

Гепатопротектори: вплив на мітохондріальний оксидативний стрес

У структурі причин фіброзу печінки останнім часом істотно збільшилась частка неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), зумовленого неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [24, 31]. Встановлено, що НАЖХП зустрічається у 80% пацієнтів з ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) [15], проте НАЖХП та НАСГ можуть спостерігатись і у пацієнтів із надлишковою масою тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) [17]. НАСГ – одна з найбільш важливих проблем охорони здоров'я у світі у зв'язку з тим, що захворювання може спричинити цироз та гепатокарциному [24].



М.В. Хайтович

До основних причин фіброзу печінки також належать: генетичні, аутоімунні та метаболічні порушення, хронічні вірусні інфекції, холестази, зміни складу або концентрації жовчних кислот, венозна обструкція, паразитарні інфекції, медикаментозно-індукований гепатит (найчастіше розвивається внаслідок прийому антибіотиків, цитостатиків, протигрибкових, гормональних, нестероїдних протизапальних препаратів тощо).

У гепатоцитах в ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР) відбувається синтез багатьох протеїнів сироватки крові. Їх продукцію забезпечує комплекс локальних та системних регуляторних механізмів [26]. В ЕПР відбуваються також процеси укладання та дозрівання трансмембранних, секреторних і ЕПР-залежних білків. Поліпептидні ланцюги, які синтезовані на поверхні рибосом, прилеглих до гранулярності ЕПР, входять у його порожнини. В ЕПР лінійні послідовності амінокислот набувають тривимірної структури, після цього функціонально зрілі протеїни переміщуються у цитозоль [5].

Патологічні фактори (зокрема, хронічна вірусна інфекція) спричиняють порушення цього процесу. Внаслідок цього у порожнині ЕПР накопичуються розгорнуті або неправильно згорнуті білки [23, 35], що становить загрозу для клітини та індукує стрес ЕПР (рис.).

При цьому активується комплекс високоспецифічних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (UPR – unfolded protein response). Сигнали про наявність незгорнутих або неправильно згорнутих протеїнів у порожнині ЕПР через UPR надходять до цитоплазми та ядра [21, 29]. Як наслідок, уповільнюється трансляція та деградація неправильно згорнутих білків, експресуються молекулярні шаперони ЕПР (спеціальні білки, у тому числі білки теплового шоку, які допомагають їх згортання), а також розширюється просвіт ЕПР, що зменшує навантаження білками та створює умови для їх кращої деградації. Так, білки теплового шоку зв'язуються з розгорнутим білком і утримують його від занадто швидкого згортання, яке, найімовірніше, виявиться неправильним. Якщо ж після декількох спроб білок все одно згортається неправильно, то білок теплового шоку направляє його у цитозоль, де він знищується шляхом протеасомної деградації [28]. Таким чином клітина очищується від пошкоджених протеїнів.

Одним із найдавніших механізмів захисту клітин, у тому числі від вірусної інфекції, є аутофагія. Виділяють два її типи: мікро- і макроаутофагію. Перший тип забезпечує направлення окремих білкових молекул у лізосому для їх знищення. Це аутофагія, опосередкована шаперонами, запускається за активної участі білка теплового шоку Hsc70, який направляє білок, який необхідно знищити, до поверхні лізосом [25]. Другий тип аутофагії пов'язаний з утворенням мембранної структури (аутофагосоми) навколо тієї

частини клітини, яка підлягає знищенню, при цьому разом із частиною цитоплазми захоплюються віруси [25].

Якщо аутофагія неефективна, активується апоптоз. Доведено, що накопичення жовчних кислот індукує стрес ЕПР, що призводить до пошкодження та загибелі гепатоцитів [16].

Встановлено, що стрес ЕПР та запуск UPR відіграють важливу роль при вірусних інфекціях (вірусних гепатитах В і С та ін.), оскільки в інфікованих вірусом клітинах продукується велика кількість вірусних білків [19, 22, 34, 35], зокрема поверхневого антигена гепатиту В [26]. Цитозольний незрілий структурний протеїн Core191 вірусу гепатиту С також індукує стрес ЕПР і UPR у гепатоцитах [33].

Високоінтенсивний стрес ЕПР та активація UPR призводять до мітохондріального окисного стресу (МОС), який можна розглядати як складову стресу ЕПР.

Накопичено багато даних, які підтверджують взаємозв'язок МОС, продукції цитокінів і фіброгенезу при хронічних дифузних запальних захворюваннях печінки [7].

Стрес ЕПР та аутофагія направлені на виживання клітини в токсичних умовах [30]. Тривала активація UPR внаслідок МОС через неспроможність шляхом аутофагії ліквідувати велику кількість пошкоджених мітохондрій призводить до ініціації апоптозу і програмованої загибелі клітин. Отже, саме із МОС пов'язана цитодеструктивна дія вірусної інфекції.

Окрім цього, апоптоз запускається також через надмірний вихід у цитоплазму іонів кальцію. Ca^{2+} сигналізація, у свою чергу, пов'язана зі збудженням мембранних структур, що підвищує чутливість клітин до розпізнавання геномів вірусних частинок, які надійшли у клітину [18]. Так, доведено, що у клітинах, інфікованих вірусом гепатиту С, первинне пошкодження відбувається на мембранах ЕПР, асоційованих із мітохондріями, що спричиняє вивільнення Ca^{2+} з ЕПР та надходження в мітохондрію. Як наслідок, виникає дисфункція мітохондрій, що призводить до утворення активних форм кисню (МОС) та азоту, зниження окисного фосфорилування та підвищення анаеробного гліколізу та ліпогенезу [32].

Стрес ЕПР та апоптоз гепатоцитів стимулюють імунні клітини та зірчасті клітини печінки (основна ланка розвитку фіброзу печінки), внаслідок чого продукуються інфламасоми та прозапальні цитокіни (інтерлейкіни IL-1 β та IL-18), що призводить до прогресування фіброзу печінки через формування та накопичення сполучної тканини, порушення архітектури і тканинного ремоделювання [20, 27, 31]. Посилюють ці процеси порушення метаболізму глюкози та жирів. Портальні фіброblastи при холестатичному ураженні печінки активуються у портальні міофіброblastи, які експресують альфа-гладеньком'язовий актин (α -SMA) і продукують фіброгенний екстрацелюлярний матриксний колаген 1 типу і фібронектин, які відіграють важливу роль при портальному фіброзі [16].

Згідно із сучасними уявленнями важливим напрямом профілактики та корекції фіброзу печінки є вплив на стрес ЕПР та МОС. У цій оглядовій статті розглянемо можливості застосування з метою гепатопroteкції препарату Антраль® (діюча речовина – синтезована в Україні координаційна сполука алюмінію з N-(2,3-диметилфеніл)-антраніловою кислотою). Препарат чинить протизапальну, знеболювальну, цитопротекторну [3], антиоксидантну та імуностимулювальну дію [11, 14].

Координаційні (комплексні) сполуки утворюються в результаті приєднання нейтральних молекул (лігандів) до певного центрального іона або атома (комплексоутворювача). Разом вони утворюють внутрішню сферу (комплекс); зовнішню координаційну сферу формують молекули або іони, які оточують комплекс. Координаційні сполуки широко поширені у живій (хлорофіл – це комплексна сполука магнію з порфіринами, гемоглобін містить комплекс заліза (II) з порфіриновими циклами) та неживій природі (мінерали переважно є координаційними сполуками металів); у медицині та фармації (інсулін – комплекс цинку, вітамін B₁₂ – кобальту) тощо.

Комплексоутворення є важливим напрямом синтезу нових лікарських засобів та зумовлює їх фармакотерапевтичні переваги, зокрема, високу безпеку завдяки низькій токсичності [3].

Важливо враховувати, що роль металу у комплексі є високоспецифічною: його заміна призводить до значної або повної втрати активності комплексу.

Гепатопротекторна активність препарату Антраль® зумовлена вираженими антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, а також пов'язана з його імуностимулювальною та протизапальною

дією. Антраль® знижує синтез простагландинів та інших медіаторів запалення, має антиексудативний, антиальтеративний та анальгезуючий ефекти [4]. Препарат індукує продукцію ендogenous інтерферону та фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, знижує рівень циркулюючих імунних комплексів, у тому числі найбільш токсичної середньомолекулярної фракції, нормалізує співвідношення хелперів/супресорів.

Антиоксидантні властивості препарату зумовлені наявністю оксиметильної групи у N-положенні бензольного кільця [1], його вплив на МОС асоційований із підвищенням активності антиоксидантних ферментів та інгібуванням ліпопероксидації.

Проведено велику кількість клінічних досліджень із вивчення гепатопротекторних властивостей препарату Антраль®, зокрема, з метою оцінки його ефективності у пацієнтів із токсичними та вірусними ураженнями печінки. Так, при гепатитах та НАЖХП препарат чинить цитопротекторну, мембраностабілізуювальну та репаративну дію [2, 9], при цьому у хворих збільшується рівень глікогену в печінці, підвищується синтез білка та фосфоліпідів.

Включення препарату Антраль® у схему лікування хронічних гепатитів токсичного генезу забезпечує зменшення суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання: зникають біль і тяжкість у правому підберез'ї, нудота, гіркий присмак у роті, загальна слабкість; зменшуються розміри печінки, вона стає більш м'якою та еластичною; помітно зменшуються жовтяниці і прояви астеновегетативного синдрому; швидше нормалізується рівень амінотрансфераз (АЛТ і АСТ), показник тимолової проби, підвищується рівень альбумінів і білковий коефіцієнт [12].

Ефективність препарату встановлена і при алкогольному гепатиті [8]. При його

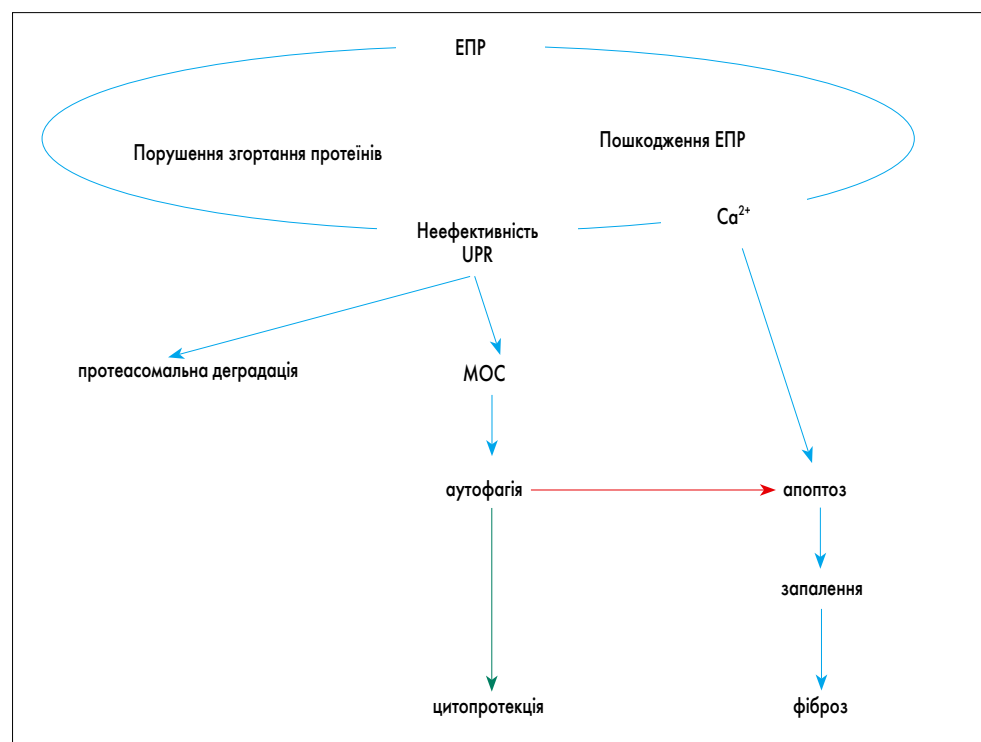


Рис. Роль стресу ЕПР при неефективності UPR у розвитку МОС, апоптозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінки

застосуванні у таких пацієнтів спостерігалося покращення самопочуття, швидка ліквідація жовтяниці та синдрому ендогенного токсикозу, зникнення больових відчуттів при пальпації печінки, зменшення розмірів печінки та селезінки. У 84% хворих досягнуто нормалізації білкового коефіцієнта, рівня білірубіну, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутаміл-транспептидази (ГГТ) [8], тоді як у групі порівняння, яка отримувала інші гепатопротектори, — лише у 33%. У результаті застосування препарату Антраль® у пацієнтів встановлено: ліквідацію Т-лімфопенії, підвищення кількості Т-хелперів, зменшення рівня циркулюючих імунних комплексів, посилення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [8, 13], підвищення рівня аденозинтрифосфату (АТФ) у плазмі крові та еритроцитах, зростання енергетичного заряду клітин, зниження початково підвищеного рівня пірувату і лактату у крові та покращення мікрогемодинаміки [8, 10, 13].

При тривалому застосуванні Антраль® не чинить імунотоксичного, алергенного, кумулятивного, тератогенного, ульцерогенного та місцевопідразнювального ефектів [6], тому вважається досить безпечним препаратом.

Таким чином, сучасні гепатопротектори мають насамперед забезпечувати захист від МОС у гепатоцитах при НАЖХП, хронічних вірусних гепатитах В і С, холестази тощо.

Результати експериментальних та клінічних досліджень (швидка ліквідація суб'єктивних, об'єктивних та лабораторних проявів запалення, покращення енергопродукції та зменшення рівня лактату у крові) дають підстави стверджувати, що у результаті застосування препарату Антраль® зменшується МОС та відновлюється мітохондріальне окисне фосфoryлювання, що запобігає апоптозу гепатоцитів, запаленню та фіброзу печінки.

Література

1. Анохіна Г.А., Романенко М.С., Герасименко О.М., Копиловська Т.О. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози // Здоров'я України. — 2016. — № 3. — С. 54.
2. Бабак О.Я., Фадеєнко Г.Д., Колесникова Е.В. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. — 2010.
3. Григор'єва Г.С., Киричок Л.М., Конахович Н.Ф. та ін. Комплексотворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів // Современные проблемы токсикологии. — 1998. — № 1. — С. 21-23.
4. Дрогозов С.М., Шекина Е.Г., Ушакова А. Современные подходы к терапии заболеваний гепатобилиарной системы // Провізор. — 2008.
5. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Стресс эндоплазматического ретикула глазами нефролога (сообщение). // Нефрология. — 2012. — Т. 16. — № 3 (Вып. 1). — С. 54-71.
6. Мохорт М.А., Серединська Н.М., Киричок Л.М. Модифікація молекули *p*-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти — шлях до створення високоефективних лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал НАМН України. — 2012. — № 18(2). — С. 152-160.
7. Осьодло Г.В., Федорова О.О. Комбінований захист печінки — основа сучасної гепатопротекції // Рациональная фармакотерапия. — 2016. — № 39(2). — С. 45-52.
8. Скалыга И.М., Фролов В.М. Патология печени сочетанного вирусного и алкогольного генеза. — Харьков; Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994.
9. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с СД 2 типа: возможность коррекции метаболических нарушений // Здоров'я України. — 2009.
10. Фролов А.Ф., Гайдаш И.С., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Вирусные гепатиты А и Е у детей (эпидемиология, патогенез, клиника, лечение). — Киев-Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1996.
11. Фролов В.М., Григор'єва А.С. Антраль — эффективный препарат для лечения заболевания печени // Український медичний часопис. — 2003. — № 2(34). — С. 65-68.
12. Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. Досвід і перспективи застосування нового препарату Антраль у клінічній практиці // Фармакологічний вісник. — 2000. — № 2. — С. 2-5.
13. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение. — Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994.
14. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Тершин В.А. Сравнительная оценка эффективности антраля и амизона у больных вирусным гепатитом //

- Украинский химиотерапевтический журнал. — 2001. — № 3. — С. 44-50.
15. Akhtar S. Liver, biliary tract and pancreas. Solved Question Papers of Pathology and Genetics for BSc Nursing. New Delhi, 2012.
16. Borkham-Kamphorst E., Steffen B.T., van de Leur E. et al. Portal myofibroblasts are sensitive to CCN-mediated endoplasmicreticulum stress-related apoptosis with potential to attenuate biliary fibrogenesis. Cell Signal, 2018.
17. Chow W.C., Tai E.S., Lian S.C. et al. Significant non-alcoholic fatty liver disease is found in non-diabetic, pre-obese Chinese in Singapore. Singapore Med J, 2007; 48(8): 752-757.
18. Hare D.N., Collins S.E., Mukherjee S. et al. Membrane Perturbation-Associated Ca²⁺ Signaling and Incoming Genome Sensing Are Required for the Host Response to Low-Level Enveloped Virus Particle Entry. J Virol, 2015; 90(6): 3018-3027.
19. He C., Qiu Y., Han P. et al. ER stress regulating protein phosphatase 2A-B56, targeted by hepatitis B virus X protein, induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocytes. Cell Death Dis, 2018; 9(7): 762.
20. He Q., Fu Y., Ding X. et al. High-mobility group box 1 induces endoplasmic reticulum stress and activates hepatic stellate cells. Lab Invest, 2018.

21. Hotamisligil G.S. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. Cell, 2010; 140 (6): 900-917.
22. Gu L.L., Shen Z.L., Li Y.L. et al. Oxymatrine Causes Hepatotoxicity by Promoting the Phosphorylation of JNK and Induction of Endoplasmic Reticulum Stress Mediated by ROS in LO2 Cells. Mol Cells, 2018; 41(5): 401-412.
23. Jheng J.R., Ho J.Y., Horng J.T. ER stress, autophagy, and RNA viruses. Frontiers in Microbiology, 2014. — Vol. 5. — 1-13.
24. Kanda T., Matsuoka S., Yamazaki M. et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. World J Gastroenterol, 2018; 24(25): 2661-2672.
25. Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy. Rev Med Virol, 2009; 19(6): 359-378.
26. Kucugoglu D., Janciauskiene S., Hamesch K. et al. Liver — master and servant of serum proteome. J Hepatol, 2018; 69(2): 512-524.
27. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H. et al. Targeting Oxidative Stress for the Treatment of Liver Fibrosis. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2018.
28. Ruggiano A., Foresti O., Carvalho P. ER-associated degradation: Protein quality control and beyond. J Cell Biol, 2014. — Vol. 204(6). — 869-879.

29. Rutkowski D.T., Hegde R.S. Regulation of basal cellular physiology by the homeostatic unfolded protein response. The Journal of Cell Biology, 2010; 189 (5): 783-794.
30. Sano R., Hou Ying-Chen Claire, Hedvat M. et al. Endoplasmic reticulum protein BI-1 regulates Ca²⁺-mediated bioenergetics to promote autophagy. Genes & development, 2012; 26:1041-1054.
31. Schuster S., Cabrera D., Arrese M., Feldstein A.E. Triggering and resolution of inflammation in NASH. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018; 15(6): 349-364.
32. Scrima R., Piccoli C., Moradpour D., Capitanio N. Targeting Endoplasmic Reticulum and/or Mitochondrial Ca²⁺ Fluxes as Therapeutic Strategy for HCV Infection. Front Chem, 2018; 6: 73.
33. Takahashi S., Sato N., Kikuchi J. et al. Immature Core protein of hepatitis C virus induces an unfolded protein response through inhibition of ERAD-L in a yeast model system. Genes Cells, 2017; 22(2): 160-173.
34. Wang D., Hou C., Cao Y. et al. BPI activation enhances MANF expression via binding to endoplasmic reticulum stress response elements within MANF promoter region in hepatitis B. Int J Biochem Cell Biol, 2018; 99: 140-146.
35. Zhang L., Wang A. Virus-induced ER stress and the unfolded protein response. Front Plant Sci, 2012; 3: 293.

37





АНТРАЛЬ

довіра та впевненість
перевірена роками та
досвідом ^{3,4}



АНТРАЛЬ

ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ
НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ
СТАН ПЕЧІНКИ ТА
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ *

- ◆ Забезпечує виражений протизапальний ефект ¹
- ◆ Має знеболювальну дію ¹
- ◆ Проявляє антиоксидантні властивості ¹
- ◆ Призводить до регресу стеатозу на клітинному рівні ²
- ◆ Короткий курс лікування - 3-4 тижні ¹



Антраль®
Гепатопротектор

30 таблеток вкритих оболонкою, по 0,2 г

* - Анохіна Г.А., Романенко М.С. [2016]. «Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні хворих хронічними захворюваннями підшлункової залози», ЗУ, тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія», № 3, 2016

1 - Інструкція до медичного застосування препарату Антраль
2 - Звягінцева Т.Д., Чернобай А.І., «Сучасні підходи до лікування НАЖХБ», Сучасна гастроентерологія, 3 (47): 35-42
3. «Досвід і перспективи застосування нового препарату "Антраль" у клінічній практиці» Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. //Український медичний часопис, №2(34),2003,с.65-68
4. «Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени», О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова, //Здоровье Украины, Гастроэнтерология, февраль 2010.

Реклама лікарського засобу. РП МОЗ України № UA/6893/01/02 від 14.07.2017. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. УКР/ПРОМО/04/2017/МУЛЬТ/ПБ/002

Назва і місцезнаходження виробника. ПАТ «Фармак». Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Додаткова інформація за тел. у Києві: +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

