 раза) и на 9-й (более чем в 3 раза) месяцы. Недостаточность ПНЖК может быть обусловлена целым рядом факторов, в частности снижением потребления пищи, нарушением всасывания липидов в желудочно-кишечном тракте, повышенной утилизацией незаменимых жирных кислот. Общеизвестно, что при длительном потреблении этанола наблюдается анорексия и резко замедляется всасывание липидов вследствие повреждения эпителиальных клеток тонкой кишки [1, 7]. Утилизация ПНЖК по пути образования ПГ при этом снижена (см. табл. 2). Известно также, что этанол угнетает синтез и других простаноидов

[20] и не влияет на образование ПНЖК с числом углеродных атомов 22 и более [7]. Изложенные факты позволяют считать, что основными причинами, вызывающими недостаточность незаменимых жирных кислот при хронической алкогольной интоксикации, следует считать нарушения их потребления и всасывания.

Уменьшение содержания арахидоната в печени может быть обусловлено как снижением уровня предшественника — линолевой кислоты, так и падением активности линолеил-КоА-десатуразы. Однако следует заметить, что последний эффект не является определяющим, поскольку активность фермента снижается примерно одинаково во все сроки, уменьшение уровня арахидоната прогрессирует по мере длительности алкогольной интоксикации.

Доступность арахидоновой кислоты как субстрата для простагландинсинтетазной реакции играет важную роль в регуляции уровня ПГ. Доступность может быть ограничена как снижением содержания арахидоната, так и уменьшением активности фосфолипазы A_2 , освобождающей арахидоновую кислоту из фосфолипидов. Действительно, снижение уровня ПГ печени можно в известной степени связать с уменьшением количества арахидоната: и тот, и другой показатели снижаются по мере увеличения продолжительности интоксикации. Одновременно при длительном потреблении этанола снижается активность фосфолипазы A_2 в паренхиматозных органах [10]. Еще одним фактором, способствующим уменьшению уровня ПГ, может являться снижение активности ПГ-синтетаз. Однако отсутствие достаточно четкой корреляции между обоими показателями свидетельствует о том, что уменьшение активности ПГ-синтетаз не играет ведущей роли в снижении концентрации ПГ печени.

Влияние этанола на активность ПГ-синтетаз может быть опосредовано уменьшением концентрации необходимых кофакторов. ПГ-синтетаза является цинкзависимым ферментом [9], а при хронической алкогольной интоксикации содержание цинка в тканях резко снижается [6]. В литературе нет достаточно четких указаний на ингибирование активности ПГ-синтетаз при недостаточности цинка, однако известно, что активность других цинкзависимых

ферментов в этих условиях снижается. Это относится к алкогольдегидрогеназе [17] и десатуразе жирных кислот [8]. Длительный прием этанола снижает в печени уровень глутатиона [23], являющегося необходимым кофактором синтеза ПГ [9]. Таким образом, можно предположить, что снижение активности ПГ-синтетаз при хронической алкогольной интоксикации связано с недостаточностью кофактора реакции.

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что снижение уровня ПГ в печени при длительном потреблении этанола является многофакторным процессом, включающим в себя как нарушение доступности субстрата, так и снижение активности ПГ-синтезирующих ферментов. Следует отметить, что скорость катаболизма ПГ при хронической алкогольной интоксикации снижается [18]. Это свидетельствует о том, что снижение содержания в печени ПГ при хроническом алкоголизме полностью обусловлено уменьшением скорости их синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкоголизм / Под ред. Г. В. Морозова и др. М., 1983.
2. Буко В. У. и др. — *Вопр. питания*, 1977, № 1, с. 47—50.
3. Буко В. У., Ларин Ф. С. — В кн.: *Хроматография в биологии и медицине*. М., 1983, с. 44.
4. Зыкова В. П. и др. — *Вопр. мед. химии*, 1978, № 4, с. 514—519.
5. Успенский А. И. — В кн.: *Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма*. М., 1984, с. 6—56.
6. Achmed S. B., Russel R. M. — *J. Lab. clin. Med.*, 1982, vol. 100, p. 211—217.
7. Alling C. et al. — *Acta med. scand.*, 1979, Suppl. 631, p. 6—38.
8. Clejan S. et al. — *Lipids*, 1982, vol. 17, p. 129—135.
9. Cunnane S. C. et al. — In: *Golden Jubilee International Congress on Essential Fatty Acids and Prostaglandins*. Oxford, 1982, p. 157—160.
10. Durand S., Estival A., Clemente F. et al. —

Biomed. Pharmacother., 1982, vol. 36, p. 254—256.

11. De Gomez Dumm J. N. T., Brenner R. — *Lipids*, 1975, vol. 10, p. 315—317.
12. Holman R. T. — *Fed. Proc.*, 1964, vol. 23, p. 1062—1967.
13. Horrobin D. F., Manku M. S. — *Brit. med. J.*, 1980, vol. 280, p. 1368—1366.
14. Hwang D. H. et al. — *Lipids*, 1981, vol. 16, p. 583—588.
15. *Lipid Chromatographic Analysis* / Ed. G. Marinetti. New York, 1967, vol. 1, p. 361.
16. Mazzo A. et al. — *Metabolismo*, 1969, vol. 5, p. 539—541.
17. Mills P. R. et al. — *Clin. Sci.*, 1983, vol. 64, p. 527—535.
18. Pennington S. N. et al. — *Biochem. Med.*, 1979, vol. 21, p. 246—252.
19. Rotorsen J. et al. — *Life Sci.*, 1980, vol. 26, p. 1867—1876.
20. Stuart M. J. — *J. Stud. Alcohol.*, 1979, vol. 40, p. 1—6.
21. Tai H.-H. — *Biochem. J.*, 1976, vol. 160, p. 557—581.
22. Venkatesh T. R., Singh H. — In: *International Conference on Prostaglandins. Abstracts*. Florence, 1975, p. 80.
23. Vina J. et al. — *Biochem. J.*, 1980, vol. 188, p. 549—552.

Поступила 20.12.84

METABOLISM OF ESSENTIAL FATTY ACIDS AND PROSTAGLANDINS IN LIVER TISSUE OF RATS WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

V. U. Buko

Department of Metabolism Regulation, Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Grodno

Patterns of essential fatty acids and of prostaglandins metabolism were studied in liver tissue of rats which consumed 5 % solution of ethanol as a single source of drinking material within 3, 6 and 9 months. Deficiency of essential fatty acids and a decrease in the content of prostaglandins occurred during development of chronic alcohol intoxication. Activity of PGE₂ synthetase was decreased within 3 and 9 months and the activity of PGF_{2α} synthetase — within 9 months of the experiment. Activity of linoleyl-CoA-desaturase was decreased similarly in all the systems studied. The decrease in prostaglandins content found in liver tissue after long-term consumption of ethanol was due both to a deterioration in accessibility of the substrate for prostaglandin synthetase and to the decrease in activity of prostaglandin synthetases.