

# 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 фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

**НЕДОСТАТНІСТЬ ПЕЧІНКИ –  
нездатність органу виконувати свої функції з  
підтримання гомеостазу**

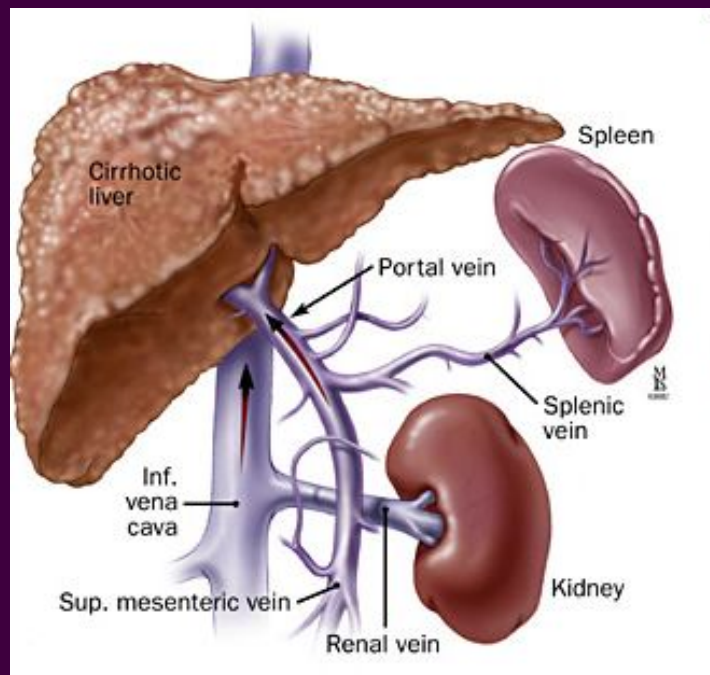
**ГЕПАТОВАСКУЛЯРНА**

**ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА**

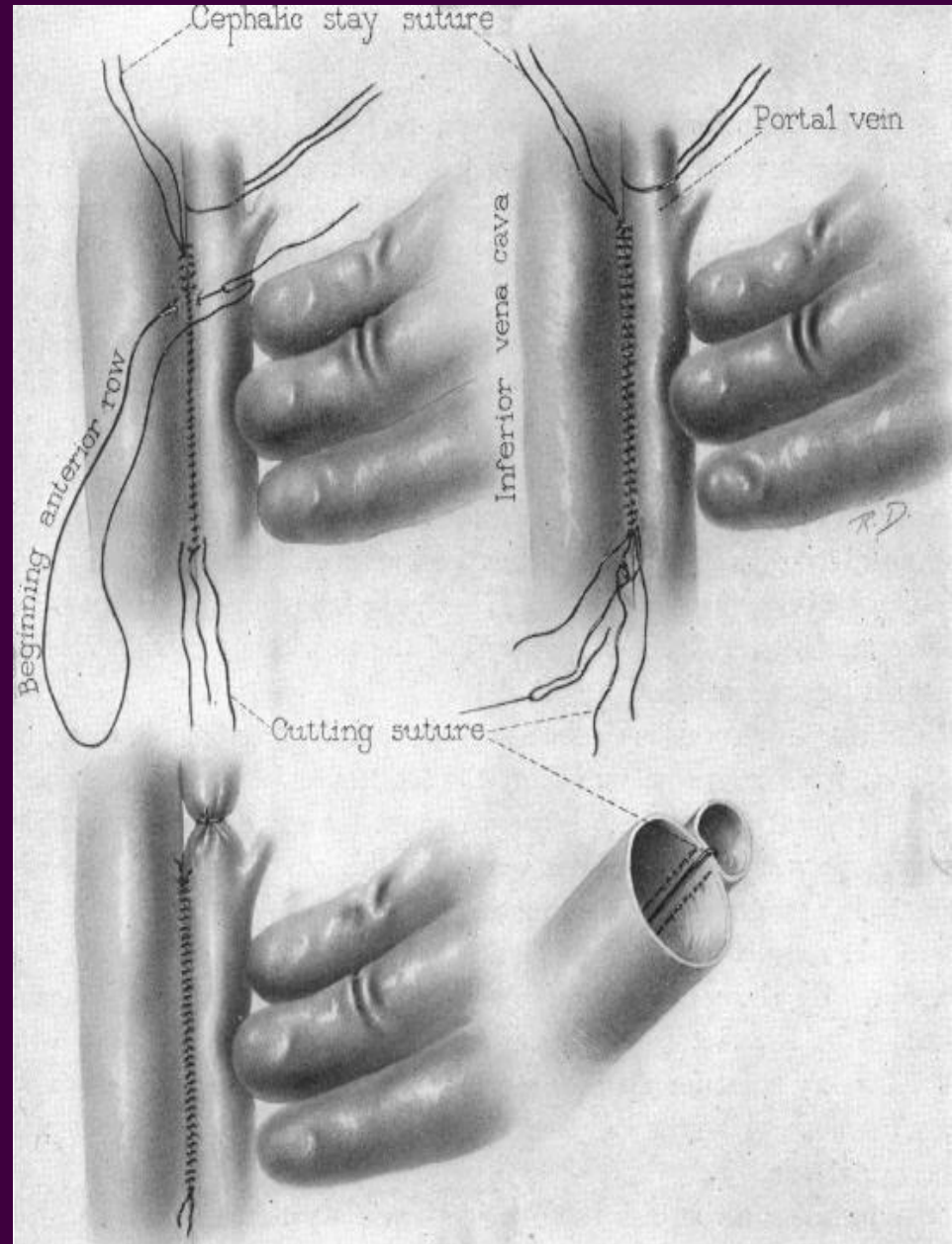
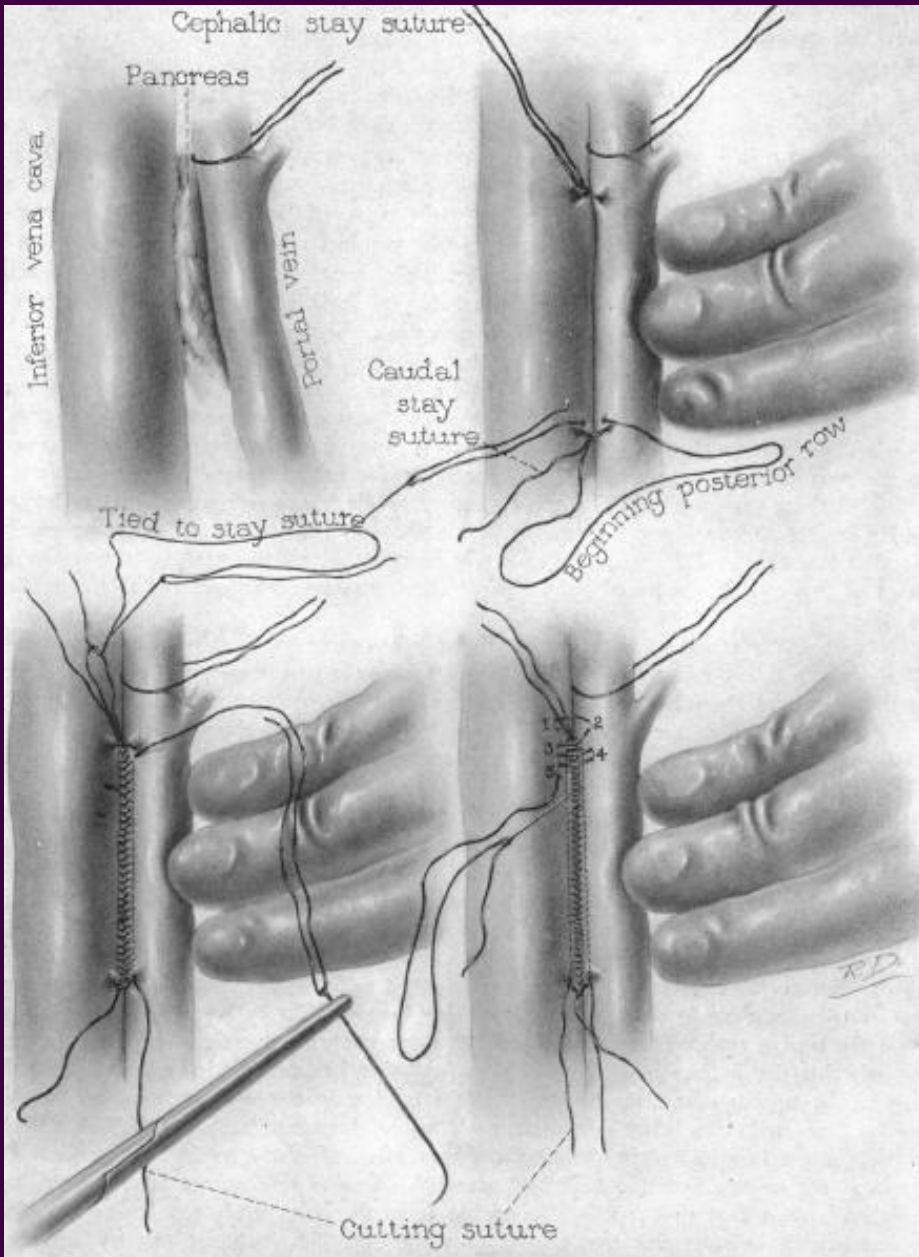
**ХОЛЕСТАТИЧНА**



**Микола Володимирович  
Екк**



# Фістула М.В.Екка



**НЕДОСТАТНІСТЬ ПЕЧІНКИ –  
нездатність органу виконувати свої функції з  
підтримання гомеостазу**

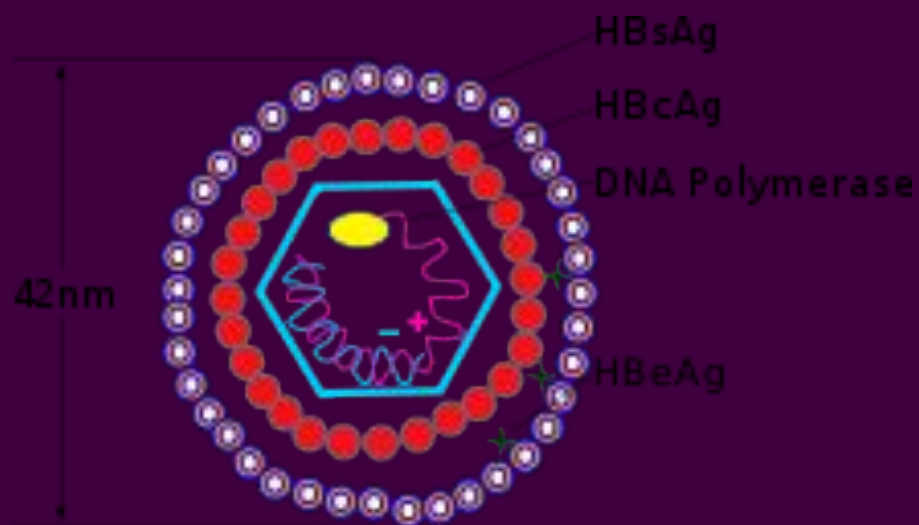
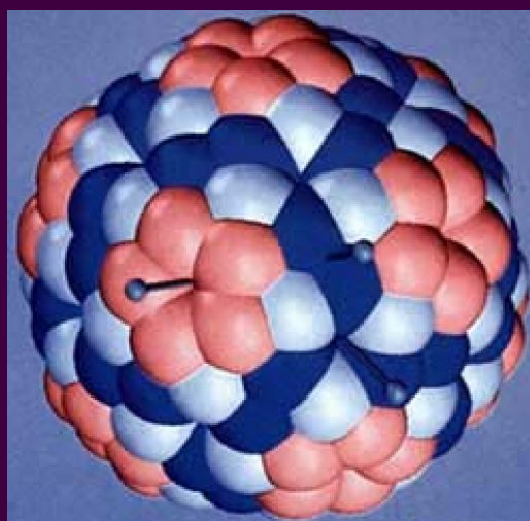
**ГЕПАТОВАСКУЛЯРНА**

**ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА**

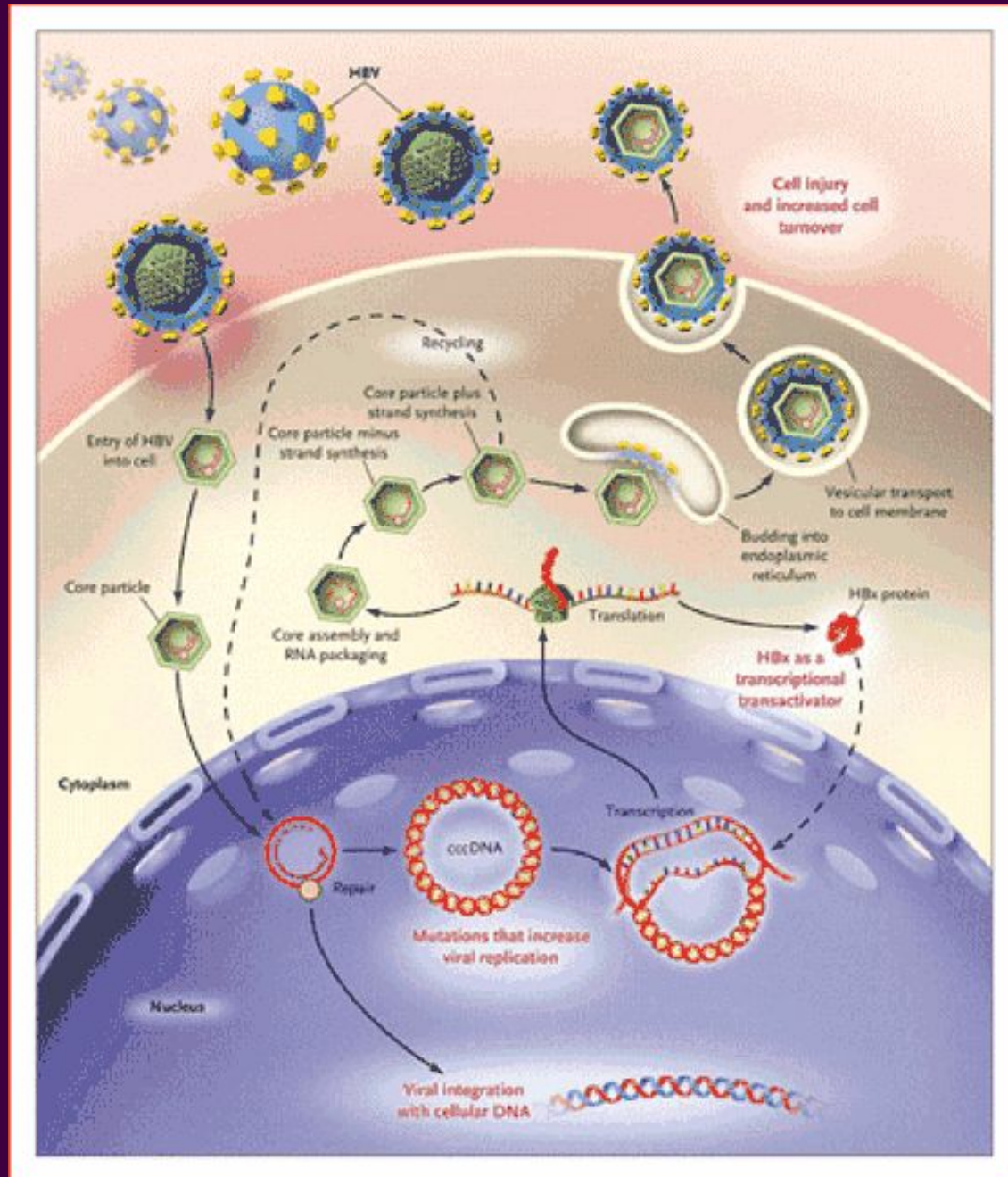
**ХОЛЕСТАТИЧНА**

# ВІРУСИ ГЕПАТИТУ

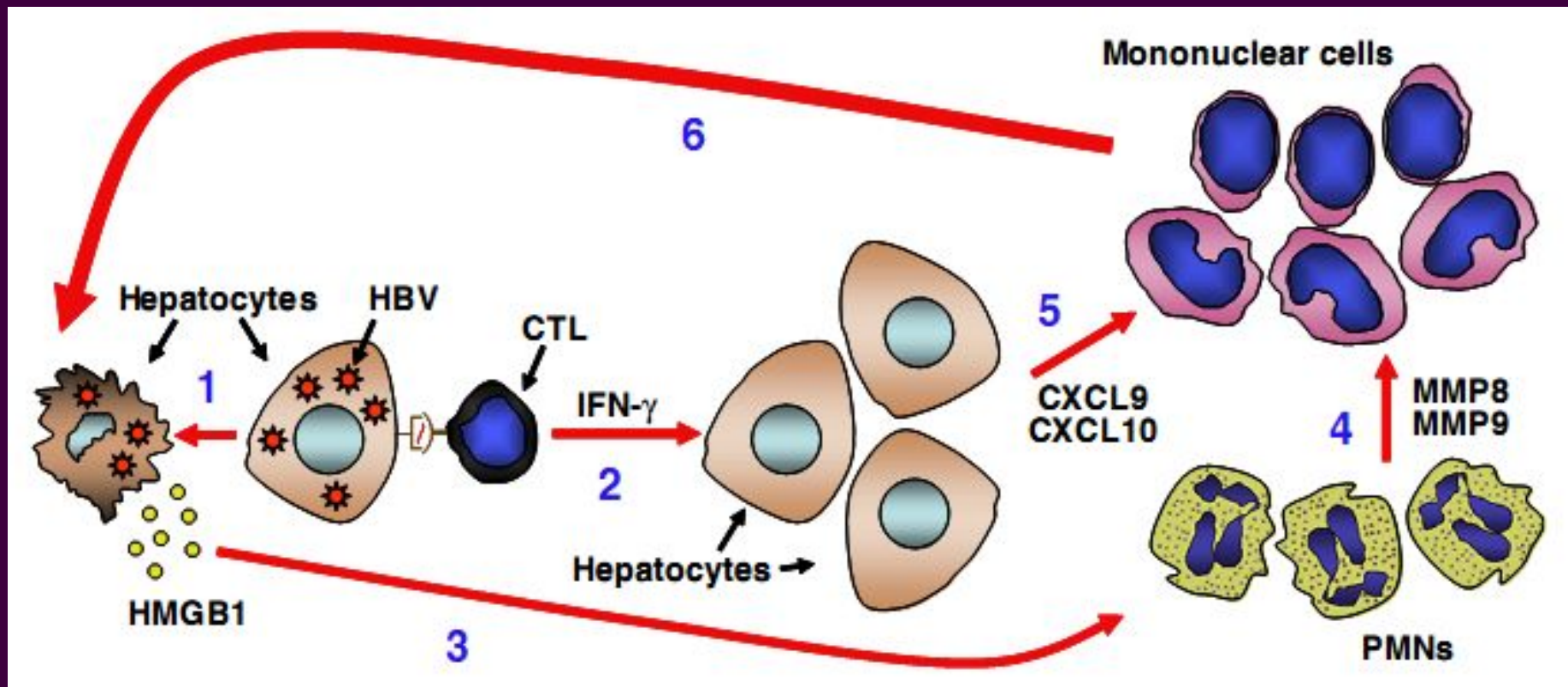
Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Type of virus	ssRNA	partially dsDNA	ssRNA
Viral family	Hepatovirus; related to picornavirus	Hepadnavirus	Flaviridae
Route of transmission	Fecal-oral (contaminated food or water)	Parenteral, sexual contract, perinatal	Parenteral; intranasal cocaine use is a risk 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



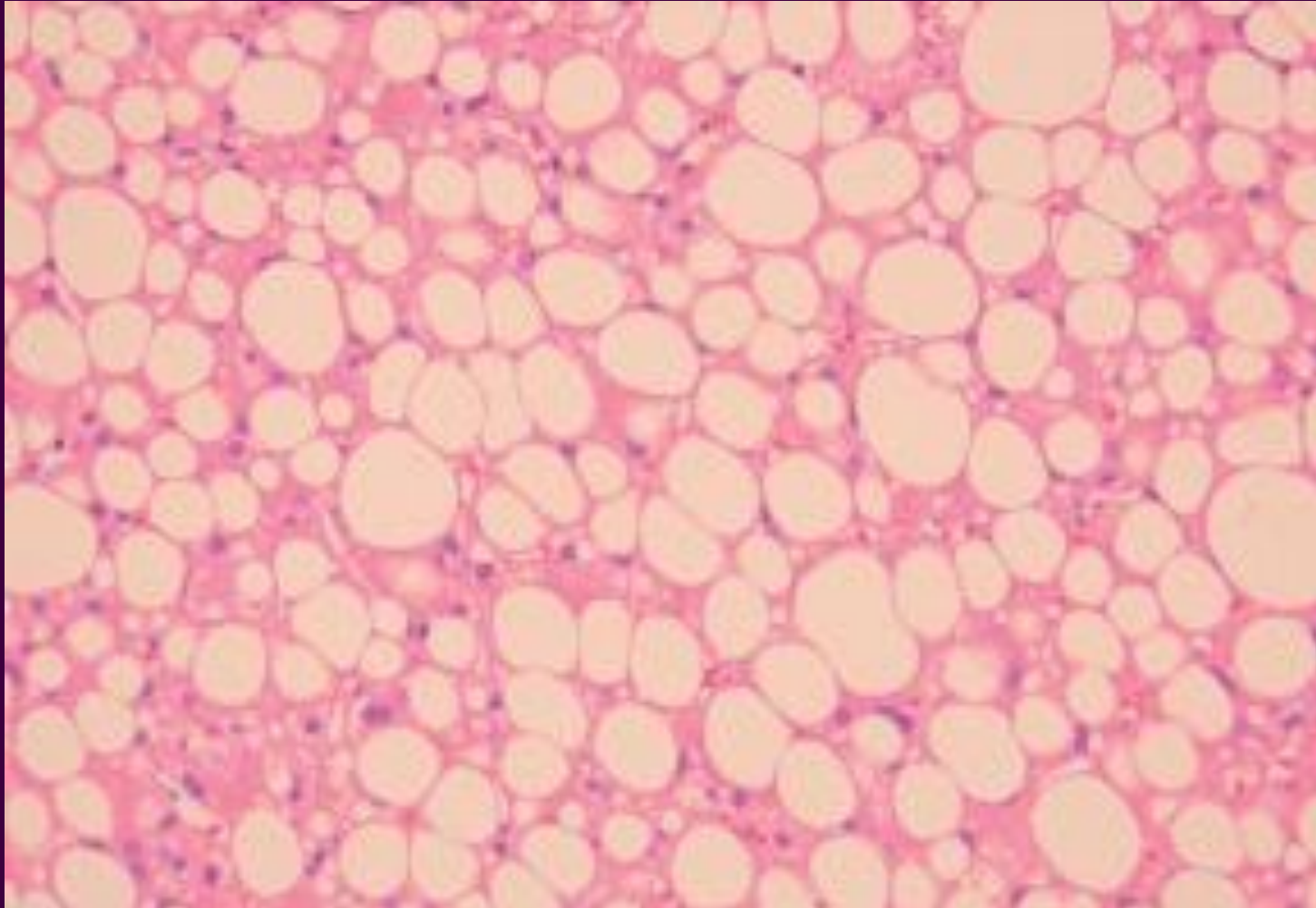
# КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В



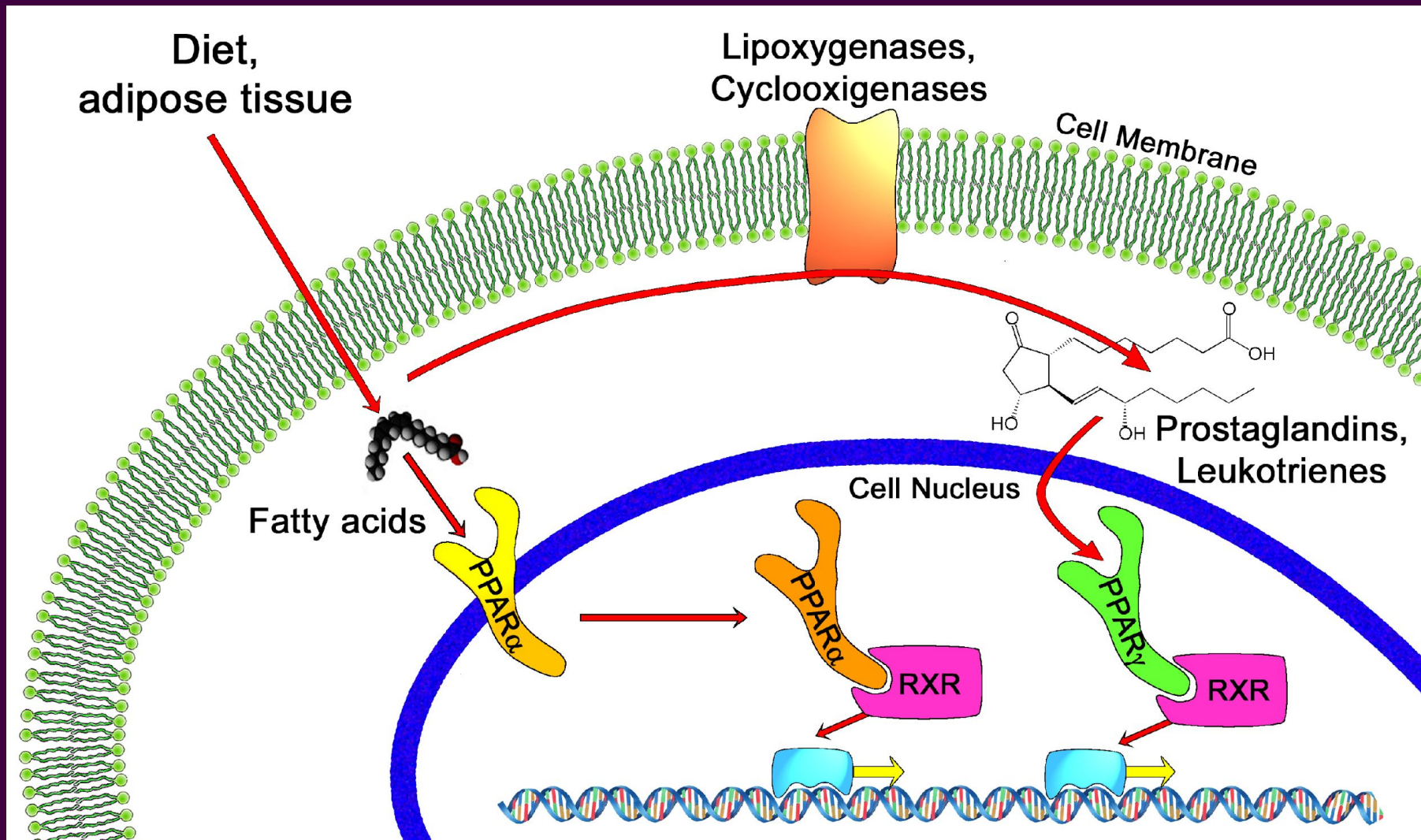


# **СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ –**

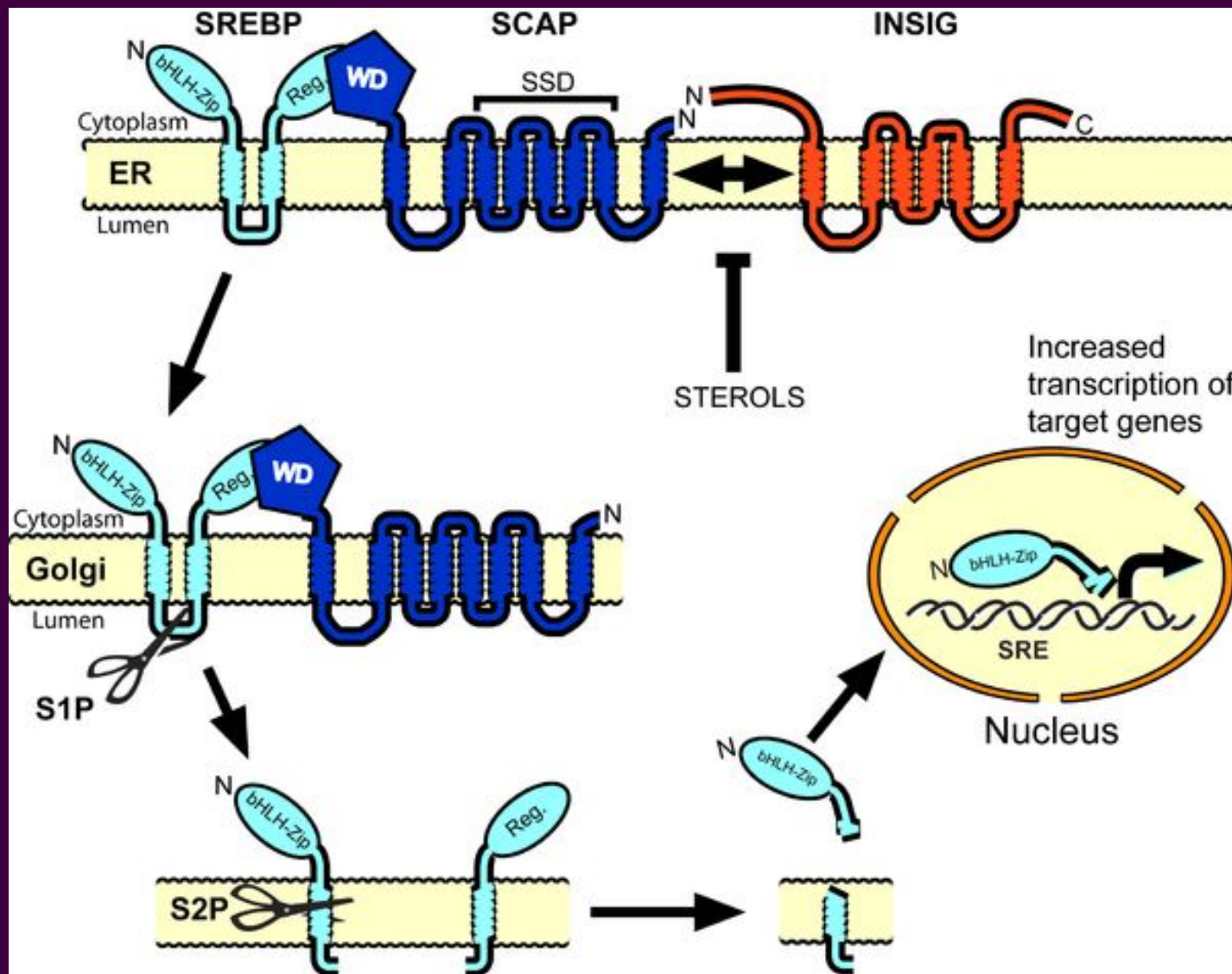
**накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів – типовий наслідок ушкодження печінки різноманітними факторами**



# 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)



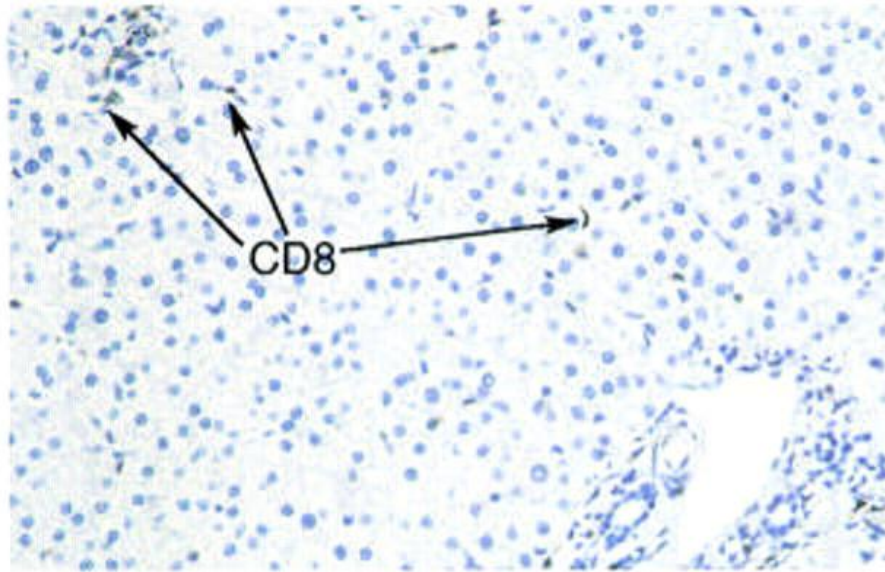
# Варіабельність вірусу гепатиту В як фактор патогенезу інфекційного захворювання

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

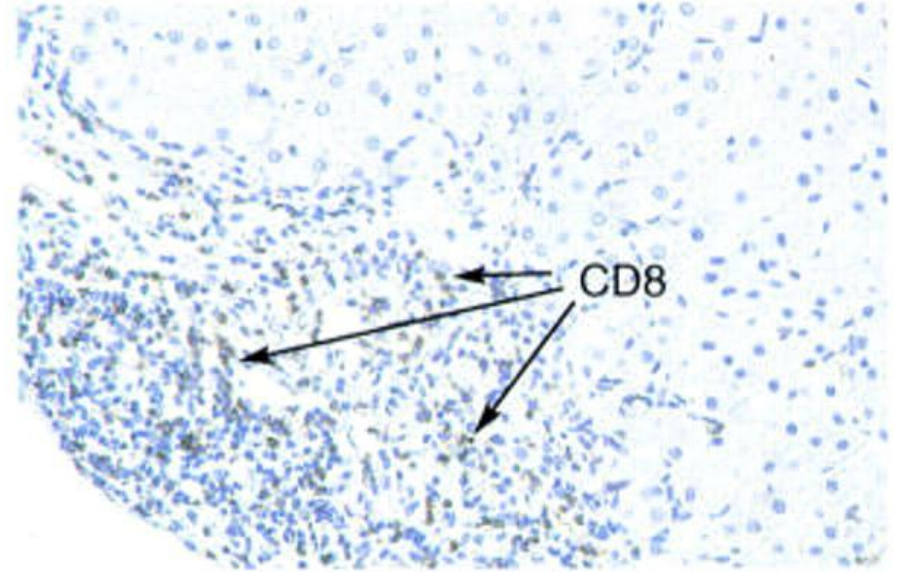
Patient 9

HBV-ALT ↓



Patient 19

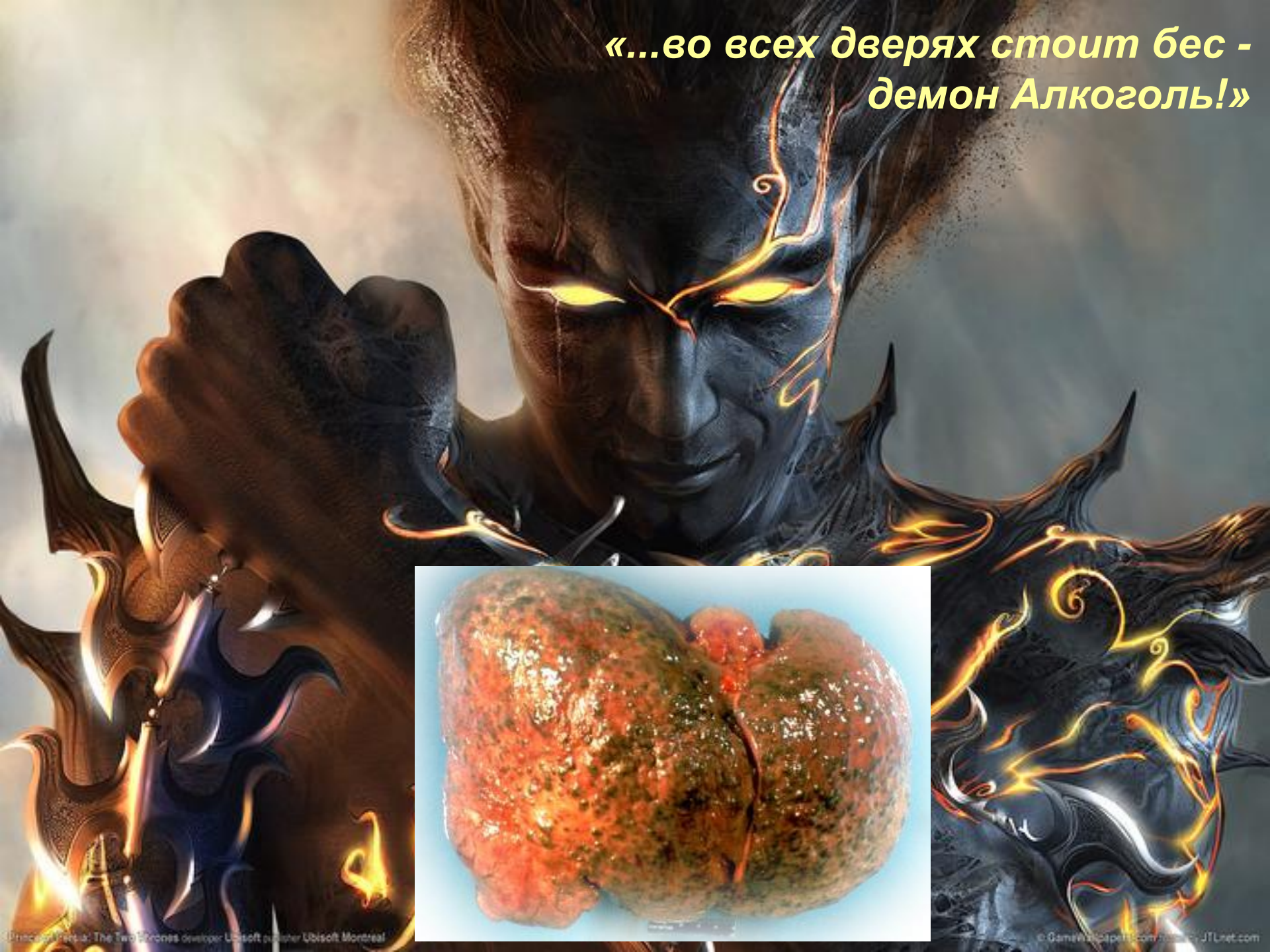
HBV-ALT ↑



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

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

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



## The price you pay

stages of alcohol-induced liver damage



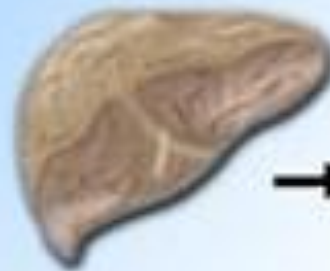
### Fatty Liver



Deposits of fat causes liver enlargement.

Strict abstinence can lead to a full recovery.

### Liver Fibrosis



Scar tissue forms.

Recovery is possible, but scar tissue remains.

### Cirrhosis



Growth of connective tissue destroys liver cells.

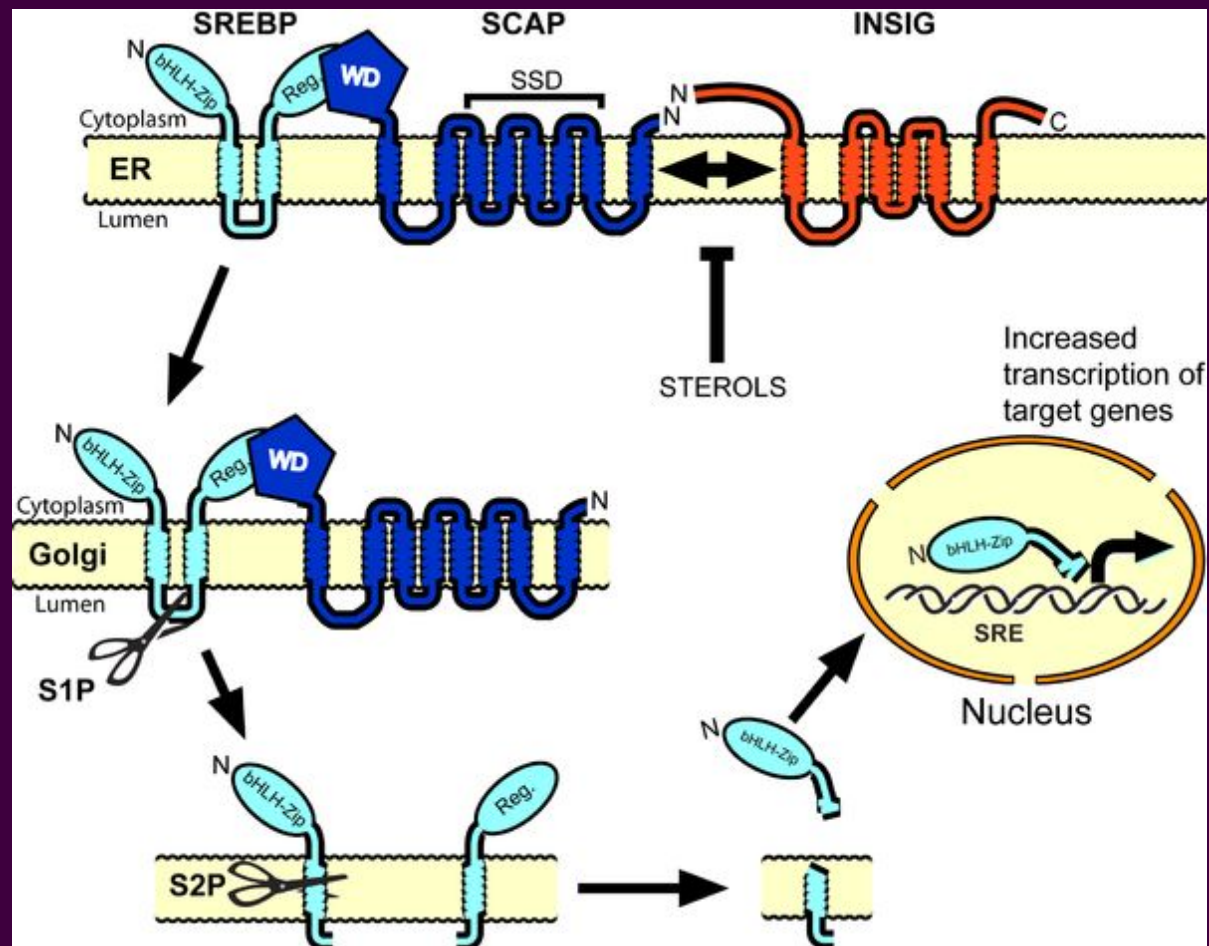
The damage is irreversible.





# МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТАНОЛУ

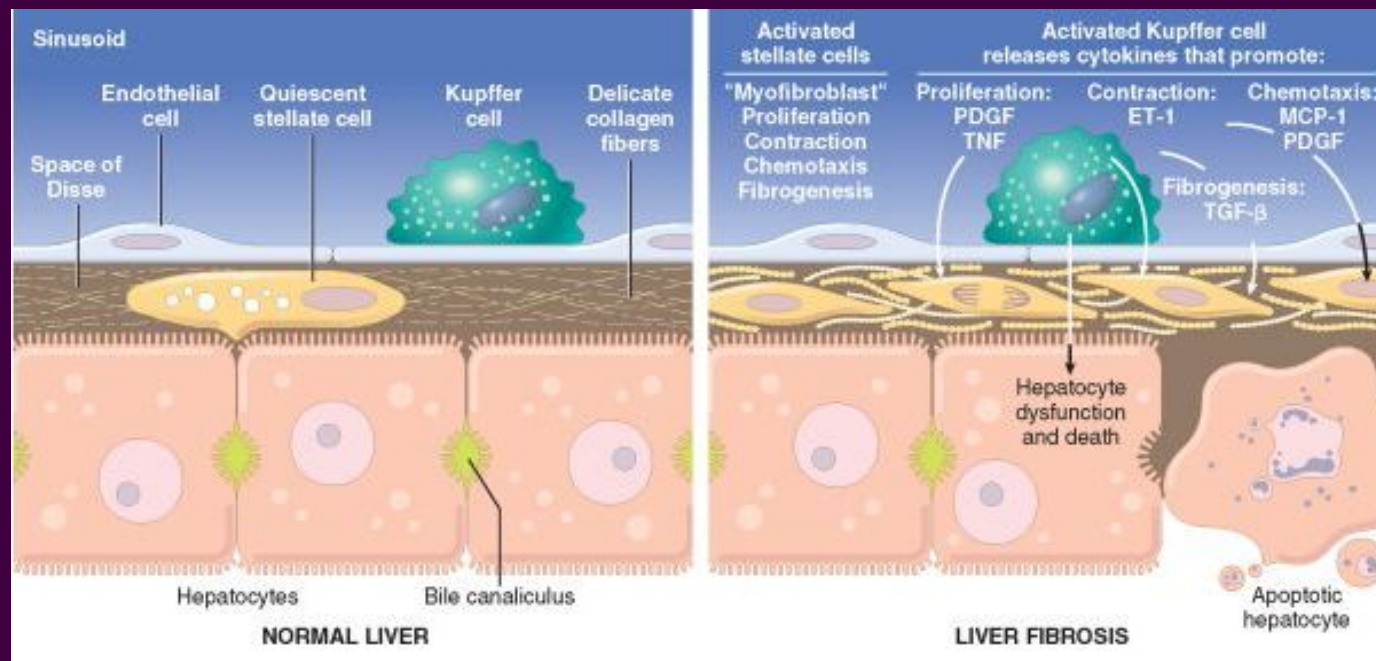
1. Активація протеїну, що зв'язується із стерол-чутливими елементами геному (SREBP) із наступною гіперекспресією генів, що відповідають за синтез ліпідів



# 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

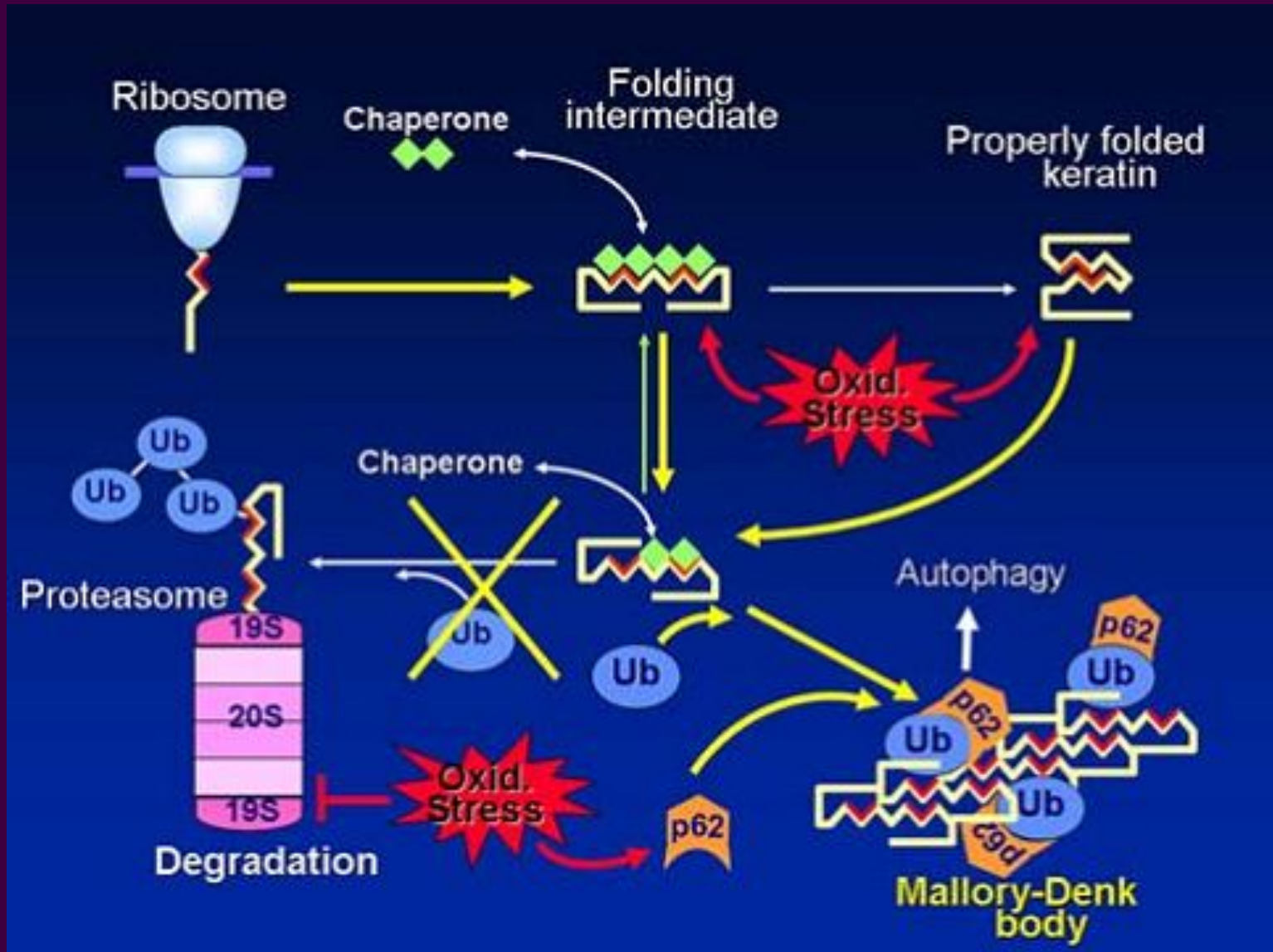
2. Проникнення бактеріальних токсинів з кишківника під впливом етанолу, індукція запальної відповіді за рахунок активації клітин Купфера (активація NF-кВ, вивільнення TNF, IL-6, TGF- $\alpha$ ).



# 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 вазоконстрикції, 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  
цілеспрямовання аксонів,  
ремоделювання лімбічної системи

**ZBTB16**  
(zinc finger and BTB  
domain containing 16)

Специфічний репресор транскрипції,  
фактор транскрипції специфічний для  
сперматогоній,  
регуляція гаметогенезу,  
диференціація гемопоетичних прогеніторів

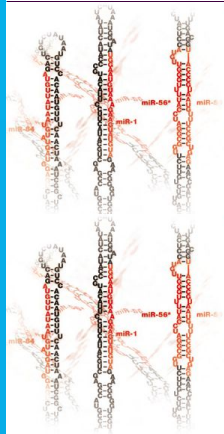
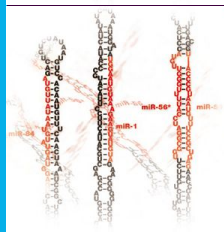
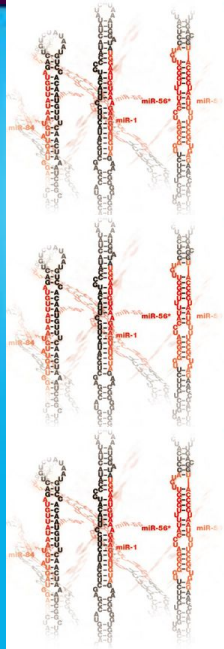
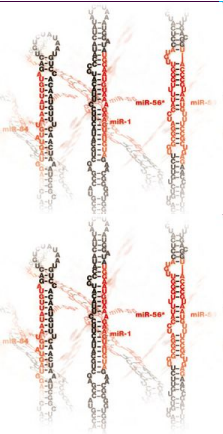
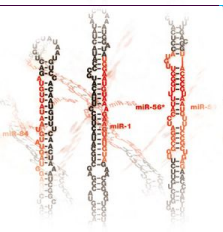
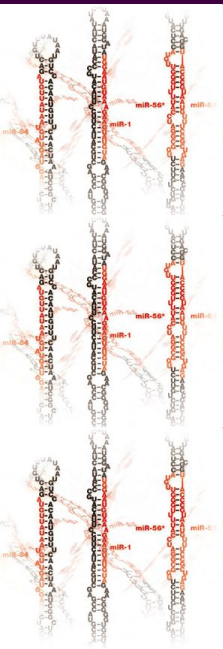
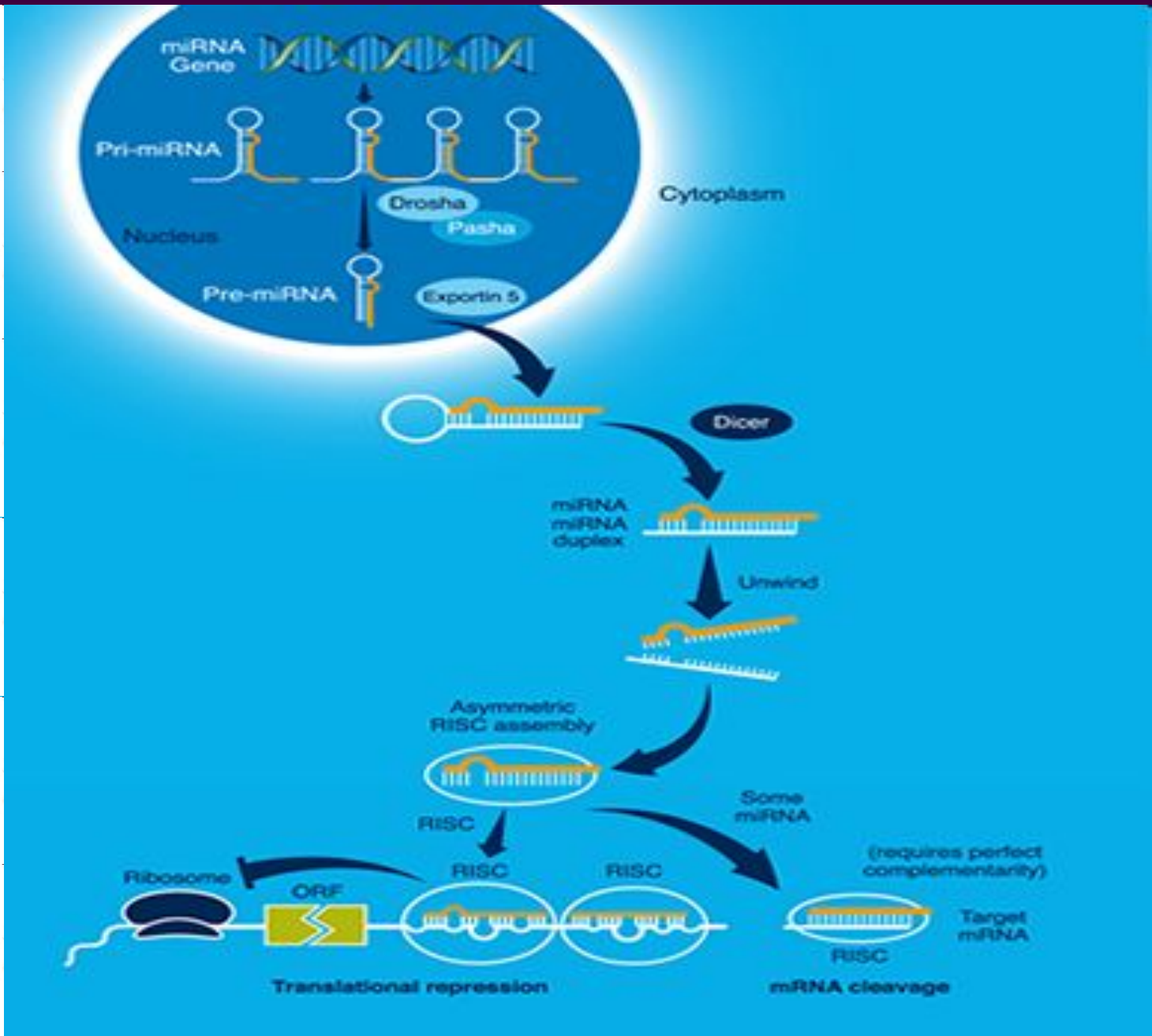
**MOBP**  
(myelin-associated  
oligodendrocytic  
basic protein)

Компановка мієліну

**miR-9**

Заглушення експресії десятків генів

# МЕХАНІЗМИ УТВОРЕННЯ ТА ДІЇ мікро-РНК

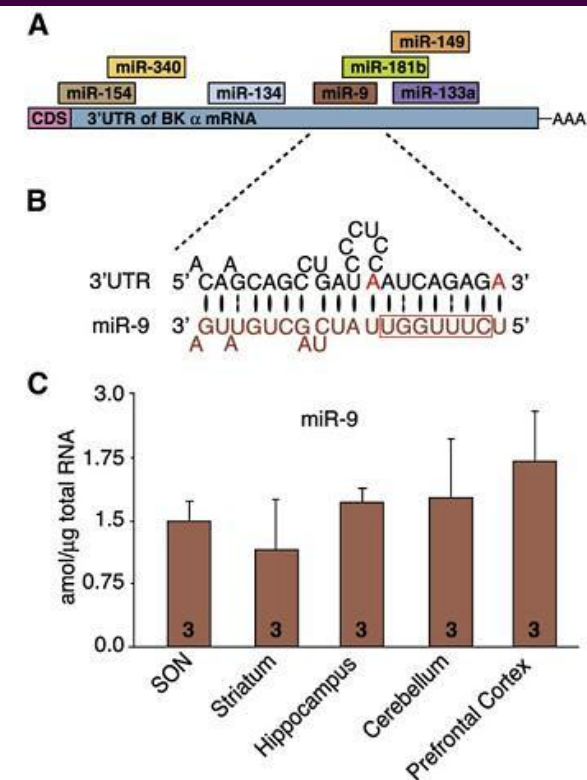
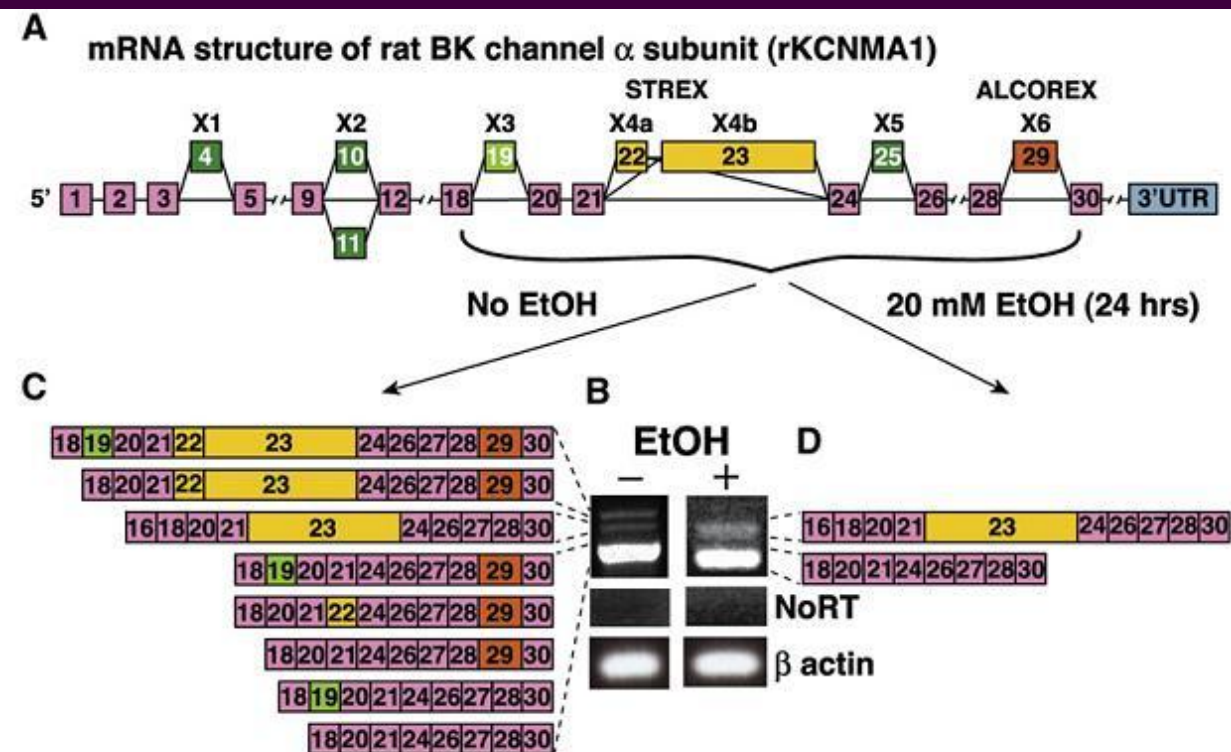


# Posttranscriptional Regulation of BK Channel Splice Variant Stability by miR-9 Underlies Neuroadaptation to Alcohol

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

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Brudnick Neuropsychiatric Research Institute, University of Massachusetts Medical School, 303 Belmont Street, Worcester, MA 01604, USA

<sup>2</sup>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, Apo lipoprotein B-100**  
(порушення ліпідного обміну)

**Glutathione S-transferase**  
(зменшення 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**

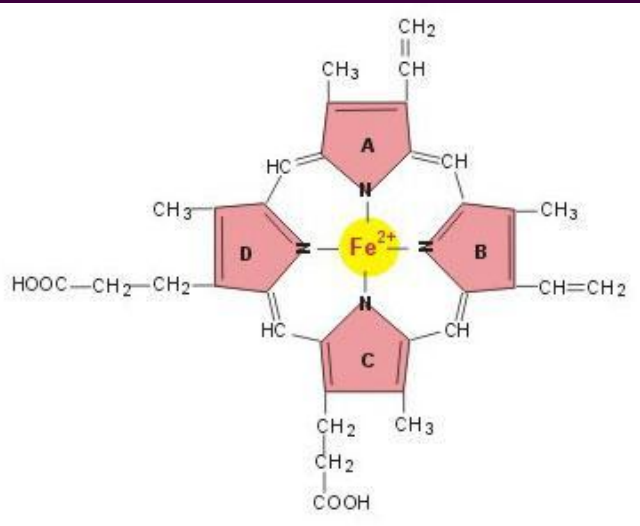
**ХОЛЕСТАТИЧНА**

**ЖОВТЯНИЦЯ –  
забарвлення шкіри та слизових оболонок  
в жовтий колір**

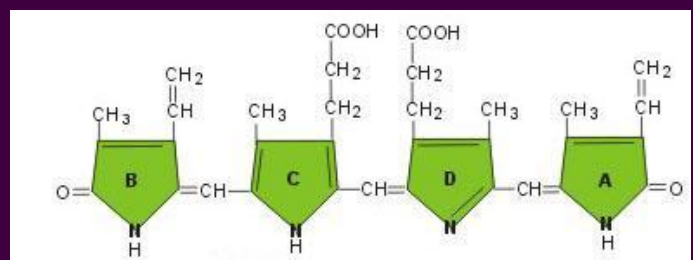
**Надпечінкова  
(гемолітична)**

**Печінкова**

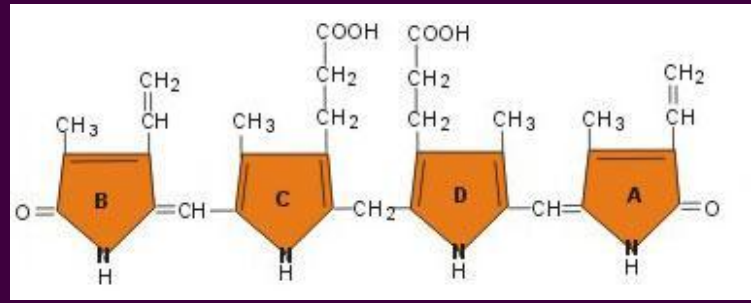
**Підпечінкова  
(обтураційна)**



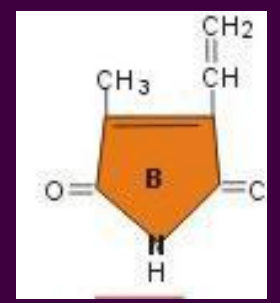
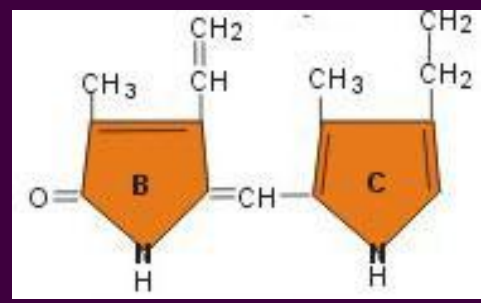
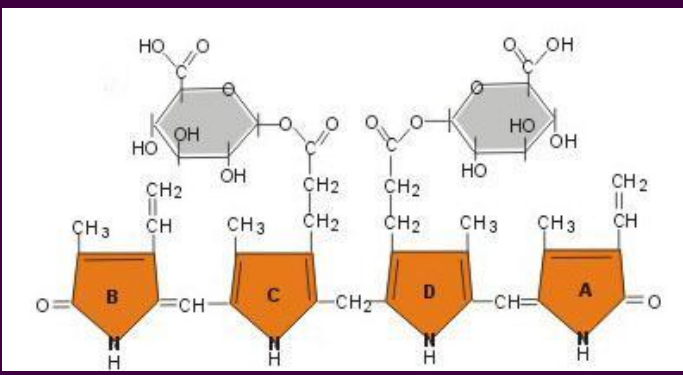
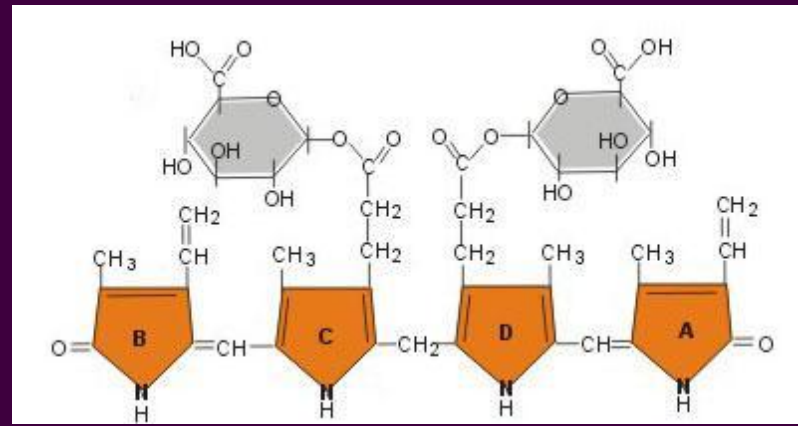
**Гем-оксигеназа**



**+ CO**



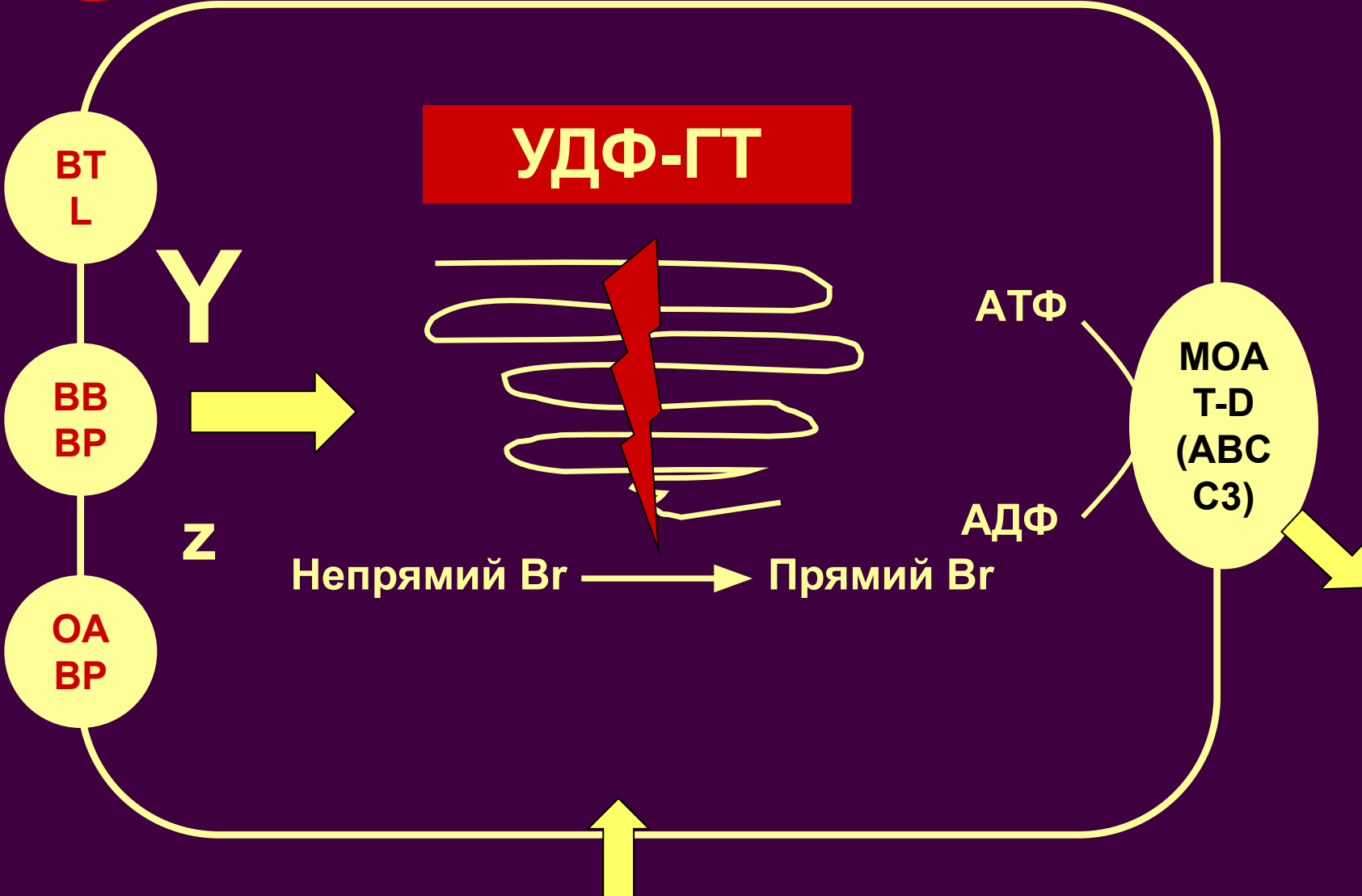
**УДФ-ГТ**



1

2

3



Уробіліноген з кішківника

# Жовчнокам'яна хвороба





В жовчних міхурах українців знаходиться біля  
5 тон жовчних каменів

**>90% каменів жовчного міхура -  
холестеринові**



# Надмірне споживання холестерину та нестача харчових волокон в їжі – основні екзогенні фактори-ризиків 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 	10.10
2 Durian, flesh 	9.20
3 Guava 	8.90
4 k.i.w.i 	5.00
5 Oranges 	4.30
6 Pear 	4.00
7 Grape (red colour) 	4.00
8 Ba-na-na 	3.90
9 Mango 	3.00
10 yA-yA-PA-PA-YA 	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**



**АВСВ 11**

**Аполіпопротеїн А**

**Аполіпопротеїн В**

**АВСВ 4**

**Аполіпопротеїн Е**

**АВСG5/АВСG8**

**ЖОВЧНОКАМ'ЯНА  
ХВОРОБА ЯК  
ПОЛІГЕННЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ**

**Рецептор  
ЛПНЩ**

**АВСС7 (CFTR)**

**β-3 адрено-  
рецептор**

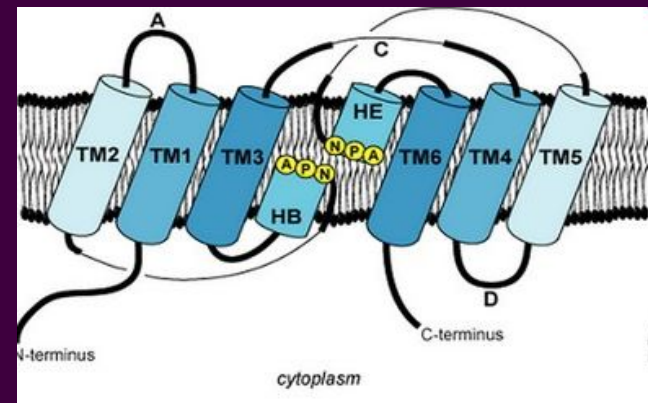
**СЕРТ**

**Рецептор  
холецистокініну А**

**Ядерний  
рецептор 1Н4**

**Цитохром Р450 7А1**

# Роль АВС-транспортерів (АТР-binding cassette transporter) в патогенезі жовчнокам'яної хвороби



**АВСВ 11 - транспорт жовчних кислот  
(67%)**

**АВСВ 4 - транспорт фосфатидилхоліну (лецитину)  
(22%)**

**АВСG 5 / АВСG 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 \$80 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