



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 619: 616-099

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.47

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУПП ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ И ФИТОСОРБЕНТОВ

Алехин Ю.Н.1 – д. вет. н., глав. науч. сотр., Понамарёв В.С.2- асс. (ORCID: 0000-0002-6852-3110), Попова О.С. 2- к.вет.н.,доц. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-0650-0837),

1-ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», 2- ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины

Ключевые слова: ось «кишечник-печень», гепатопротекторы, фитосорбенты, патогенез, кишечная микробиота. **Key words:** gut-liver axis, hepatoprotectors, phytosorbents, pathogenesis, intestinal microbiota



РЕФЕРАТ

Сочетанное применение гепатопротекторов и фитосорбентов в теории является перспективным способом фармакотерапии коморбидных патологий, так как создаёт возможность представления их как результат расширенного поиска наиболее актуальных форм проявления нарушений обмена веществ, результаты которого позволили выявить общие закономерности из развития и соответственно основные направления их нивелирования.

Выявлено, что основным патогенетическим трендом являются сбои метаболических процессов в ЖКТ, что снижает эффективность кормления и обуславливает снижение или колебания продуктивности (или качества продукции), последующее накопление продуктов нарушенных процессов обмена веществ обладающих токсическими свойствами - развитие локального синдрома эндогенной интоксикации, нарушение процессов полостного и симбиотного пищеварения в ЖКТ, с усилением алиментарной недостаточности, функциональной перегрузки органов пищеварения и в первую очередь печени, дисбаланса микробиоты и локальных барьерных механизмов, генерализация патологического процесса в виде развития системной эндогенной интоксикации с соответствующей токсической депрессией иммунитета, функций органов и систем организма, в том числе нарушений функций и развития патологии гепатобилиарной системы, в виде системных метаболических нарушений с возникновением вторичного дефицита питательных и биологически активных веществ, нарушений кислотно-щелочного баланса и дистрофических явлений.

Основная цель данной статьи - на основе анализа литературных источников выявить патогенетические основы для сочетанного применения лекарственных препаратов групп гепатопротекторов и фитосорбентов.

Нами был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) за последние 20 лет для

выявления особенностей протекания вышеописанных процессов, после чего был проведён формализованный контент-анализ найденных публикаций.

Лучшее понимание различных механизмов, участвующих в патогенезе при участии печени и кишечной микробиоты, будет способствовать разработке улучшенных фармакологических подходов к терапии данных патологий.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетанное применение гепатопротекторов и фитосорбентов в теории является перспективным способом фармакотерапии коморбидных патологий, так как создаёт возможность представления их как результат расширенного поиска наиболее актуальных форм проявления нарушений обмена веществ, результаты которого позволили выявить общие закономерности из развития и соответственно основные направления их нивелирования [1,2,3].

Выявлено, что основным патогенетическим трендом являются сбои метаболических процессов в ЖКТ, что снижает эффективность кормления и обуславливает снижение или колебания продуктивности (или качества продукции), последующее накопление продуктов нарушенных процессов обмена веществ обладающих токсическими свойствами - развитие локального синдрома эндогенной интоксикации, нарушением процессов полостного и симбиотного пищеварения в ЖКТ, с усилением алиментарной недостаточности, функциональной перегрузки органов пищеварения и в первую очередь печени, дисбаланса микробиоты и локальных барьерных механизмов, генерализация патологического процесса в виде развития системной эндогенной интоксикации с соответствующей токсической депрессией иммунитета, функций органов и систем организма, в том числе нарушений функций и развития патологии гепатобилиарной системы, в виде системных метаболических нарушений с возникновением вторичного дефицита питательных и биологически активных веществ, нарушений кислотно-щелочного баланса и дистрофических явлений [4,5].

Этот патогенетический каскад не только имеет клиническое значение, но и запускает патофизиологический порочный круг потенцирующий патогенез обменных патологий [6,7,8].

Основная цель данной статьи - на основе анализа литературных источников выявить патогенетические основы для сочетанного применения лекарственных препаратов групп гепатопротекторов и фитосорбентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведён поиск оригинальных исследований в научных базах PubMed, Elsevier Science (Scopus) и Clarivate Analytics (Web of Science) за последние 20 лет для выявления особенностей протекания вышеописанных процессов, после чего был проведён формализованный контент-анализ найденных публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Имея информацию закономерностях развития патологии обмена веществ, перспективным направлением является разработка фармакологических средств, оказывающих влияние на доминирующие механизмы патогенеза: нивелирование локального эндотоксикоза, нормализация процессов полостного и симбиотного пищеварения - фитосорбенты, оптимизация функций печени с восстановлением её синтетических функций, со снижением выраженности системной эндогенной интоксикации и дистрофических явлений, нивелирования токсического прессинга органов и систем организма [9,10].

Исследования нозологической структуры заболеваемости животных выявили, что наиболее широкое распространение имеет коморбидный профиль патологии, т.е., сочетание двух и более самостоятельных болезней или синдромов [11,12,13].

При этом коморбидный профиль помимо технологических факторов, зависит от возраста, физиологического состояния и уровня продуктивности. Однако, постоянным компонентом его является болезни обмена веществ, нивелирование которых не только устраняет коморбидность, но и облегчает течение и повышает эффектив-

ность лечения основных заболеваний или способствует «самовыздоровлению» [14,15].

Причины возникновения, патогенез и формы проявления метаболических нарушений имеют региональные особенности, что исключает возможность проведения однотипных мер, однако, детализация причинно-следственных механизмов в условиях практики финансово затратно и требует участия узкопрофильных специалистов. Поэтому сохраняется шаблонный и в большинстве случаев малоэффективный подход к нормализации метаболического дисбаланса в организме животных [16].

Научный интерес к микробиоте кишечника совпал с глобальным увеличением распространенности заболеваний печени. Микробиота кишечника, которую также иногда называют “новым метаболическим органом”, теснейшим образом связана с печенью множеством метаболических реакций [17,18,19,20].

Ось кишечник-печень является следствием тесного анатомо-функционального, двунаправленного взаимодействия желудочно-кишечного тракта и печени, прежде всего через портальное кровообращение [21,22,23]. Симбиотические отношения между микробиотой и печенью регулируются и стабилизируются сложной сетью взаимодействий, которые включают метаболические, иммунные и нейроэндокринные перекрестные реакции между ними [24,25].

В целом, повышенная проницаемость кишечника и бактериальная транслокация могут позволить микробным метаболитам достичь печени, что унарушит метаболизм желчных кислот и будет способствовать дисмотильности кишечника и системному воспалению. Более того, процесс конъюгации желчных кислот напрямую зависит от микрофлоры кишечника [26,27,28].

Нарушение микробиома кишечника приводит к дисбактериозу и, в дальнейшем, к повышенной проницаемости кишечника, что позволяет транслоцировать микробы и микробные продукты, называ-

емые микробными или патоген-ассоциированными молекулярными паттернами. Иммунные рецепторы клеток печени могут идентифицировать эти паттерны, когда они находятся в кровообращении, и они могут привести к активации каскадов воспаления, вызывающих гепатопатии [29].

Печень же связывается с кишечником через билиарную систему и системный кровоток, высвобождая желчные кислоты и системные медиаторы воспаления, такие как цитокины. А желчные кислоты способны действовать не только как агенты, участвующие в соллюбилизации, но и дополнительно работать как сигнальные метаболиты, которые могут взаимодействовать с микробиотой и клеточными рецепторами кишечника [30].

Популяции клеток печени, включая клетки Купфера, печеночные звездчатые клетки, синусоидальные клетки, билиарные эпителиальные клетки и гепатоциты, экспрессируют врожденные иммунные рецепторы, известные как рецепторы распознавания образов, которые реагируют на постоянный приток микробных лигандов из кишечника [31].

Микробиота кишечника включает разнообразный спектр микроорганизмов, участвующих в метаболических, синтетических и регуляторных функциях, включая ферментацию неперевариваемых пищевых субстратов, синтез витаминов, метаболизм желчных кислот, регуляцию пролиферации эпителиальных клеток или модуляцию воспалительного ответа. Кишечная микробиота также препятствует колонизации патогенов, конкурируя за питательные вещества и пространство, и, таким образом, представляет собой первую линию защиты кишечного барьера.

ВЫВОДЫ

Полученные в результате анализа научной литературы данные подтверждают актуальность и перспективность сочетанного применения лекарственных препаратов групп гепатопротекторов и фитосорбентов как при отдельных патологиях рассматриваемых органов, так и коморбидных.

Различные нарушения функциональности оси «кишечник-печень» приводят к возникновению и прогрессированию патологий данных органов и общим метаболическим нарушениям.

Лучшее понимание различных механизмов, участвующих в патогенезе при участии печени и кишечной микробиоты, будет способствовать разработке улучшенных фармакологических подходов к терапии данных патологий.

PATHOGENETIC BASES OF THE COMBINED USE OF DRUGS FROM THE GROUPS OF HEPATOPROTECTORS AND PHYTOSORBENTS. Alekhin Yu.N. – doctor of veterinary sciences, chief researcher (All Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy), Ponamarev V.S., Assistant of the Department of Pharmacology and Toxicology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "SPbSUVM" (ORCID: 0000-0002- 6852-3110), Popova O.S.- PhD of veterinary science, docent (ORCID 0000 -0002-0650-0837).

ABSTRACT

The combined use of hepatoprotectors and phytosorbents in theory is a promising method of pharmacotherapy of comorbid pathologies, as it creates the possibility of presenting them as the result of an extended search for the most relevant forms of manifestation of metabolic disorders, the results of which made it possible to identify general patterns of development and, accordingly, the main directions for their leveling.

It was revealed that the main pathogenetic trend is the failure of metabolic processes in the gastrointestinal tract, which reduces the efficiency of feeding and causes a decrease or fluctuations in productivity (or product quality), the subsequent accumulation of products of disturbed metabolic processes with toxic properties - the development of a local syndrome of endogenous intoxication, a violation of the processes of cavitary and symbiotic digestion in the gastrointestinal tract, with increased alimentary insufficiency, functional overload of the digestive organs and primarily the liver, imbalance of the microbiota and local barrier

mechanisms, generalization of the pathological process in the form of the development of systemic endogenous intoxication with the corresponding toxic depression of immunity, functions of organs and body systems, including including dysfunctions and the development of pathology of the hepatobiliary system, in the form of systemic metabolic disorders with the occurrence of a secondary deficiency of nutrients and biologically active substances, acid disorders but alkaline balance and dystrophic phenomena.

The main purpose of this article is, based on the analysis of literary sources, to identify the pathogenetic basis for the combined use of drugs from the hepatoprotector groups and phytosorbents.

We searched for original studies in the scientific databases PubMed, Elsevier Science (Scopus) and Clarivate Analytics (Web of Science) over the past 20 years to identify the features of the above processes, after which a formalized content analysis of the found publications was carried out.

A better understanding of the various mechanisms involved in pathogenesis involving the liver and intestinal microbiota will contribute to the development of improved pharmacological approaches to the treatment of these pathologies.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Латентные нарушения метаболизма и риск развития патологии крови и печени в транзитный период у коров / Ю. Н. Алехин, В. И. Моргунова, Л. Н. Каширина, Ю. Е. Суханова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 3 (8). – С. 105-116. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2019.3.105.
2. Gut-liver axis modulation in fructose-fed mice: a role for PPAR-alpha and linagliptin / F. M. Silva-Veiga, C. S. Miranda, F. F. Martins [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2020. – Vol. 247. – No 1. – P. 11-24. – DOI 10.1530/JOE-20-0139.
3. Woodhouse, C. Modulating the gut-liver axis and the pivotal role of the faecal microbiome in cirrhosis / C. Woodhouse, A. Singanayagam, V. C. Patel // Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. – 2020. – Vol. 20. – No 5. – P. 490

- 500.-DOI10.7861/CLINMED.2020-0676.
- 4.Beyaz Coşkun, A. Therapeutic modulation methods of gut microbiota and gut-liver axis / A. Beyaz Coşkun, A. G. Sağdıçoğlu Celep // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2021. – DOI 10.1080/10408398.2021.1902263.
- 5.Blesl, A. The gut-liver axis in cholestatic liver diseases / A. Blesl, V. Stadlbauer // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – No 3. – P. 1-32. – DOI 10.3390/nu13031018.
- 6.Simbrunner, B. Therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis / B. Simbrunner, M. Trauner, T. Reiberger // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – DOI 10.1111/apt.16602.
- 7.D'mello, C. The gut-liver-brain axis: Dietary and therapeutic interventions / C. D'mello, M. G. Swain // *The Complex Interplay Between Gut-Brain, Gut-Liver, and Liver-Brain Axes*, 2021. – P. 205-236. – DOI 10.1016/B978-0-12-821927-0.00007-3.
- 8.Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? / C. Loguercio, T. De Simone, A. Federico [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97. – No 8. – P. 2144-2146.
- 9.Vajro, P. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity-related liver disease / P. Vajro, G. Paolella, A. Fasano // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 56. – No 5. – P. 461-468. – DOI 10.1097/MPG.0b013e318284abb5. – EDN RJSZZP.
10. Targeting the gut-liver axis in liver disease / R. Wiest, A. Albillos, M. Trauner [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67. – No 5. – P. 1084-1103. – DOI 10.1016/j.jhep.2017.05.007.
11. Ойноткинова, О. Ш. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания / О. Ш. Ойноткинова, Е. И. Дедов // *Архивъ внутренней медицины*. – 2011. – № 1. – С. 67-73.
12. Ойноткинова, О. Ш. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений / О. Ш. Ойноткинова, Е. Л. Никонов, И. З. Гюева // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 29-34. – DOI 10.17116/dokgastro20176229-34.
13. Изучение эффективности применения гепатопротектора "Гептрал" и сорбента "БАУ-А" при отравлении свиней афлатоксином В1 / С. А. Танасева, Э. И. Семенов, А. Р. Валиев [и др.] // *Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. – 2016. – № 3(19). – С. 93-99.
- 14.Ponomarev, V. The gut-liver axis in the liver's disease: the pathophysiological basic of dysbiosis and hepatopathy's pharmacorection / V. Ponomarev, O. Popova // *FASEB Journal*. – 2022. – Vol. 36. – No S1. – P. 3046. – DOI 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3046. – EDN XYLFUR.
- 15.Дичева, Д. Т. Патогенетическое и клиническое значение оси "микробиота - кишечник - печень" / Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев // *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16. – № 7. – С. 69-75. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75. – EDN ZWZGUU.
- 16.Overview of the microbiota in the gut-liver axis in viral B and C hepatitis / M. A. Neag, A. D. Buzoianu, A. O. Mitre, A. Catinean // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27. – No 43. – P. 7446-7461. – DOI 10.3748/wjg.v27.i43.7446. – EDN RSMGLF.
- 17.Imai, J. The pathogenic oral-gut-liver axis: new understandings and clinical implications / J. Imai, S. Kitamoto, N. Kamada // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17. – No 7. – P. 727-736. – DOI 10.1080/1744666X.2021.1935877. – EDN PFVACI.
- 18.Simbrunner, B. Therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis / B. Simbrunner, M. Trauner, T. Reiberger // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – DOI 10.1111/apt.16602. – EDN MMGXDD.
- 19.Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? / R. Maslennikov, V. Ivashkin, I. Efremova [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2021. – Vol. 9. – No 31. – P. 9320-9332. – DOI 10.12998/wjcc.v9.i31.9320. – EDN XFXTME.
- 20.Trebicka, J. Gut-Liver Axis Links Portal Hypertension to Acute-on-Chronic Liver

- Failure / J. Trebicka, T. Reiberger, W. Laleman // *Visceral Medicine*. – 2018. – Vol. 34. – No 4. – P. 270-275. – DOI 10.1159/000490262. – EDN VHPVRG.
21. Wang, J. Roles of the inflammasome in the gut-liver axis (Review) / J. Wang, R. Dong, S. Zheng // *Molecular Medicine Reports*. – 2019. – Vol. 19. – No 1. – P. 3-14. – DOI 10.3892/mmr.2018.9679. – EDN MBJXLX.
22. Coffee prevents fatty liver disease induced by a high-fat diet by modulating pathways of the gut-liver axis / P. Vitaglione, I. Mennella, F. De Filippis [et al.] // *Journal of Nutritional Science*. – 2019. – DOI 10.1017/jns.2019.10. – EDN HPKTQT.
23. Gut-Liver Axis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Impact of the Metagenome, End Products, and the Epithelial and Vascular Barriers / A. Gil-Gómez, M. Romero-Gómez, P. Brescia, M. Rescigno // *Seminars in Liver Disease*. – 2021. – DOI 10.1055/s-0041-1723752. – EDN RQYPBP.
24. Flaxseed powder attenuates non-alcoholic steatohepatitis via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism through gut-liver axis / C. Yang, M. Wan, D. Xu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – No 19. – DOI 10.3390/ijms221910858. – EDN POKXMD.
25. Nonalcoholic fatty liver disease (Nafld) as model of gut-liver axis interaction: From pathophysiology to potential target of treatment for personalized therapy / F. Fianchi, A. Liguori, A. Gasbarrini [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – No 12. – DOI 10.3390/ijms22126485. – EDN LMYCIB.
26. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatic Mouse Model / H. Li, L. Chen, Q. Wang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – No APR. – P. 788558. – DOI 10.3389/fphar.2021.788558. – EDN FEPIYY.
27. Gut dysbiosis and small intestinal bacterial overgrowth as independent forms of gut microbiota disorders in cirrhosis / R. Maslennikov, V. Ivashkin, I. Efremova [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28. – No 10. – P. 1067-1077. – DOI 10.3748/wjg.v28.i10.1067. – EDN AYMSGW.
28. Premkumar, M. Cytokine storm of covid-19 and its impact on patients with and without chronic liver disease / M. Premkumar, C. K. Kedarisetty // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2021. – Vol. 9. – No 2. – P. 256-264. – DOI 10.14218/JCTH.2021.00055. – EDN EALGVP.
29. Moreno-Gonzalez, M. The role of the microbiome in liver cancer / M. Moreno-Gonzalez, N. Beraza // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – No 10. – DOI 10.3390/cancers13102330. – EDN HARUDH.
30. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis / S. Van Der Merwe, S. Chokshi, C. Bernsmeier, A. Albillos // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75. – No Suppl. 1. – P. S82-S100. – DOI 10.1016/j.jhep.2020.11.029. – EDN SPPONE.
31. Dempsey, J. L. Microbiome Is a Functional Modifier of P450 Drug Metabolism / J. L. Dempsey, J. Y. Cui // *Current Pharmacology Reports*. – 2019. – Vol. 5. – No 6. – P. 481-490. – DOI 10.1007/s40495-019-00200-w. – EDN PUYENA.