ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ

Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіолоії ім. О.О.Богомольця НАН України

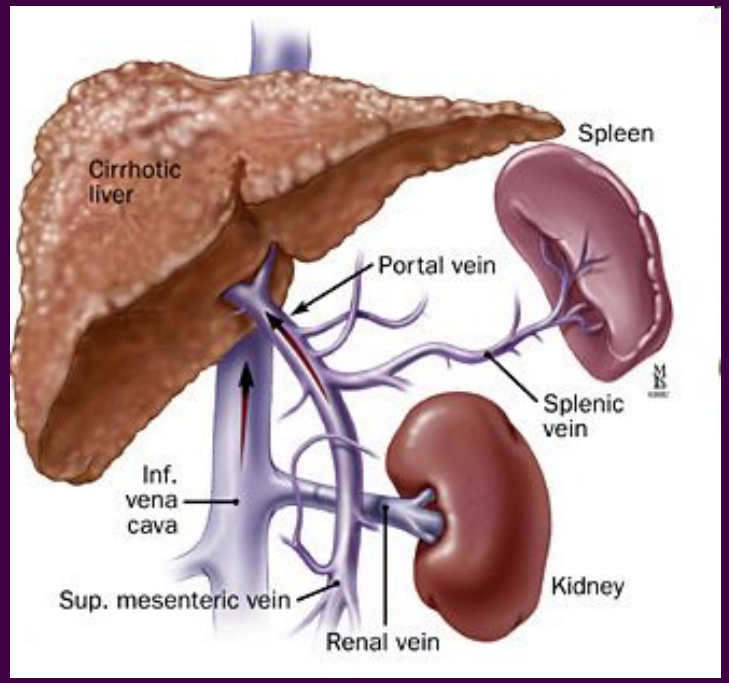
НЕДОСТАТНІСТЬ ПЕЧІНКИ –
нездатність органу виконувати свої функції з підтримання гомеостазу

ГЕПАТОВАСКУЛЯРНА

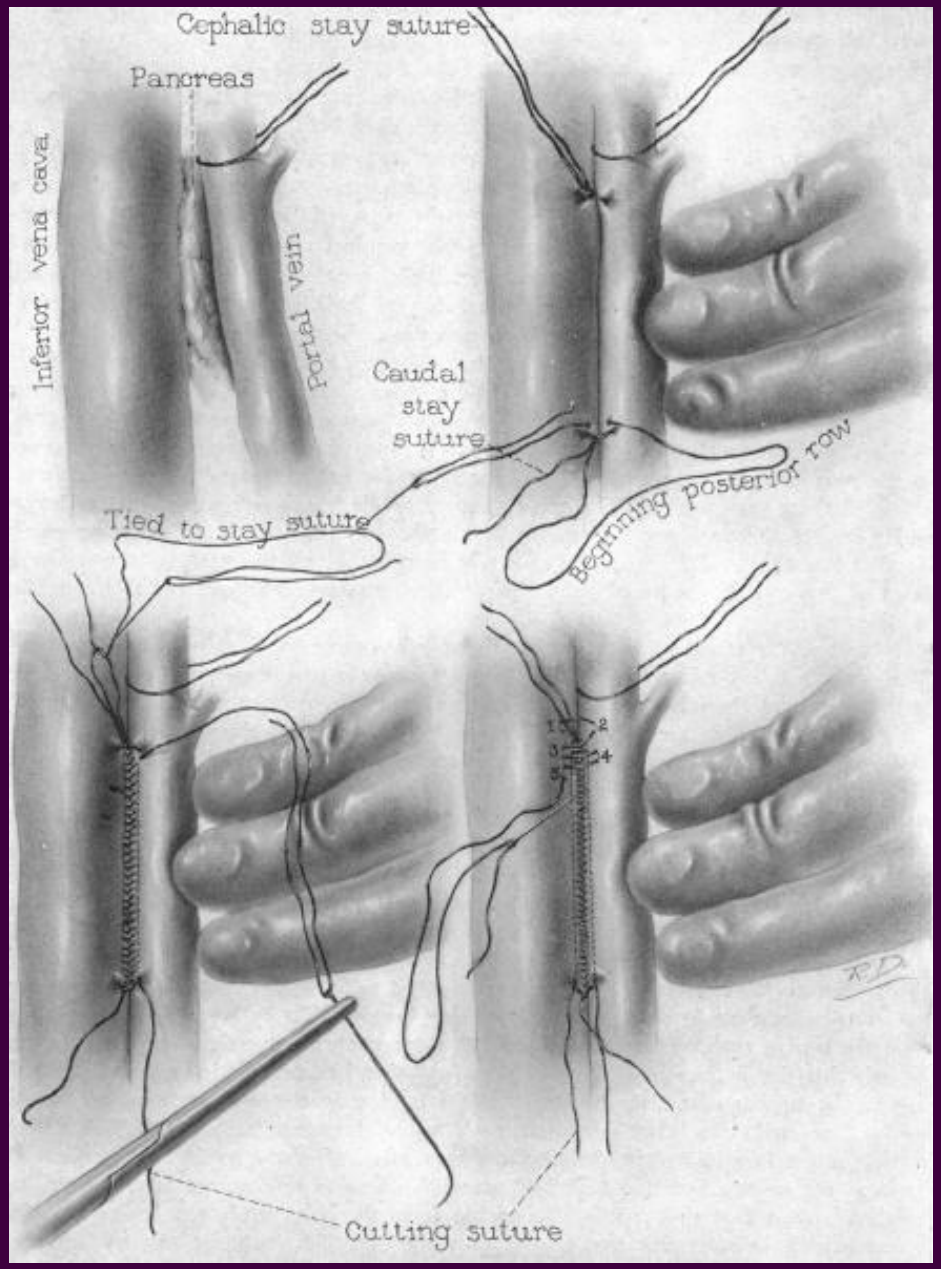
ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА

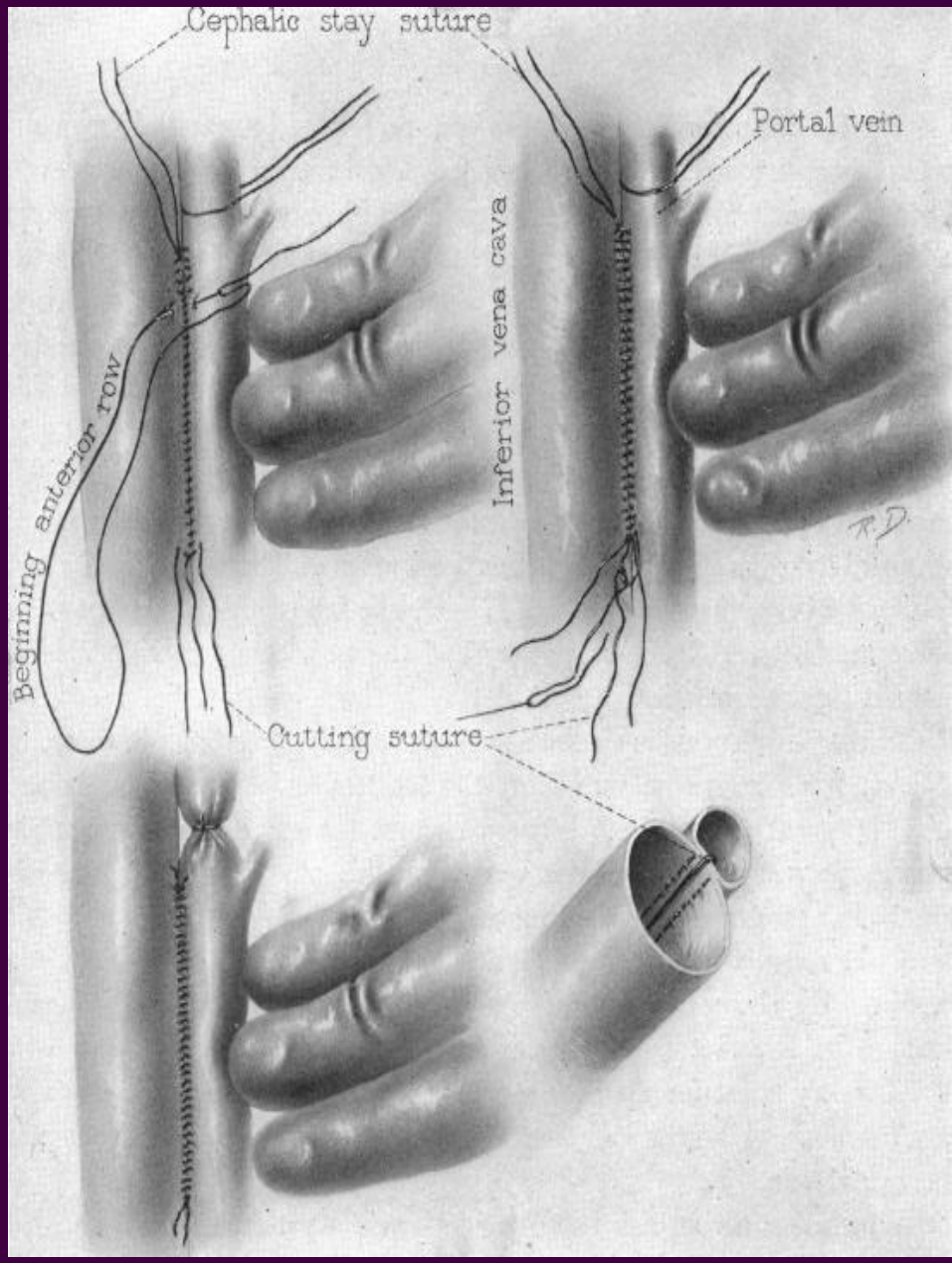
ХОЛЕСТАТИЧНА

Микола Володимирович Екк



Фістула М.В.Екка





НЕДОСТАТНІСТЬ ПЕЧІНКИ –
нездатність органу виконувати свої функції з підтримання гомеостазу

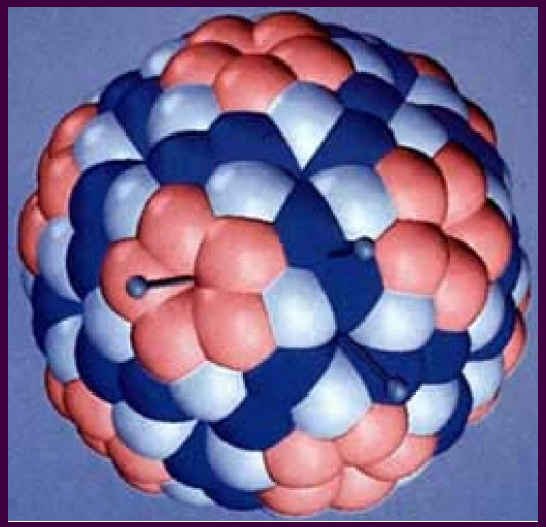
ГЕПАТОВАСКУЛЯРНА

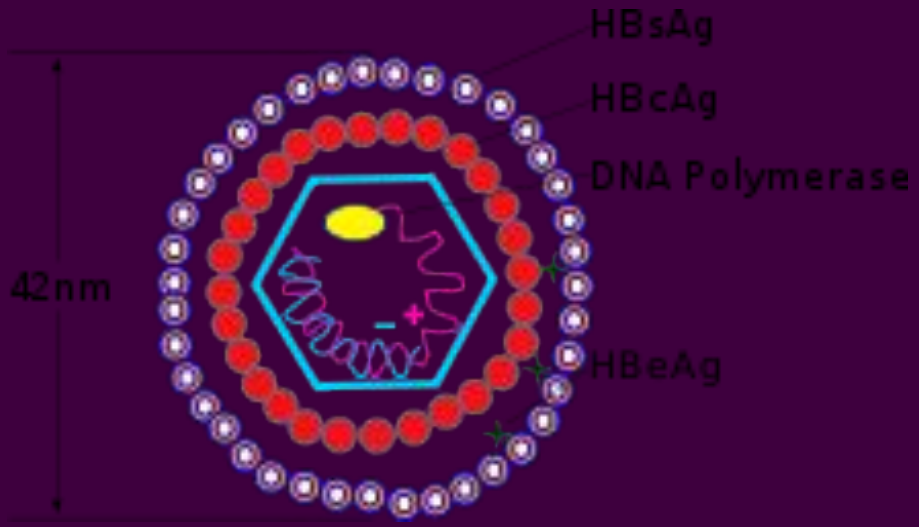
ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА

ХОЛЕСТАТИЧНА

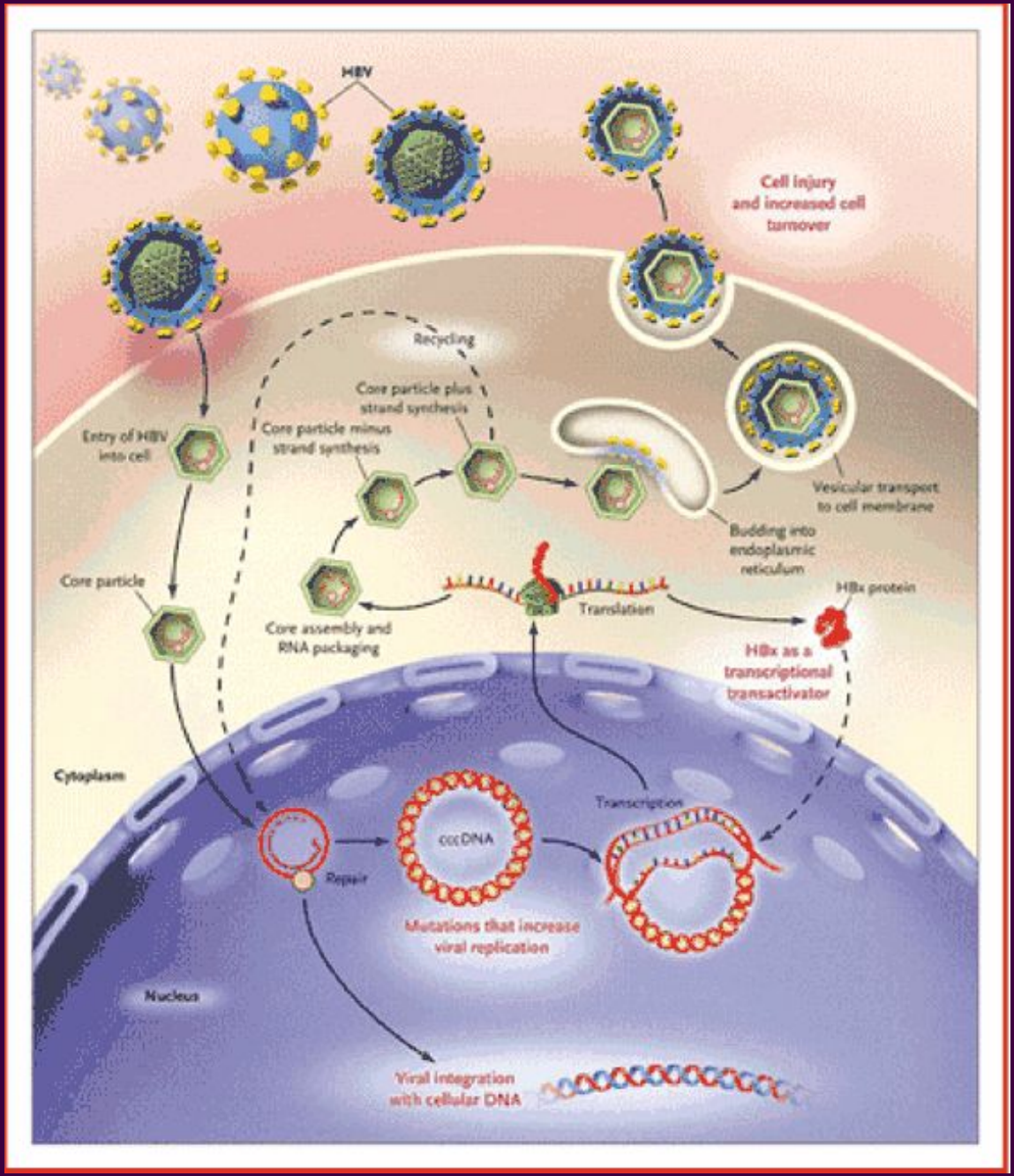
ВІРУСИ ГЕПАТИТУ

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Type of virus	ssRNA	partially dsDNA	ssRNA
Viral family	Hepatovirus; related to picornavirus	Hepadnavirus	Flaviridae
Route of transmission	Fecal-oral (contaminated food or water)	Parenteral, sexual contract, perinatal	Parenteral; intranasal cocaine use is a risk factor
Mean incubation period	2–4 weeks	1–4 months	7–8 weeks
Frequency of chronic liver disease	Never	10%	~80%

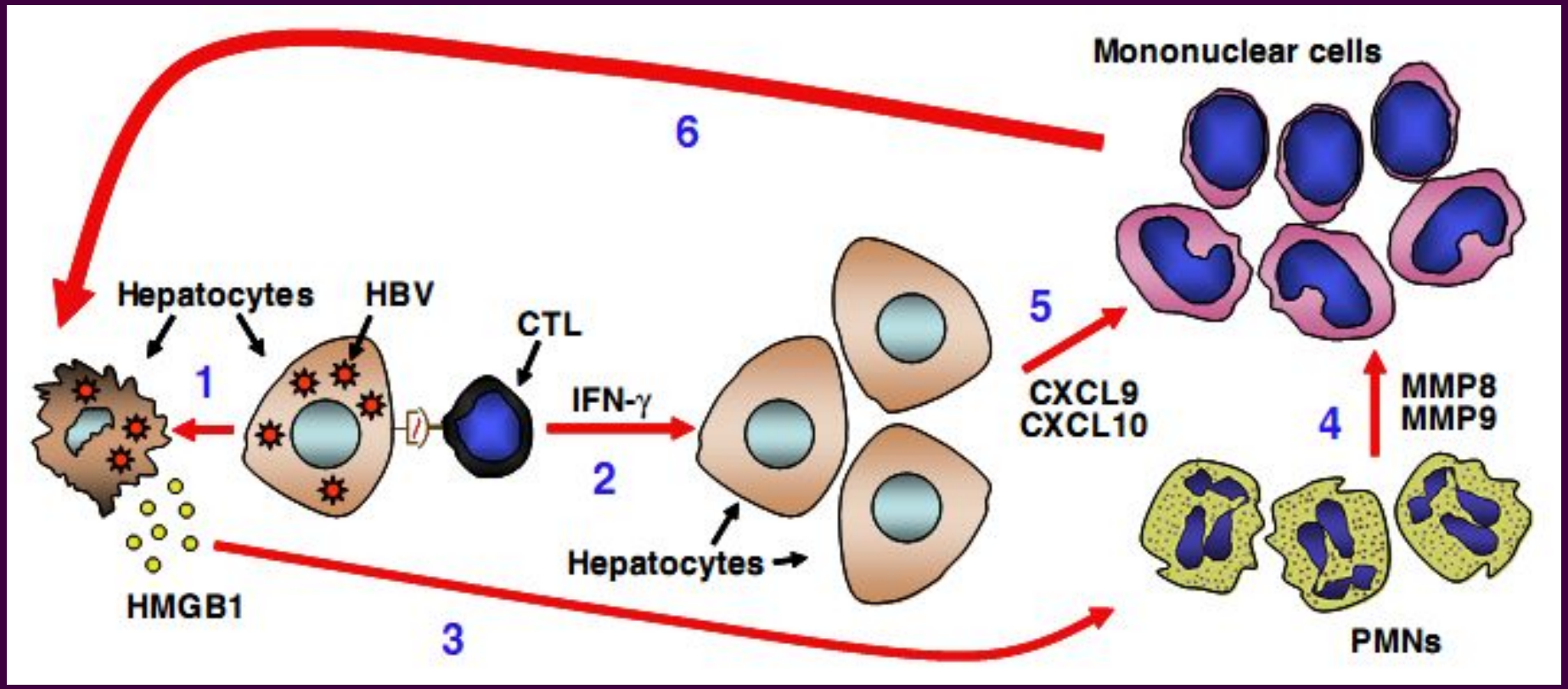




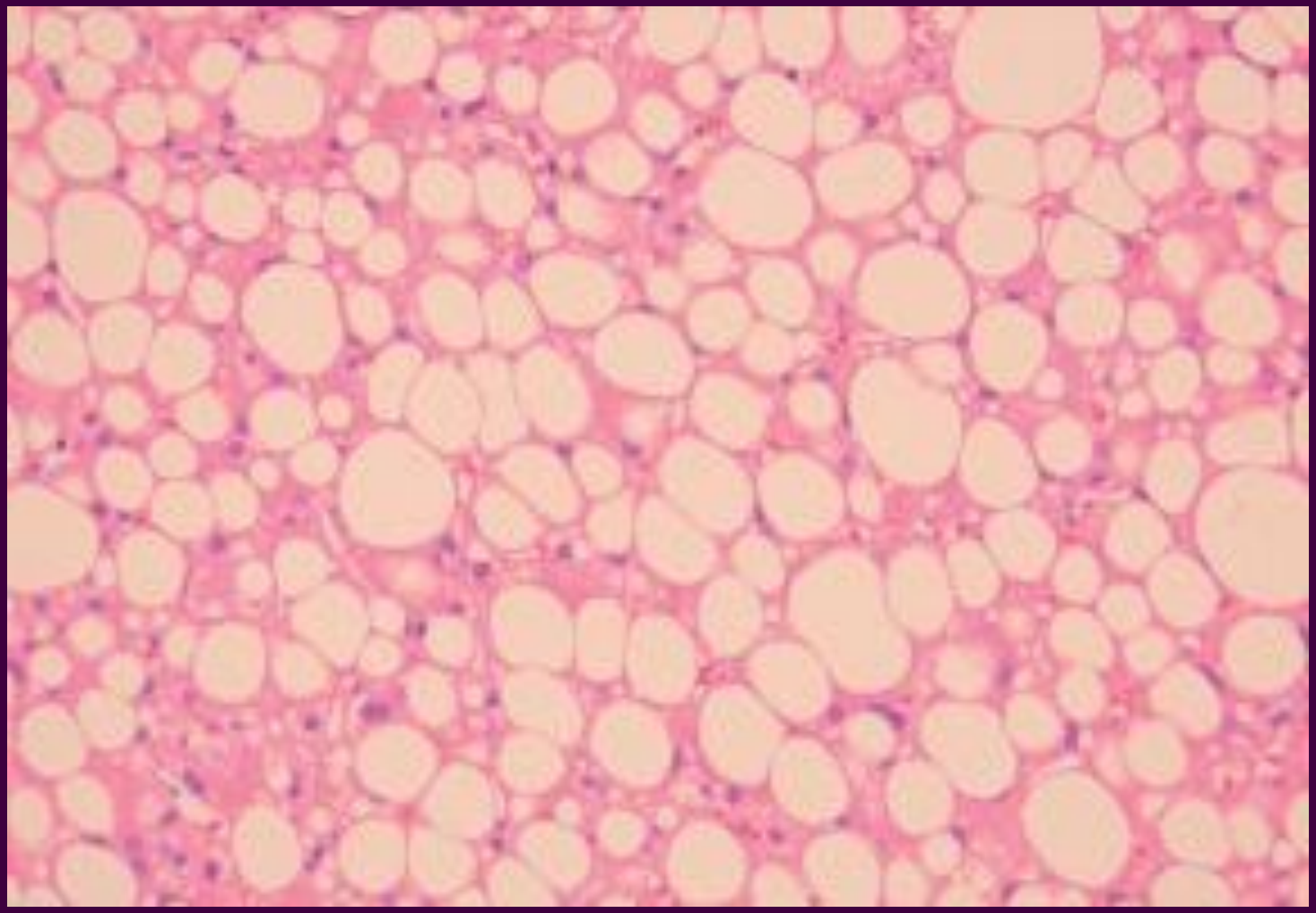
ПАТОГЕНЕЗ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В



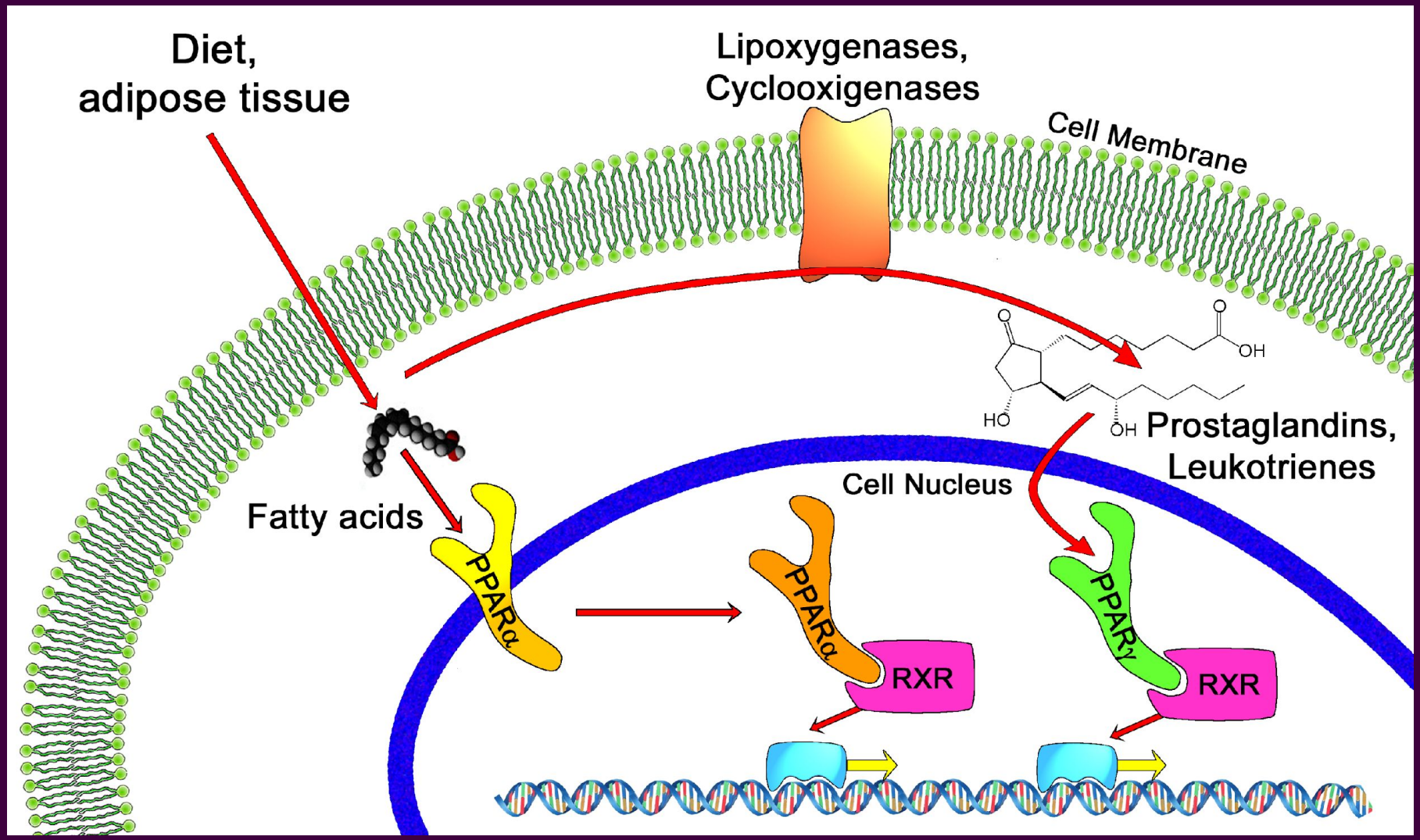
КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В



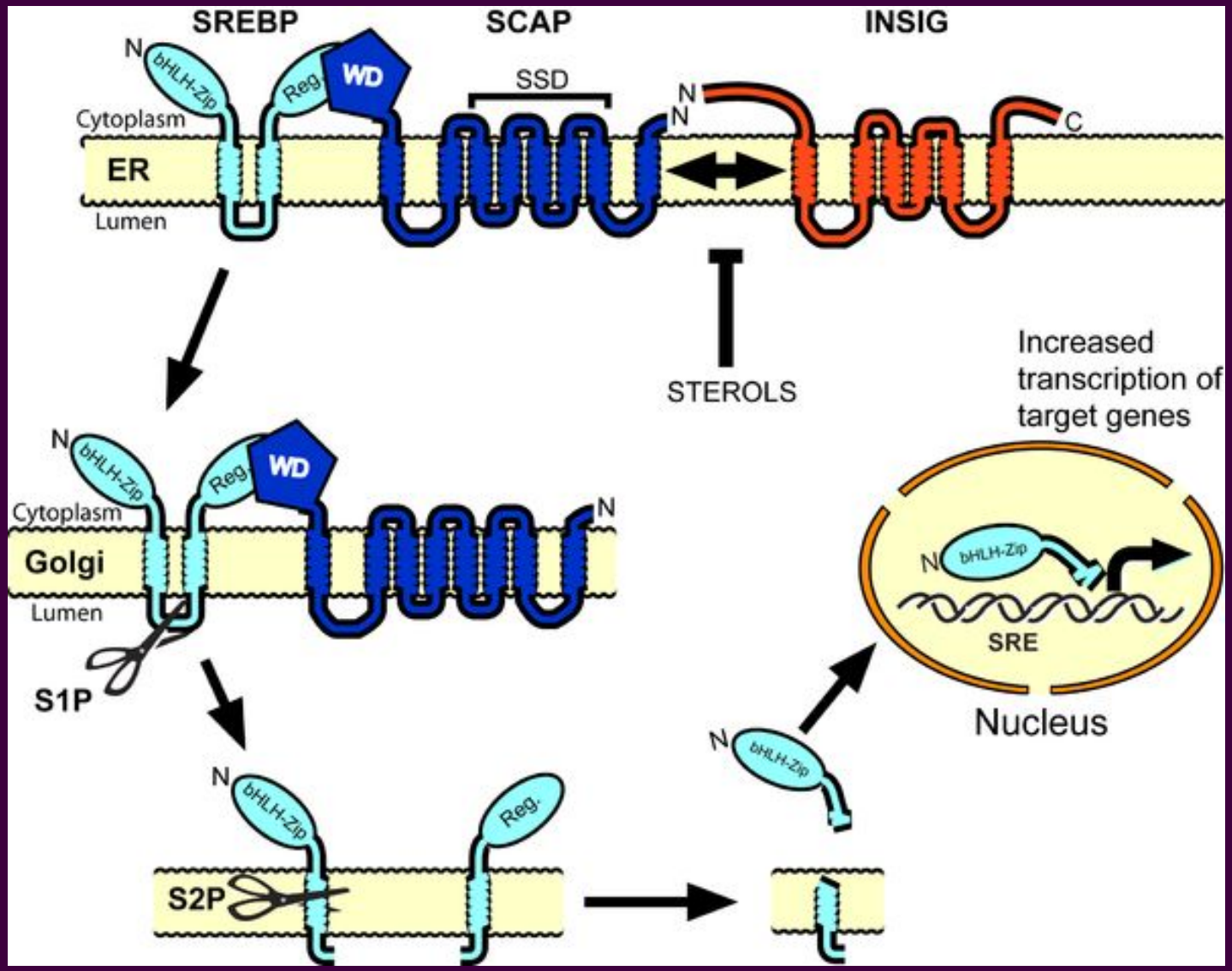
СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ –
накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів – типовий наслідок ушкодження печінки різноманітними факторами



Патогенез стеатозу печінки при вірусних гепатитах В та С пов`язаний з активацією PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)



Патогенез стеатозу печінки при вірусних гепатитах В та С пов`язаний з активацією SREBP (Sterol regulatory element binding protein)

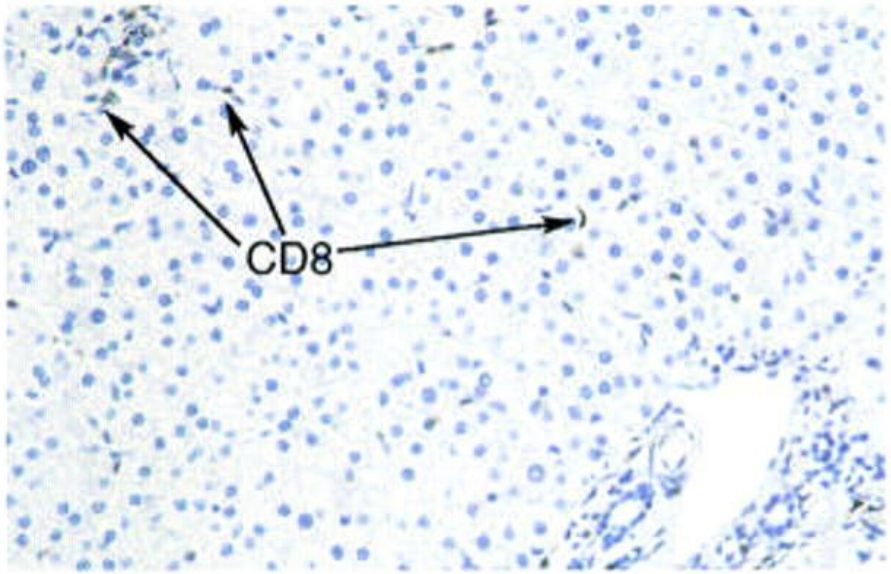


Варіабельність вірусу гепатиту В як фактор патогенезу інфекційного захворювання

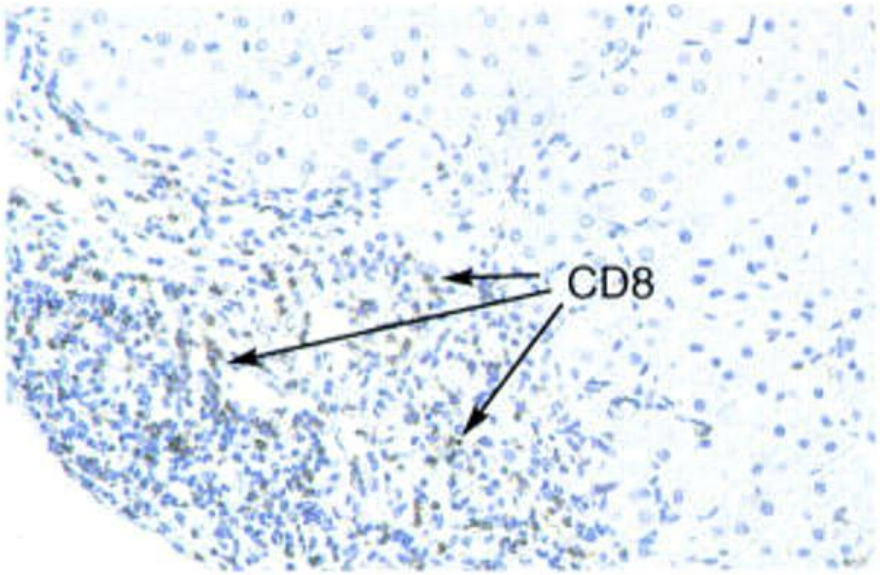
Локалізація мутації	Молекулярний фенотип	Клінічний результат
S-промотор	Порушення зборки вірусів	Фіброзуючий холестатичний гепатит
Pre-C-stop	Втрата HBeAg	Важкий перебіг гепатиту
ДНК-полімераза	Порушення реплікації	Вірусна персистенція
ДНК-полімераза	Резистентність до інгібіторів	Зниження ефективності терапії
Енхансер 1	Зменшення реплікації	Хронічний гепатит

Автоімунний гепатит

Patient 9 HBV-ALT ↓

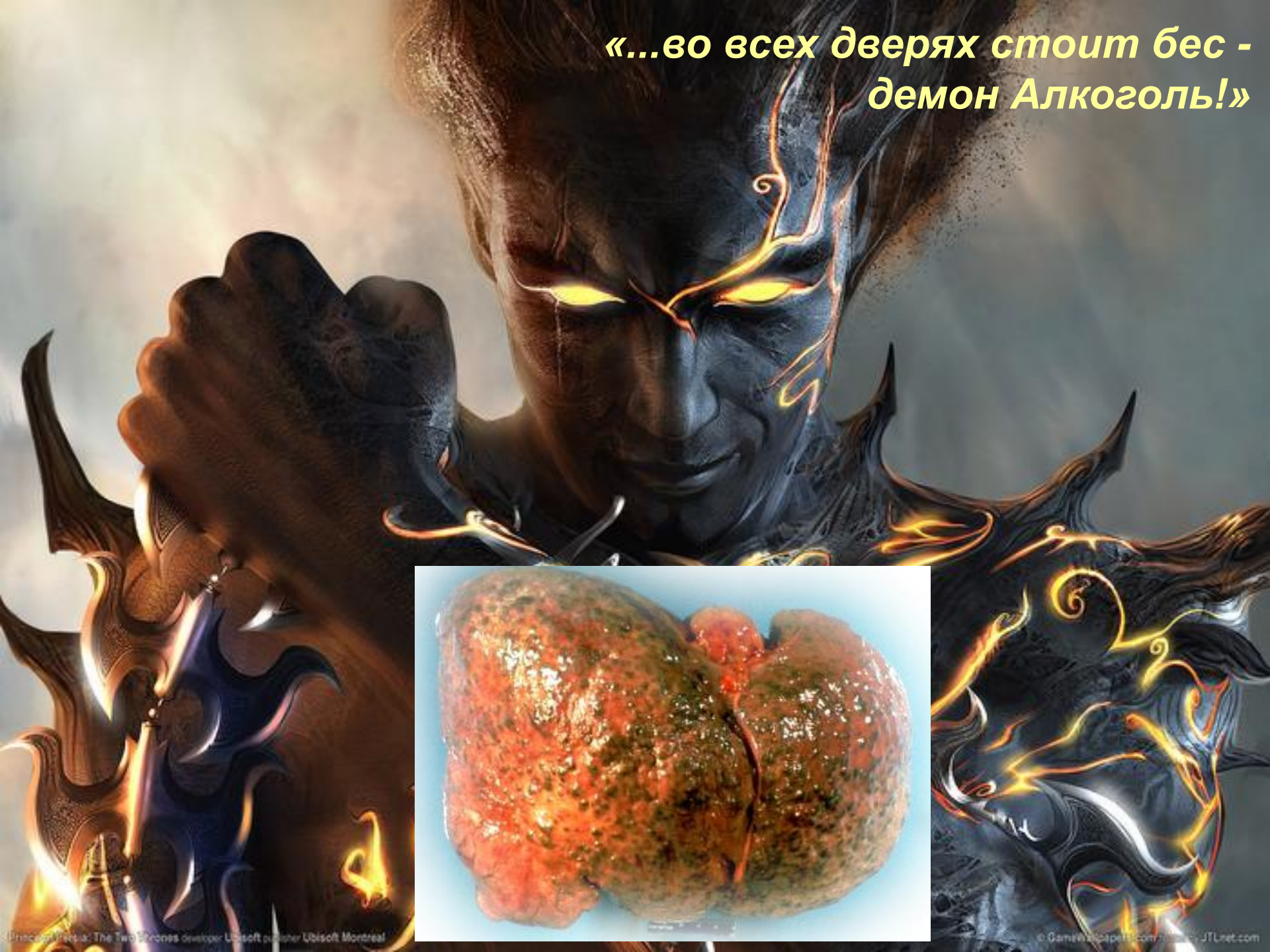


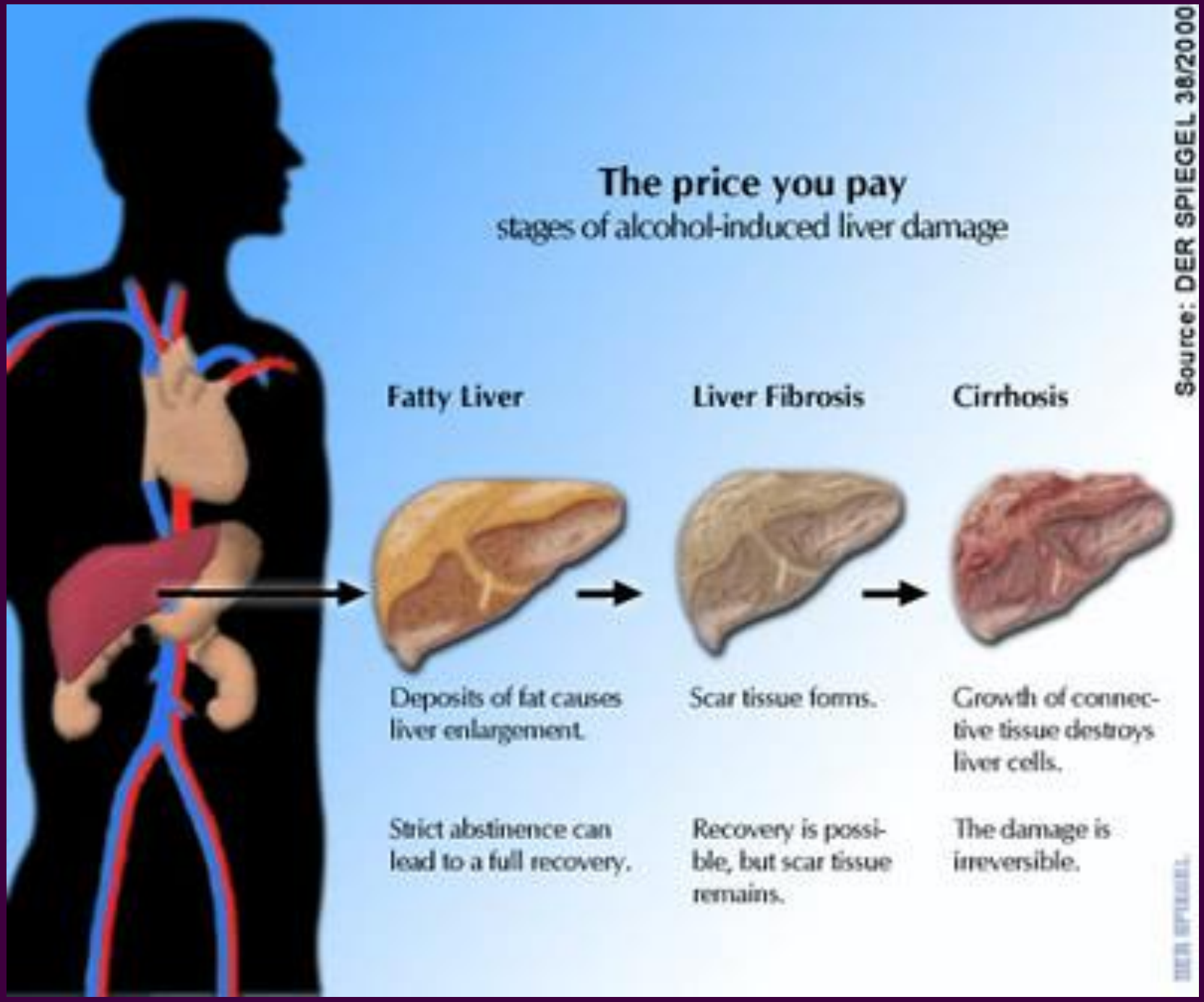
Patient 19 HBV-ALT ↑



CD8 cells			% intrahepatic T c18-27+ CD8	Number Tc18-27+CD8
Portal space	Intralobular	Total		
12	28	40	4%	1.6

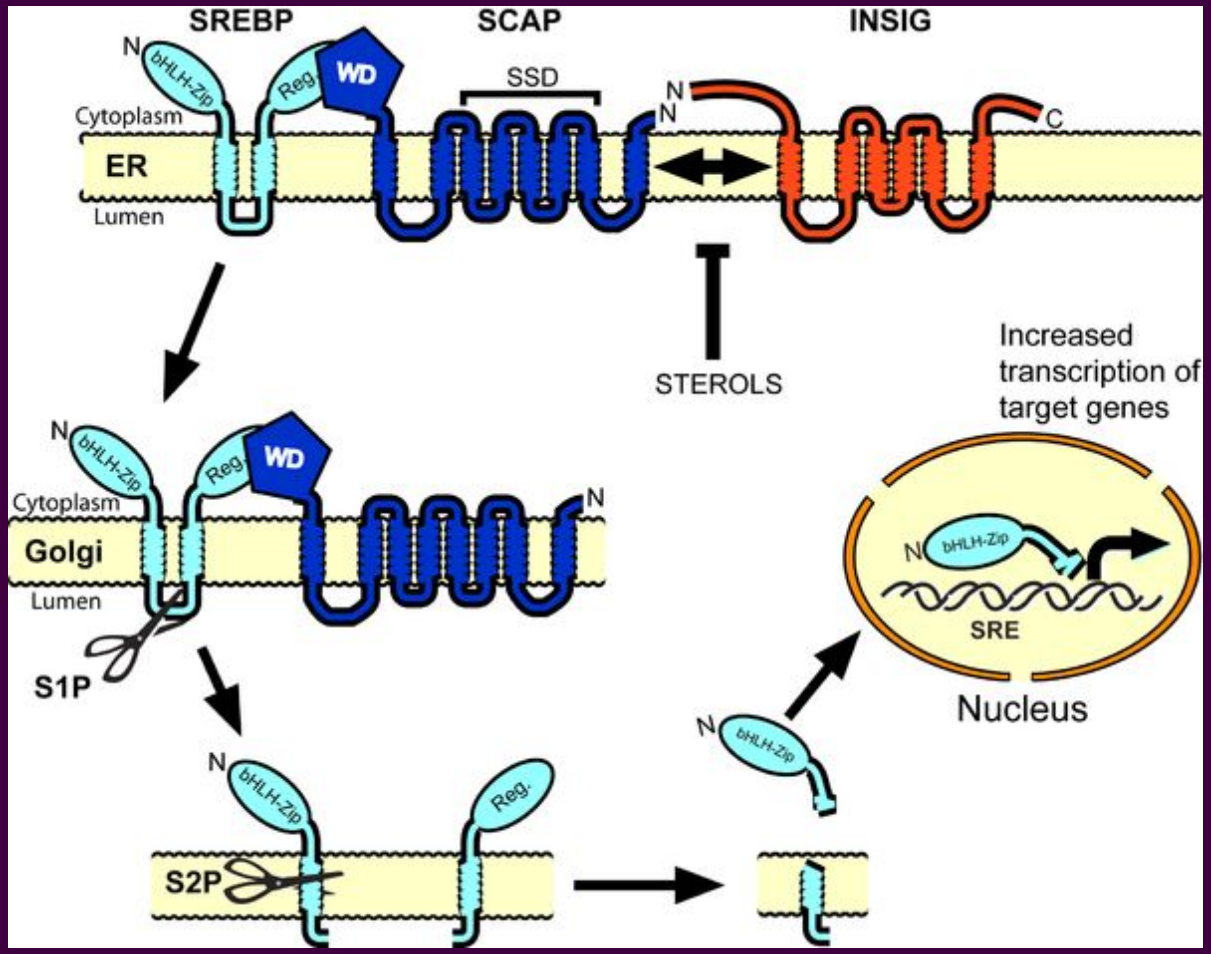
CD8 cells			% intrahepatic T c18-27+ CD8	Number Tc18-27+CD8
Portal space	Intralobular	Total		
130	8	138	0.8%	1.1


«...во всех дверях стоит бес -
демон Алкоголь!»


The price you pay
stages of alcohol-induced liver damage
Source: DER SPIEGEL 38/2000
Fatty Liver
Liver Fibrosis
Cirrhosis
Deposits of fat causes liver enlargement.
Scar tissue forms.
Growth of connective tissue destroys liver cells.
Strict abstinence can lead to a full recovery.
Recovery is possible, but scar tissue remains.
The damage is irreversible.
DER SPIEGEL

МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТАНОЛУ

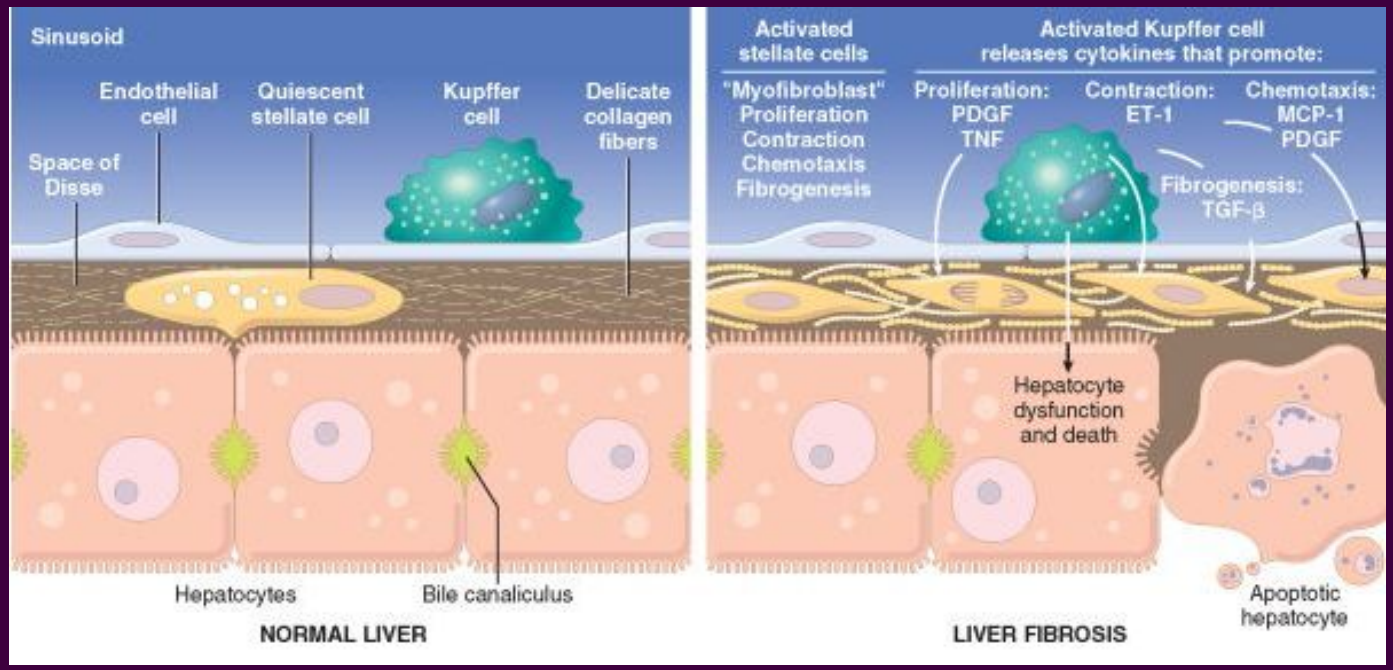
1. Активація протеїну, що зв`язується із стерол-чутливими елементами геному (SREBP) із наступною гіперекспресією генів, що відповідають за синтез ліпідів



МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТАНОЛУ

1. Активація протеїну, що зв`язується із стерол-чутливими елементами геному (SREBP) із наступною гіперекспресією генів, що відповідають за синтез ліпідів

2. Проникнення бактеріальних токсинів з кишківника під впливом етанолу, індукція запальної відповіді за рахунок активації клітин Купфера (активація NF-κB, вивільнення TNF, IL-6, TGF-α.



МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТАНОЛУ

1. Активація протеїну, що зв`язується із стерол-чутливими елементами геному (SREBP) із наступною гіперекспресією генів, що відповідають за синтез ліпідів

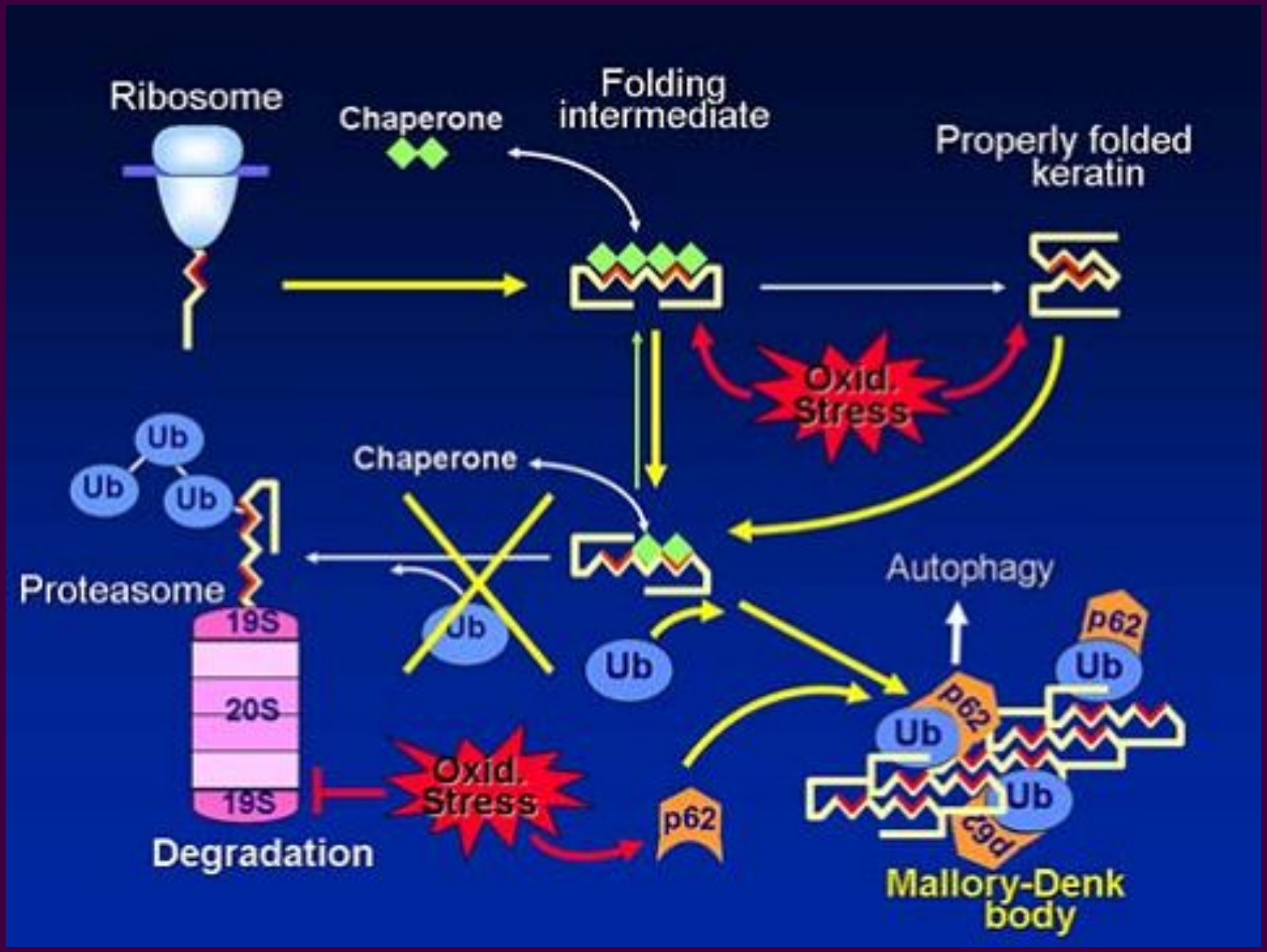
2. Проникнення бактеріальних токсинів з кишківника під впливом етанолу, індукція запальної відповіді за рахунок активації клітин Купфера (активація NF-κB, вивільнення TNF, IL-6, TGF-α.

3. Алкоголь стимулює виділення ендотелінів ендотелієм сисусоїдів із розвитком вазоконстикції, контракції міофібробластів (зірчастих клітин) – зменшення перфузії печінки

4. Зменшення споживання інших нутрієнтів, вітамінів внаслідок високої калорійності етанолу – дефіцит амінокислот та вітамінів

5. Порушення обміну кератинів

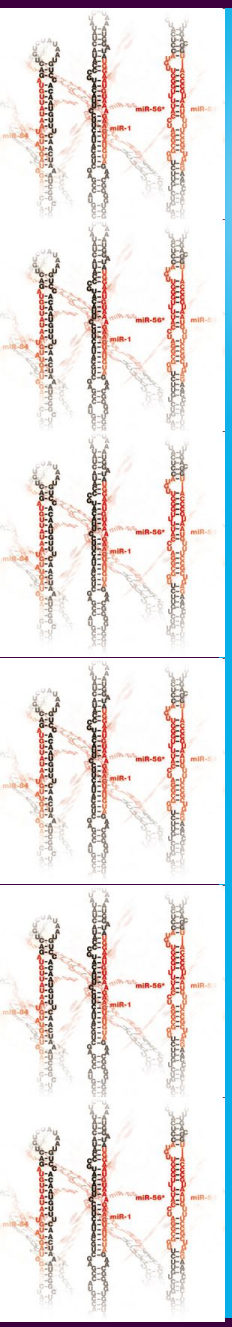
МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТАНОЛУ

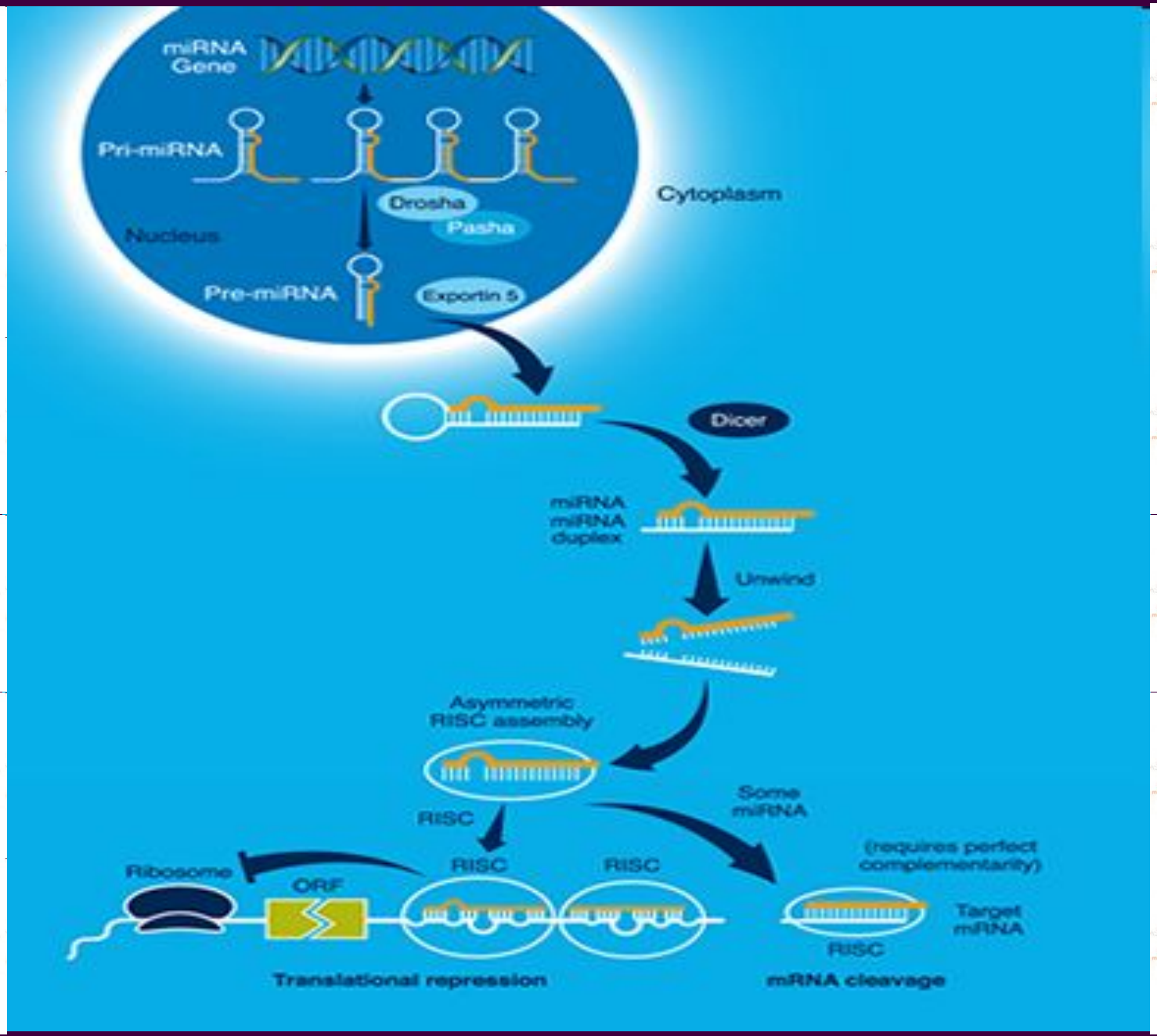


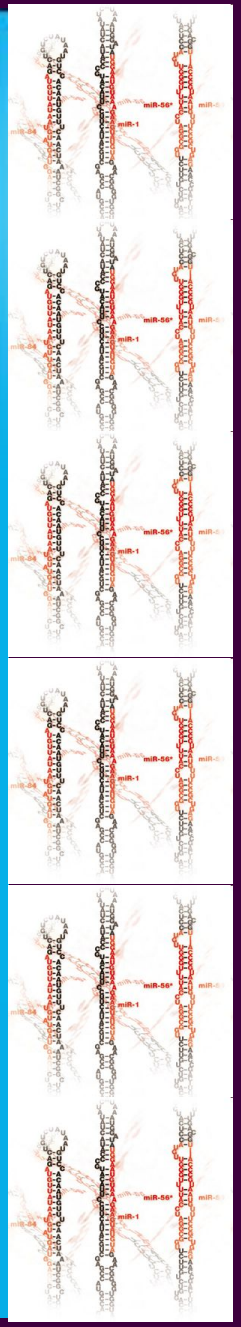
ЕТАНОЛ-ЧУТЛИВІ ГЕНИ

CRTAM (cytotoxic and regulatory T-cell molecule)	Селективний ріст нейронів та цілеспрямування аксонів, ремоделювання лімбічної системи
ZBTB16 (zinc finger and BTB domain containing 16)	Специфічний репрессор транскрипції, фактор транскрипції специфічний для сперматогоній, регуляція гаметогенезу, диференціація гемопоетичних прогеніторів
MOBP (myelin-associated oligodendrocytic basic protein)	Компановка мієліну
miR-9	Заглушення експресії десятків генів

МЕХАНІЗМИ УТВОРЕННЯ ТА ДІЇ мікро-РНК





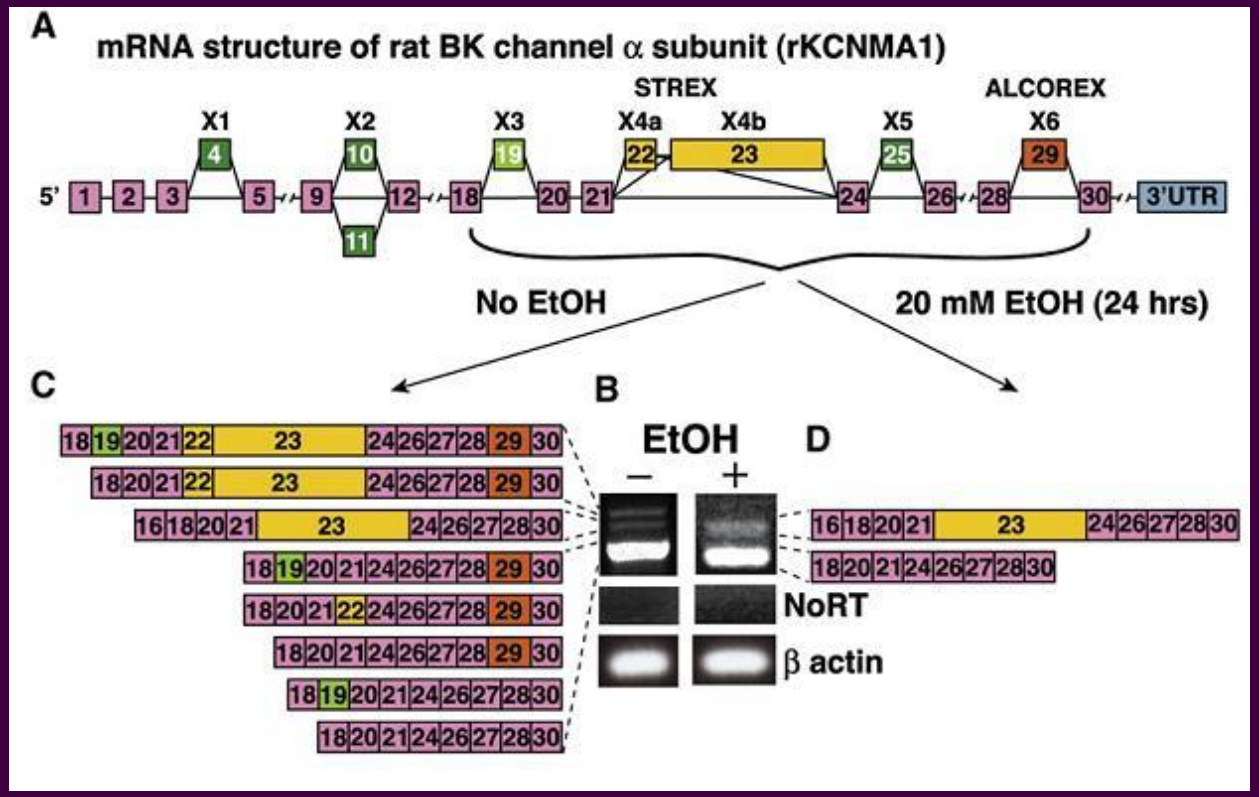


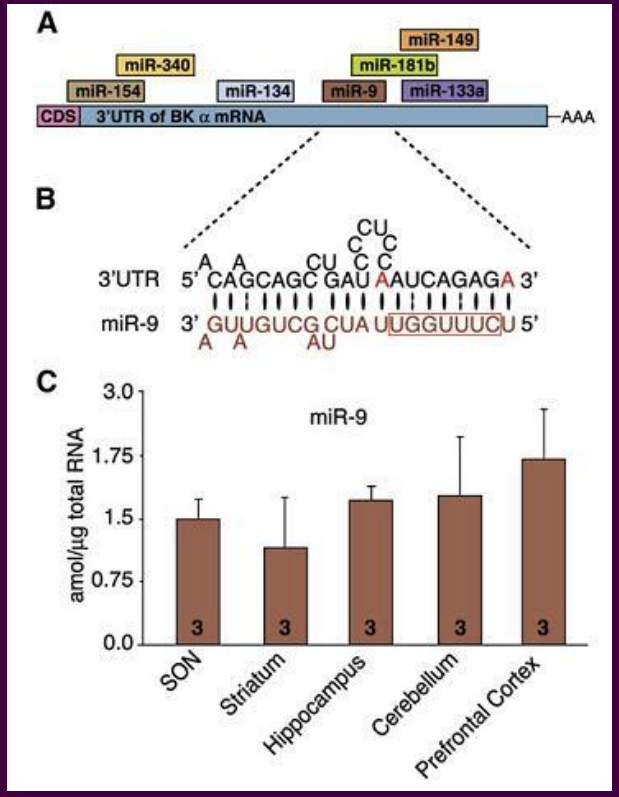
Posttranscriptional Regulation of BK Channel Splice Variant Stability by miR-9 Underlies Neuroadaptation to Alcohol

Andrzej Z. Pietrzykowski,[1] Ryan M. Friesen,[1] Gilles E. Martin,[1] Sylvie I. Puig,[1] Cheryl L. Nowak,[1] Patricia M. Wynne,[1] Hava T. Siegelmann,[2] and Steven N. Treistman[1,*]

[1]Department of Psychiatry, Brudnick Neuropsychiatric Research Institute, University of Massachusetts Medical School, 303 Belmont Street, Worcester, MA 01604, USA

[2]The Biologically Inspired Neural & Dynamical Systems Laboratory, Computer Science Department, University of Massachusetts, 140 Governors Drive, Amherst, MA 01003, USA





miR-9 ЗДАТНА ЗАГЛУШУВАТИ НАСТУПНІ ГЕНИ:

Hepatocyte nuclear factor 3, 6
(порушення транскрипції генів)

Eukaryotic translation initiation factor 2A
(порушення трансляції білків)

Low-density lipoprotein receptor, Apolipoprotein B-100
(порушення ліпідного обміну)

Glutathione S-transferase
(зміншення антиоксидантного захисту)

Troponin T
(алкогольна кардіоміопатія)

Dopamine receptor
(порушення емоціонального стану, депресія)

Alcohol dehydrogenase
(зменшення толерантності до етанолу)

НЕДОСТАТНІСТЬ ПЕЧІНКИ –
нездатність органу виконувати свої функції з підтримання гомеостазу

ГЕПАТОВАСКУЛЯРНА

ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА

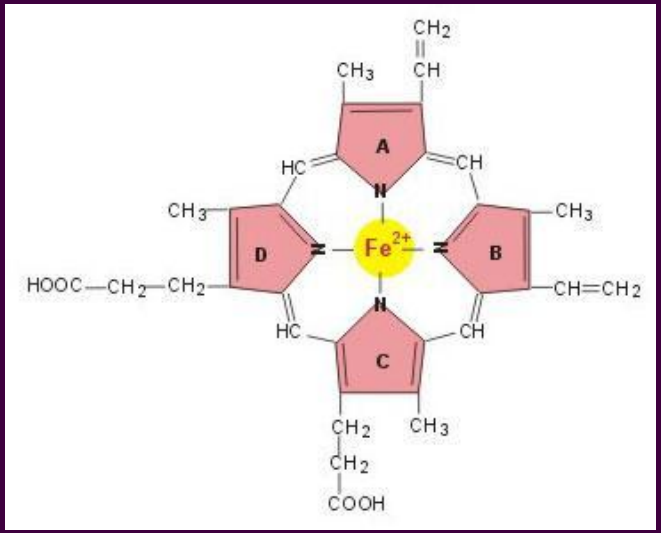
ХОЛЕСТАТИЧНА

ЖОВТЯНИЦЯ –
забарвлення шкіри та слизових оболонок в жовтий колір

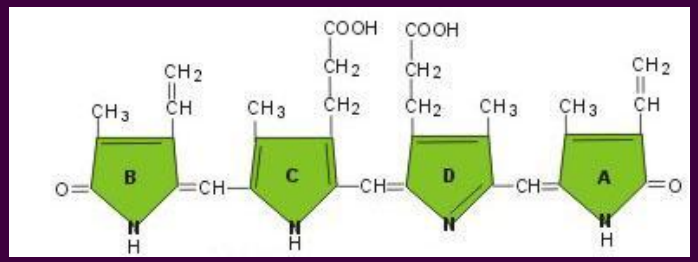
Надпечінкова (гемолітична)

Підпечінкова (обтураційна)

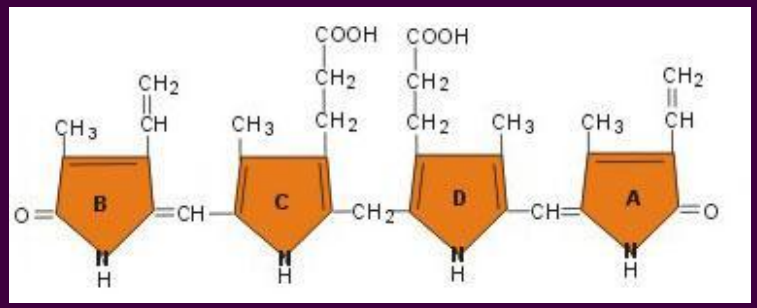
Печінкова



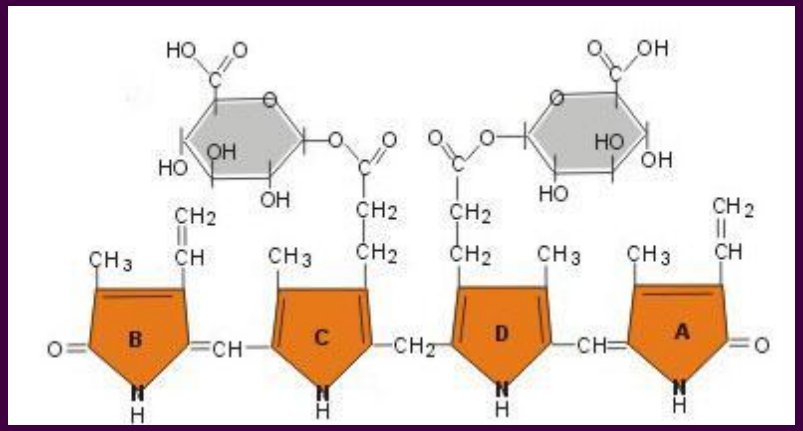
Гем-оксигеназа

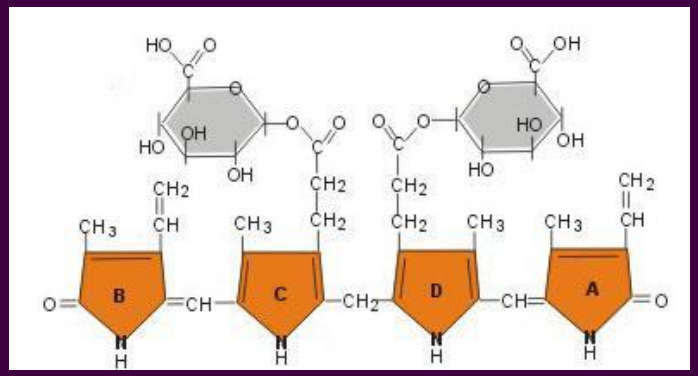


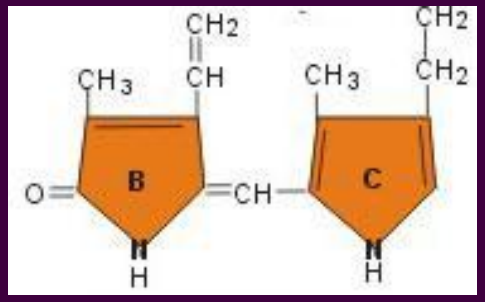
+ CO

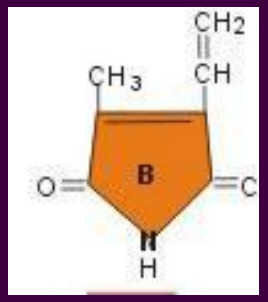


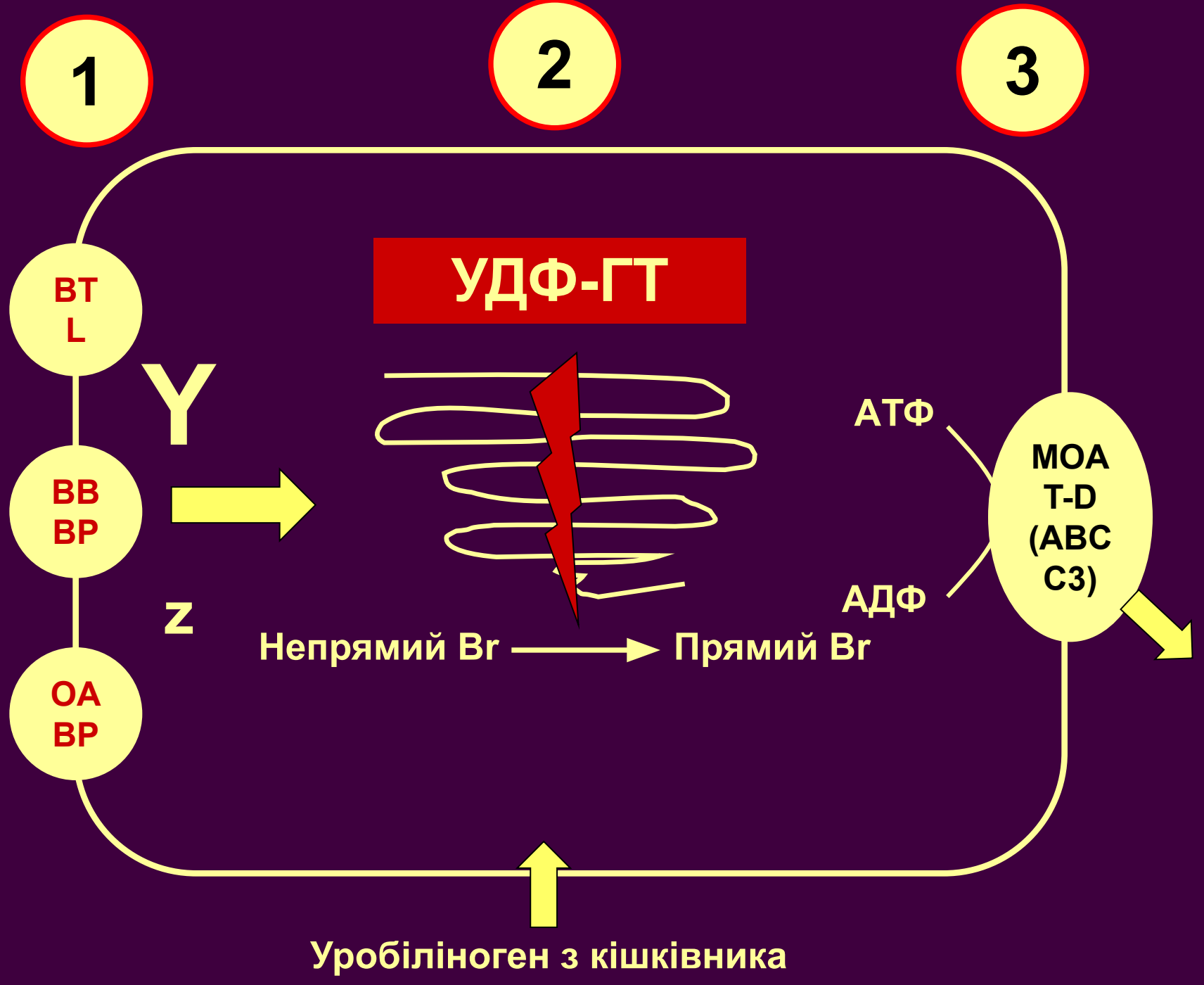
УДФ-ГТ










1
2
3
ВТ
L
ВВ
ВР
ОА
ВР
Y
Z
УДФ-ГТ
АТФ
АДФ
МОА
Т-D
(АВС
С3)
Непрямий Br
Прямий Br
Уробіліноген з кішківника

Жовчнокам`яна хвороба

В жовчних міхурах українців знаходиться біля <u>5 тон</u> жовчних каменів

>90% каменів жовчного міхура - холестеринові

Надмірне споживання холестерину та нестача харчових волокон в їжі – основні екзогенні фактори-ризику жовчнокам`яної хвороби

	Top 10 High Fiber Foods	Category	Unit	Fiber (gram)
1	Hazel nut, roasted	Seeds & Nut	100 gram	18.00
2	Almond, roasted	Seeds & Nut	1 cup	16.30
3	Mung (green) bean	Seeds & Nut	1 cup	15.40
4	Sunflower seed, roasted	Seeds & Nut	1 cup	14.00
5	Avocado	Fruit	1 cup	10.10
6	Baked bean, canned	Vegetable	1 cup	10.00
7	Durian, flesh	Fruit	1 cup	9.20
8	Guava	Fruit	1 cup	8.90
9	Green Pea, cooked	Vegetable	1 cup	8.80
10	Sweet Potato, no skin	Tuber	1 cup	7.00

	Top 10 High Fiber Fruits		Fiber (g)
1	Avocado, flesh	1 cup	10.10
2	Durian, flesh	1 cup	9.20
3	Guava	1 cup	8.90
4	k.i.w.i	1 cup	5.00
5	Oranges	1 cup	4.30
6	Pear	100 gram	4.00
7	Grape (red colour)	1 cup	4.00
8	Ba-na-na	1 cup	3.90
9	Mango	1 cup	3.00
10	yA-yA-PA-PA-YA	1 cup	2.50

Алельний поліморфізм – феномен, що визначає генетичну гетерогенність популяції та генетичну індивідуальність кожної людини

~ 30 млн. поліморфізмів

Кожний ген може бути представлений у більш ніж 1000 варіантах

ЖОВЧНОКАМ`ЯНА ХВОРОБА ЯК ПОЛІГЕННЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

ABCB 11

Аполіпопротеін А

Аполіпопротеін В

ABCB 4

Аполіпопротеін Е

ABCG5/ABCG8

Рецептор ЛПНЩ

ABCC7 (CFTR)

β-3 адрено-рецептор

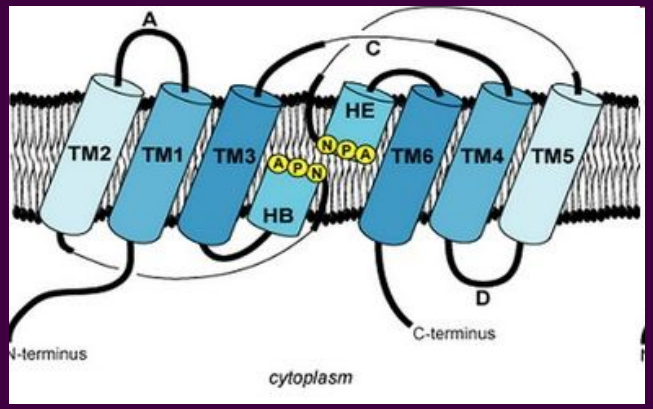
CEPT

Рецептор холецистокініну А

Ядерний рецептор 1Н4

Цитохром Р450 7А1

Роль ABC-транспортерів (ATP-binding cassette transporter) в патогенезі жовчнокам`яної хвороби



ABCB 11 - транспорт жовчних кислот (67%)

ABCB 4 - транспорт фосфатидилхоліну (лецитину) (22%)

ABCG 5 / ABCG 8 - транспорт холестерину (4%)

WWW.ABSOLUTAD.COM
ABSOLUTE CIRRHOSIS.
The alcohol industry spends nearly $2 billion a year on advertising and promotion and has been successful in creating more than 10 million alcoholic Americans. Each year in this country, alcohol accounts for 20,000 deaths by disease, 25,000 traffic deaths and 15,000 homicides and suicides. Alcohol-related problems cost the nation $86 billion annually in lost productivity and health care. Congratulations to the alcohol industry on a job well done. Bottoms up!

ДИЗАЙН И ГРАФИКА
WWW.OLIK.RU