

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	4
Предисловие	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Глава 1. Анатомо-физиологические особенности печени	8
1.1. Структурно-функциональные изменения печени при патологии (Н.Н. Безбородкина, Б.Н. Кудрявцев)	8
1.2. Анатомо-физиологические особенности печени при патологии (С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, Б.Н. Кудрявцев)	20
Глава 2. Традиционные гепатопротекторы (С.В. Оковитый, В.А. Приходько)	36
2.1. Препараты растительного происхождения	38
2.1.1. Препараты, содержащие извлечения из расторопши	39
2.1.2. Препараты, содержащие извлечения из солодки	45
2.1.3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды из сои	51
2.1.4. Препараты, содержащие извлечения из других растений	57
2.2. Препараты животного происхождения	66
2.3. Препараты желчных кислот	70
2.4. Препараты, содержащие аминокислоты и их производные	77
2.5. Препараты разных групп	97
Глава 3. Новые гепатопротекторные средства (В.А. Приходько, С.В. Оковитый)	104
Глава 4. Противодиабетические средства с гепатопротекторной активностью (В.А. Приходько, С.В. Оковитый)	144
Глава 5. Комбинирование гепатопротекторов (С.В. Оковитый, В.А. Приходько)	162
Список литературы	176

Глава 1

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

1.1. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Печень, располагающаяся под диафрагмой в правом верхнем отделе брюшной полости тела, является самой крупной железой организма млекопитающих. Ее относительная масса колеблется у разных видов от 1,5 до 6%. Например, у взрослого человека относительная масса печени варьирует от 2 до 5%, а абсолютная достигает 1200–1800 г.

Печень занимает стратегическое положение в организме. Она является своего рода химической лабораторией тела, выполняя как экзокринную, так и эндокринную функции. В организме, по-видимому, не существует путей обмена веществ, которые бы прямо или косвенно не контролировались печенью. По некоторым оценкам, печень выполняет до 500 различных метаболических функций (Bhatia S.N. et al., 2014; Chiang J., 2014), принимая участие в обмене белков, липидов, углеводов, витаминов, секреции желчи, детоксикации, пигментном и минеральном обмене (Kmiec Z., 2001). Она играет центральную роль в метаболизме белков, осуществляя трансаминирование и дезаминирование аминокислот, синтез различных белков плазмы крови, таких как альбумины, глобулины, фибриноген, протромбин и др. Ферментативные системы печени способны катализировать большинство реакций метаболизма липидов. Совокупность этих реакций лежит в основе синтеза жирных кислот, фосфолипидов, триглицеридов, холестерина и его эфиров, жирорастворимых витаминов, а также липолиза триглицеридов, β -окисления жирных кислот, образования кетоновых тел и липопротеинов различной плотности и т.д. (Kuntz E., Kuntz H.D., 2008; Chiang J., 2014) – рис. 1.1.

Метаболические пути в печени находятся под жестким нейрогуморальным контролем (Reinke H., Asher G., 2016). Иннервация печени осуществляется ветвями блуждающих нервов и печеночного (симпатического) сплетения. Гормоны эпифиза, аденогипофиза, надпочечников, поджелудочной и щитовидной желез также принимают участие в регуляции обменных процессов в печени (Beresford G.W., Agius L., 1994; Kruszynska Y.T., 1999;

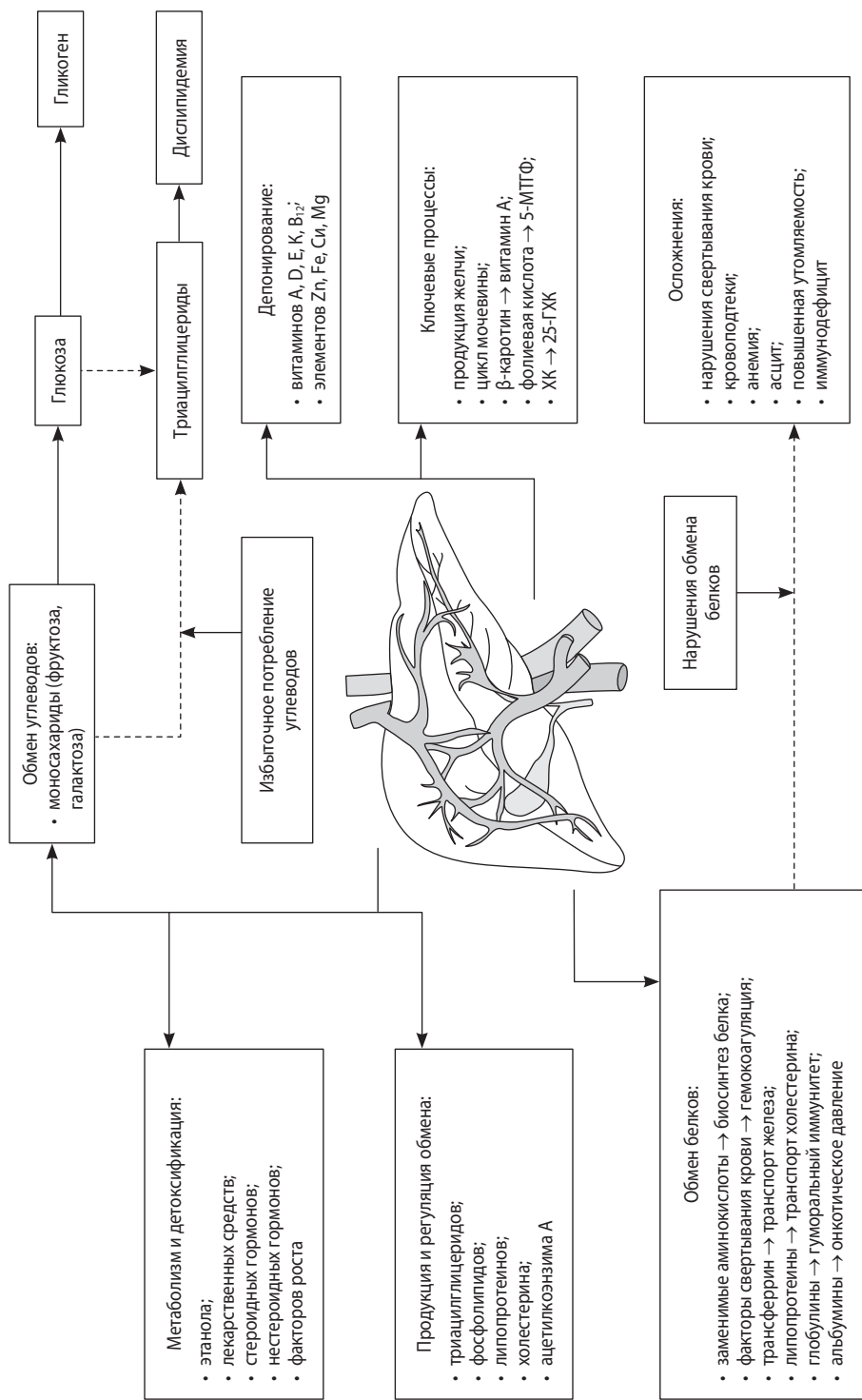


Рис. 1.1. Основные метаболические функции печени. 5-МТФФ — 5-метилтетрагидрофолат; XK — холестерин; 25-ГХК — 25-гидроксиколекальциферол (<http://www.northbrisbanenaturopathy.com.au/healthconditions/liver-dysfunction-and-disease/>)

Matsuhisa M. et al., 2000; Charni-Natan M. et al., 2019). Все обменные процессы, протекающие в печени, чрезвычайно энергоемки. Источником энергии для всех них является аэробное окисление углеводов, жиров и белков, поступающих с пищей. Свободная энергия, освобождающаяся в результате окисления этих веществ, используется для поддержания многочисленных тканеспецифических функций (Авдеева Л.В., Воробьева С.А., 2005; Rui L., 2014).

Клеточная популяция печени состоит из паренхимных и непаренхимных клеток. Основным и наиболее многочисленным типом клеток в печени млекопитающих являются клетки ее паренхимы — гепатоциты. Гепатоциты составляют 60–80% общего числа клеток и ~90% массы печени (Гулак П.В. и др., 1985; David H., Reinke P., 1987; Bioulac-Sage P. et al., 1999; Афанасьев Ю.И. и др., 2004). Среднее число гепатоцитов в печени человека составляет по разным оценкам $100\text{--}250 \times 10^9$ клеток (Bioulac-Sage P. et al., 1999; Arias I.M. et al., 2009; Ramadori G., Ramadori P., 2010).

Известно, что гепатоциты как клеточный тип возникают из клеток-предшественников (гепатобластов) в раннем эмбриональном периоде: у человека примерно на 18-е сутки пренатального развития (Desmet V.J. et al., 1999; Zhao R., Duncan S.A., 2005; Shin D., Monga S.P., 2013) — рис. 1.2.

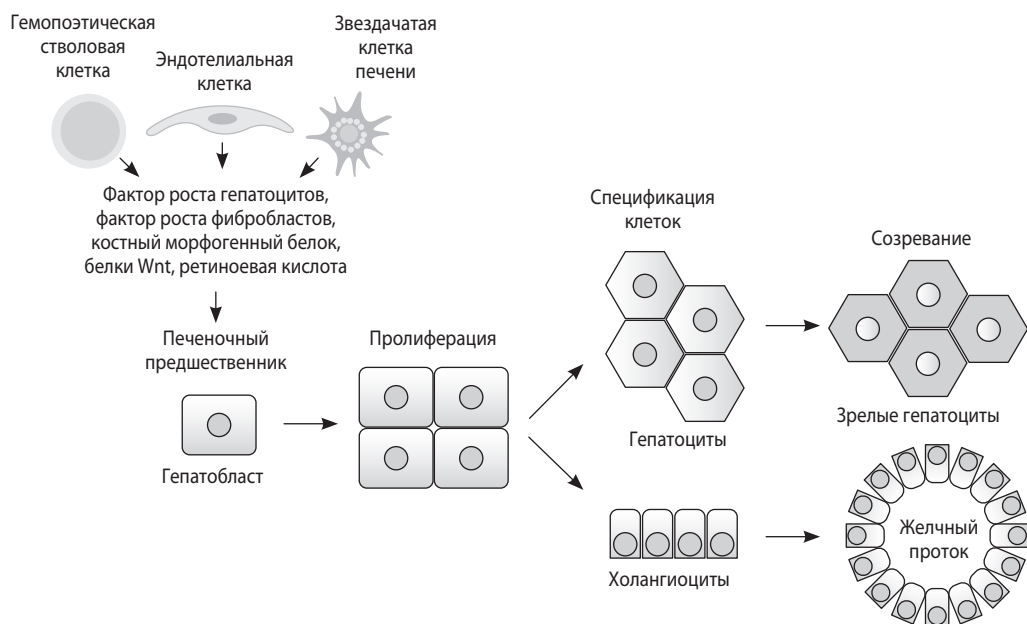


Рис. 1.2. Схема морфогенеза печени. Гепатобласты — бипотенциальные стволовые клетки — дифференцируются в гепатоциты или холангиоциты (билиарные эпителиальные клетки). В ходе морфогенеза эти клетки подвергаются созреванию и приобретают дополнительные характеристики, такие как полярность, и становятся способны выполнять свои специфические функции

Эмбриональная печень растет с большой скоростью благодаря высокой пролиферативной активности гепатоцитов, однако после рождения их митотическая активность снижается и число гепатоцитов, находящихся в фазе синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), составляет лишь доли процента. На фоне падения пролиферативной активности гепатоцитов происходит их полиплоидизация. Показано, что в печени человека полиплоидные гепатоциты обнаруживаются сразу же после рождения и в возрасте от 1 года до 5 лет — во время перехода от питания молоком матери на самостоятельное питание пищей, богатой углеводами. До 50 лет скорость накопления двуядерных и полиплоидных клеток очень низкая, но во время старения вероятность полиплоидизации гепатоцитов увеличивается, и у пациентов в возрасте 86–92 лет относительное количество клеток с полиплоидными ядрами составляет около 27% (Kudryavtsev V.N. et al., 1993).

Полагают, что полиплоидизация клеток паренхимы печени осуществляется путем чередования ацитокинетических митозов и бимитозов (Brodsky W.Y., Uryvaeva I.V., 1977; Guidotti E. et al., 2003; Celton-Morizur S. et al. 2010; Gentric G. et al., 2012). В результате этого процесса в печени появляются одноядерные и двуядерные гепатоциты различных классов ploидности — 2с, 2с×2, 4с, 4с×2 и 8с (рис. 1.3) (Бродский В.Я., Урываева И.В., 1981; Celton-Morizur S. et al. 2010; Gentric G. et al., 2012).

Преобладающим классом ploидности гепатоцитов в нормальной печени человека являются одноядерные диплоидные клетки, которые составляют 80–90% и более популяции клеток паренхимы. Гепатоциты более высокой ploидности довольно редки и появляются лишь в ходе старения или при заболеваниях печени (Watanabe T. et al., 1984; Kudryavtsev V.N. et al., 1993).

Непаренхимные клетки печени включают синусоидальные и перисинусоидальные клетки (рис. 1.4). К синусоидальным клеткам, входящим в состав синусоидов, относят эндотелиальные клетки и звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера). Плоские эндотелиальные клетки, выстилающие внутридольковые капилляры, составляют около 44% объема всех синусоидальных клеток. Основная функция эндотелиоцитов — создание барьера между гепатоцитами и кровеносным руслом печени. Кроме того, эти клетки способны к эндоцитозу многих веществ, таких как липопротеины, гликопротеины, липополисахариды и мукополисахариды.

Между эндотелиоцитами рассеяны многочисленные клетки Купфера, которые имеют моноцитарное происхождение и являются органоспецифическими макрофагами. Клетки Купфера локализуются преимущественно вокруг портальных трактов. Они играют важную роль в очищении крови от экзо- и эндогенных токсинов, антигенов и коагулянтов. Фагоцитарная функция купферовских клеток осуществляется за счет присутствия в их цитоплазме большого количества лизосом, содержащих кислые гидролазы. При хроническом алкогольном гепатите, циррозе печени, а также СС14-интоксикации наблюдаются гипертрофия и гиперплазия этих клеток.

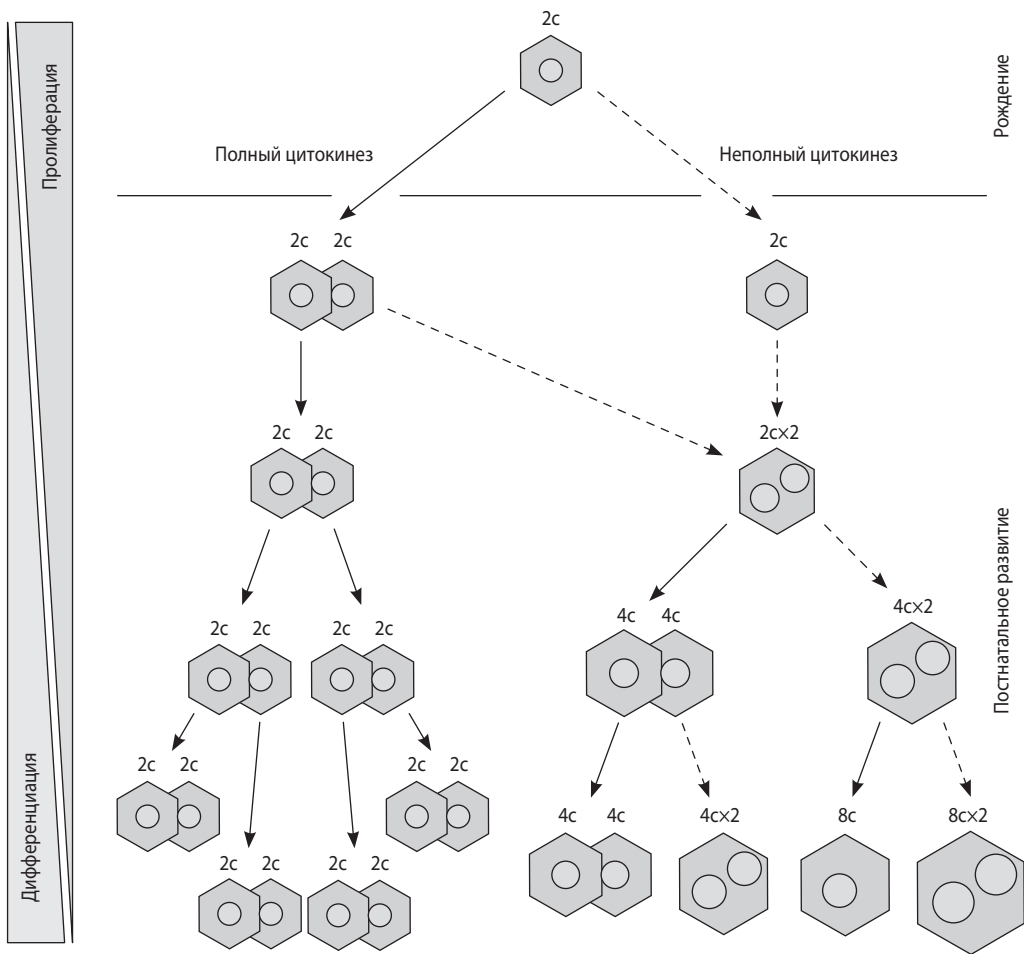


Рис. 1.3. Происхождение гепатоцитов различной ploидности в печени

Перисинусоидальные клетки, расположенные в пространствах Диссе, подразделяют на липоциты (клетки Ито) и ямочные клетки (Pit-клетки). Большинство клеток Ито содержит большое количество липидов, однако 20–25% липоцитов не содержит липиды и участвует в накоплении витамина А. Показано, что количество клеток Ито может значительно увеличиваться при хронических заболеваниях печени. В этом случае содержание витамина А в этих клетках резко снижается, и они начинают синтезировать компоненты внеклеточного матрикса: коллаген, протеогликаны и гликопротеины.

К эндотелиальным клеткам и клеткам Купфера со стороны просвета синусоидов с помощью псевдоподий прикрепляются Pit-клетки, которые являются большими гранулярными лимфоцитами и обладают естественной киллерной активностью. В зависимости от условий ямочные клетки могут осуществлять разные функции. Например, при заболеваниях печени они, как

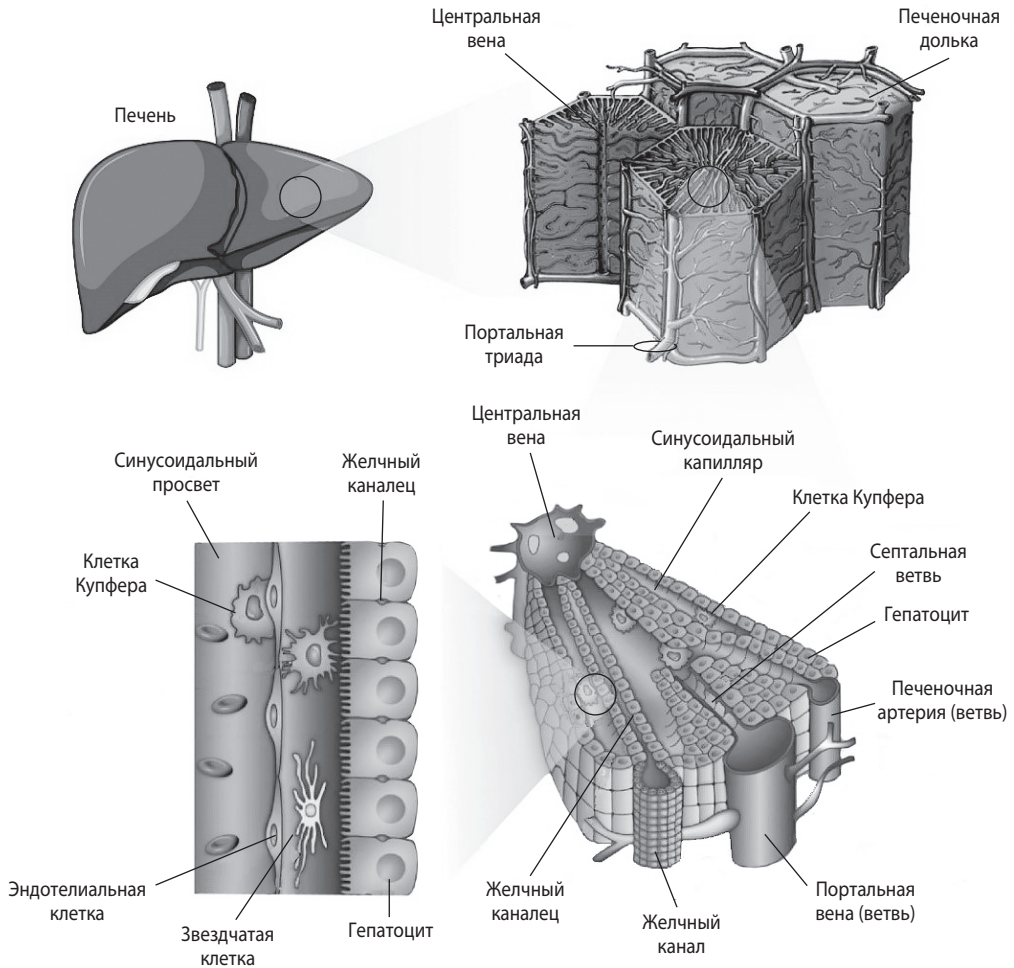


Рис. 1.4. Микроскопическое строение печени

киллеры, уничтожают поврежденные гепатоциты, а в период выздоровления стимулируют их пролиферацию.

Основной морфофункциональной единицей печени считают печеночную дольку (рис. 1.5), о строении которой существует несколько представлений, которые, однако, не исключают друг друга, а лишь отражают различные стороны структуры и функции печени (Rapraort A.M. et al., 1954; Sasse D. et al., 1992; Romert P. et al., 1993; Teutsch H.F., 2005).

Согласно классическому представлению, дольки имеют форму шестигранных призм с плоским основанием, по углам которого располагаются порталные тракты, включающие ветви воротной вены, печеночной артерии, желчные протоки, лимфатические сосуды, а также афферентные и эфферентные нервные волокна, и слегка выпуклой вершиной, на которой находится центральная вена. Поскольку порталные тракты расположены по

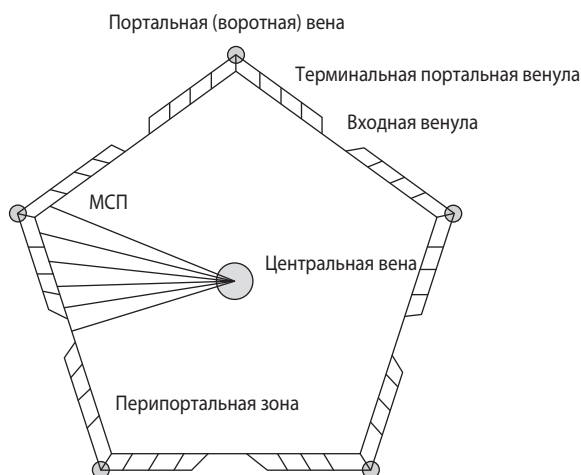


Рис. 1.5. Схема строения классической печеночной дольки. МСП — микроциркуляторная субъединица печени (Bircher J. et al., 1999)

углам шестигранника, они не относятся к какой-то одной конкретной дольке, а принадлежат трем долькам, между которыми каждый из них проходит. В центре дольки располагается центральная вена, по которой кровь оттекает в несущую кровь нижнюю полую вену и далее в правый желудочек сердца.

Паренхима печени представляет собой расположенные вокруг центральной вены печеночные балки (трабекулы), состоящие примерно из 20 гепатоцитов (рис. 1.6). Поскольку трабекулы часто анастомозируют между собой, у многих видов животных их радиальное направление в дольках не всегда четко прослеживается.

При описании микроскопического строения печени часто используют также такие понятия, как «портальная долька» и «ацинус». На схеме (рис. 1.7) портальная печеночная долька включает сегменты трех соседних классических долек, окружающих портальный тракт. Именно поэтому она имеет форму треугольника, в центре которого лежит триада, а на периферии (по углам) — центральные вены. В портальной дольке, в отличие от классической, кровотоки по капиллярам направлены от центра к периферии.

Печеночный ацинус представляет собой участок паренхимы, образованный сегментами двух рядом расположенных классических долек (см. рис. 1.7). На срезах печени он нередко имеет вид фигуры, близкой к ромбу. У острых его углов расположены центральные вены, а у тупого угла — триада, от которой внутрь ацинуса отходят ее ветви. Линия, соединяющая центральные вены, образует ось ацинуса.

В печеночном ацинусе выделяют три зоны: перипортальную (зона 1), расположенную вокруг оси ацинуса, клетки которой снабжаются кровью с наиболее высоким содержанием кислорода, промежуточную (зона 2) и перивенозную (зона 3).

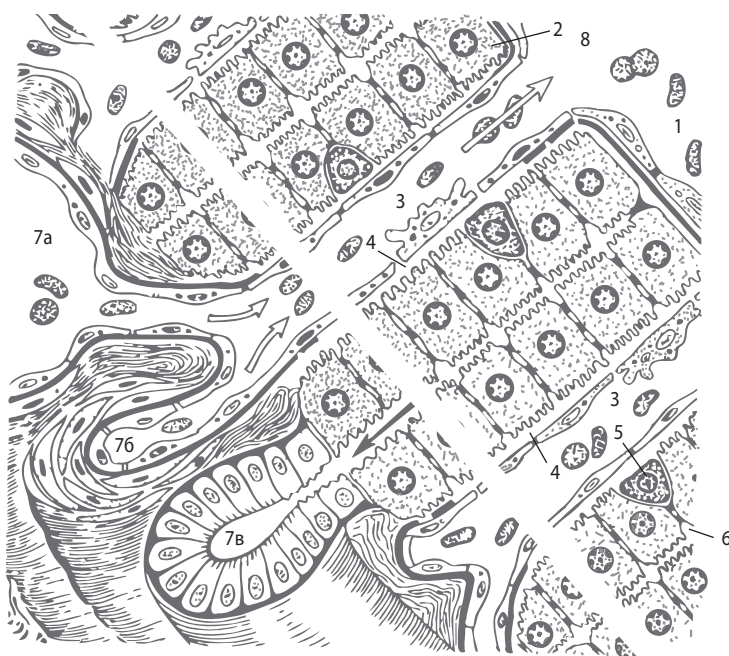


Рис. 1.6. Схема строения печеночной балки. 1 — печеночная балка; 2 — гепатоцит; 3 — кровеносные капилляры; 4 — перисинусоидальное пространство; 5 — перисинусоидальный липоцит; 6 — желчный каналец; 7а — вокругдольковая вена; 7б — вокругдольковая артерия; 7в — вокругдольковый желчный проток; 8 — центральная вена (Афанасьева Ю.И. и др., 2004)

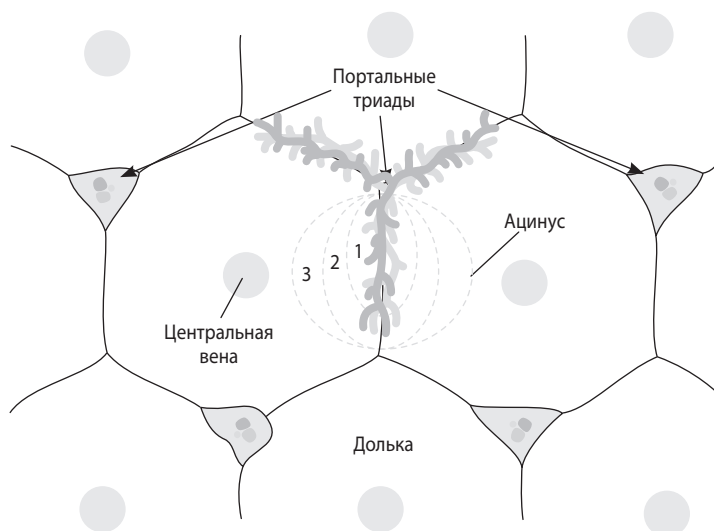


Рис. 1.7. Схема строения портальной дольки и ацинуса печени. Зоны печеночного ацинуса: 1 — перипортальная; 2 — промежуточная; 3 — перивенозная

В ацинусе, так же как в портальной дольке, кровоснабжение осуществляется от центральных участков к периферическим. Кровь из концевых веточек воротной вены и печеночной артерии портального тракта попадает в сеть синусоидов, образованную трабекулами гепатоцитов, и продвигается в направлении центральных вен. Показано, что у человека скорость портального кровотока натошак составляет 1,2–1,5 л/мин, а в постабсорбтивном состоянии возрастает до 1,8 л/мин. Направление движения крови в синусоидах определяется градиентом давления между портальной и центральной венами, которое составляет 12–15 мм рт.ст. Поскольку по мере протекания крови по синусоидам клетки печени усваивают кислород и питательные вещества, а также выделяют продукты обмена веществ, в зонах, расположенных между афферентными и эфферентными сосудами, устанавливаются определенные градиенты концентраций кислорода и различных веществ.

Существуют также данные о строении печени, полученные с помощью трехмерного компьютерного анализа серийных криостатных срезов. Результаты этого анализа позволили внести ряд важных уточнений в микроскопическую картину печени и ее структурно-функциональных единиц. Н. Teutsch и соавт. предположили, что паренхима печени человека состоит из конусообразных вторичных единиц высотой 1,9 мм и объемом 5,1 мм³, которые, в свою очередь, подразделяются на 9 более мелких первичных единиц, имеющих форму многогранника (рис. 1.8).

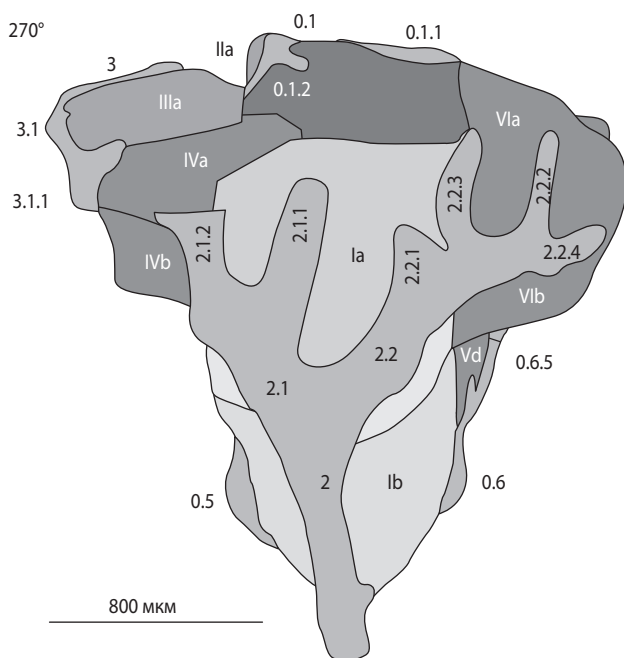


Рис. 1.8. Трехмерная реконструкция вторичной единицы печени человека (Teutsch H. et al., 2005)