

ПРОБЛЕМА ПОРУШЕННЯ КИШКОВОГО БАР'ЄРУ, ЯК ТЕРАПЕВТИЧНОЇ МІШЕНІ ЗА ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

Федишин П.М., здобувач вищої освіти ОП «Ветеринарна медицина»

Родзь В.Ю., здобувач вищої освіти ОП «Ветеринарна медицина»

Науковий керівник – **Грушанська Н.Г.**, д. вет. н., професор

Національний університет біоресурсів та природокористування України, м. Київ, Україна

Раціон сільськогосподарських тварин переважно складається з рослинної сировини, що піддається мікробній ферментації і може містити різну кількість спирту, молочної кислоти та жирних кислот, які утворюють бактерії. Незбалансована та неякісна годівля може викликати алкоголь-індуковані патологічні зміни як на метаболічному так і на структурному рівнях. Інтоксикація алкоголем у гуманній медицині в першу чергу пов'язана із розвитком алкогольної хвороби печінки (АХП). Аналізуючи дані що пов'язані із АХП, ми маємо можливість набагато краще зрозуміти механізм та наслідки аналогічних процесів у тварин.

Механізм розвитку алкогольної хвороби печінки є наступним [1-2]:

1.1 За хронічного вживання невеликих доз алкоголю (30-50 грамів протягом п'яти та більше років). Алкоголь потрапляє до організму та надходить до печінки, де відбуваються метаболічні процеси – переважно за участю двох ферментів: алкогольдегідрогенази та альдегіддегідрогенази. Метаболізм алкоголю призводить до збільшення відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН) за рахунок зменшення окисненого нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД⁺), що призводить до утворення гліцеринфосфату, який у свою чергу з'єднується з жирними кислотами з утворенням триацилгліцеридів – деповонованої форми ліпідів – що накопичуються у печінці. При цьому зменшення доступної кількості НАД⁺ порушує процес ліполізу – подальшого окиснення та «утилізації» триацилгліцеридів, що призводить до виникнення жирової хвороби печінки відомої як стеатоз.

1.2 За періодичного вживання великих доз алкоголю (60 грам на добу і більше) відбувається перенавантаження окисно-відновних процесів з утворенням окисних радикалів, виникненням окисного стресу та накопиченням токсичних продуктів переокиснення ліпідів – зокрема малонового діальдегіду (МДА) [3].

1.3 На фоні алкогольного ураження печінки виникає імунна відповідь – нейтрофіли разом із інтерлейкінами, переважно ІІ-1, атакують гепатоцити. Відбувається набухання гепатоцитів – стан, відомий як «алкогольний гепатит».

1.4. Водночас, алкоголь призводить до порушення проникності кишкового бар'єру. В результаті бактеріальні продукти, ліпополісахариди (LPS), потрапляють через жовчну систему або портальну вену до печінки із кишківника. Хронічне вживання алкоголю знижує експресію антимікробного білка REG3G у кишківнику, що призводить до збільшення кількості бактерій на слизовій оболонці кишківника. Також алкоголь призводить до порушень кишкового бар'єру, що підвищує проникність кишківника й викликає ектопічну імунну стимуляцію. Робочі моделі ініціації АХП демонструють, що продукти та метаболіти кишкової мікробіоти досягають клітин Купфера й через LPS/Toll-подібний рецептор TLR4 викликають запальні процеси, вивільняючи цитокіни, в тому числі фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), що призводить до алкогольного ураження печінки [4].

2. Запальні процеси на фоні порушення окисно-відновних метаболічних процесів призводять до масової загибелі гепатоцитів. Паренхіма печінки починає заміщуватись фіброзною сполучною тканиною (фіброз). Настає остання стадія хвороби – алкогольний цироз печінки.

Загально можна виділити три відносно паралельні механізми розвитку алкогольної хвороби печінки – вони ж потенційні терапевтичні цілі:

А) Окиснювальний стрес з подальший накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

Б) Порушення кишкового бар'єру, збільшення його проникності та подальша міграція бактеріальних продуктів до печінки через порталну вену.

В) Імунна відповідь на запальний процес, зумовлений пунктами А та Б.

Для захисту печінки від окисного стресу (тобто як профілактику розвитку захворювання печінки) можна застосовувати препарати на основі глутатіону [5], таурину [6]. Найпоширеніші гепатопротектори як діючу речовину включають S-аденозилметіонін (в Україні це препарат «Гептрал» для застосування у гуманній медицині). Але є припущення, що саме за алкоголь-індукованого окислювального стресу препарати на основі S-аденозилметіоніну/метіоніну є неефективними [7].

Імунну відповідь за вже наявної патології печінки найчастіше пригнічують глюкокортикостероїдами. Але загальна погоджена терапія преднізолоном ефективна у меншій кількості пацієнтів [8-9], і рання трансплантація печінки є одним з ефективних методів лікування АХП. Враховуючи неефективність преднізолону, інтерес досліджень наразі зосереджений на моноклональних антитілах, націлених на прозапальні цитокіни, у тому числі і на TNF α і IL1 β . Однак моноклональні тіла проти TNF α є не ефективними, принаймні частково через подвійну роль TNF у процесі виникнення запалення та в підтримці здоров'я гепатоцитів [9]. Таким чином, дослідження зосереджені на використанні моноклональних антитіл проти IL1 β (канакіумаба) – клінічне дослідження NCT03775109. Також у США проходять масштабні дослідження анакінри, антагоніста низькомолекулярних рецепторів IL1 β , результати яких ще не опубліковані.

Імовірно, зосередившись лише на пригніченні загальної імунної відповіді та профілактиці окиснювального стресу, не береться до уваги сам фактор порушення кишкового бар'єру, а клінічних досліджень з цього напрямку немає. Взагалі, клінічних досліджень на тему лікування АХП відносно мало; Clinicaltrials.gov (вересень, 2020) перелічено 88 зареєстрованих клінічних досліджень, із яких завершеними були тільки 37 і результати 7 досліджень були опубліковані.

Бібліографічний список:

1. Hussen N et other. (2018). Hepatoptosis in a Patient with Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Nov;113(11):1581. DOI: 10.1038/s41395-018-0182-9
2. Weiskirchen R et other (2018). Recent advances in understanding liver fibrosis: bridging basic science and individualized treatment concepts. DOI: 10.12688/fl1000research.14841.1
3. Sha Li. (2015). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16(11), 26087-26124; <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>
4. Hua Wang et other. (2021). Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021 Jan; 18(1): 73–91. Published online 2020 Dec 2. doi: 10.1038/s41423-020-00579-3
5. Accalia Fu et other. (2021). Glucose metabolism and pyruvate carboxylase enhance glutathione synthesis and restrict oxidative stress in pancreatic islets. *Cell Rep.* 2021 Nov 23;37(8):110037. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110037.
6. Stella Baliou. (2021). Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Mol Med Rep.* 2021 Aug;24(2):605. doi: 10.3892/mmr.2021.12242. Epub 2021 Jun 29.
7. Kalachniuk et other. (2021). Bio protectors' effect on the composition of some amino acids under alcohol-induced oxidative stress. *EUREKA: Life Sciences*, (4), 50-57. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5695.2021.001985> (Copernicus)
8. Singal AK et other. (2018). ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2018 Feb;113(2):175-194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
9. Mathurin P, et other. (2011). Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011 Feb;60(2):255-60. doi: 10.1136/gut.2010.224097.