



Е. Г. Манжалій, В. Є. Кондратюк, Г. М. Сокальська
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Вплив стресу на функції печінки

«Психосоціальний стрес» стає все більш поширеним поняттям у складному та високовимогливому сучасному суспільстві. Незважаючи на те, що печінка є одним із найстійкіших органів організму, вона все ще вразлива до руйнівних впливів стресу та старіння, що призводить до її захворювань, утворення серйозних рубців і порушення функціональної здатності. Психічний стрес збільшує смертність від захворювань печінки. Стресові фактори активують макрофаги та запускають вроджену імунну відповідь, що призводить до індукції запалення та пошкодження печінки. При її захворюваннях такі симптоми, як низька енергія, втома, зміни статусу зайнятості та функціональності, також можуть спричинити розвиток депресії. Різноманітні фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів і катехоламінів, які виділяються в кровообіг під час стресу, призводять до запалення та окисного стресу в печінці. Дослідження пояснили складні взаємодії, які відбуваються між ефекторами системи стресу та запаленням. Хронічний психологічний стрес призводить до підвищення концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові та вивільнення катехоламінів, що збільшує потребу в інсуліні. Інсулінорезистентність спричинює розвиток метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Висока поширеність гепатогенної втоми при хронічних дифузних захворюваннях печінки, її негативний вплив на якість життя пацієнтів, відсутність впливу базисного лікування зумовлюють її підсилення внаслідок стресу. Сублінгвальний S-аденозил-L-метіонін є ефективним для лікування гепатогенної втоми при стресі як при короткотривалому, так і тривалому застосуванні в складі комплексної терапії захворювань печінки.

Ключові слова: стрес, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, вісь гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система, запалення, кортизол, адеметіонін, «Агепта», лікування МАСХП.

Загальне поняття стресу та його вплив на організм

Через війну українці все більше піддаються стресу та перебувають у постійній тривозі, що зокрема впливає на фізичне здоров'я. Рівень стресу і вплив його на функції печінки та захворюваність хвороб печінки зросли ще під час пандемії коронавірусної хвороби – 2019 (COVID-19). Так, у перший рік пандемії частота тривожних станів збільшилася більше ніж на 25% [6, 8]. За даними ВООЗ, під час збройних конфліктів 10% осіб, які переживають події, що травмують, матимуть серйозні проблеми з психічним здоров'ям, ще у 10% розвинеться поведінка, яка заважатиме їм ефективно функціонувати. Найпоширенішими розладами є депресія,

тривога, безсоння та психосоматичні проблеми. Додатковими негативними чинниками є токсичні продукти горіння, вогонь, підвищена температура середовища, дим, знижена концентрація кисню, вибухи та витікання небезпечних речовин унаслідок пожежі, оксиди вуглецю та сірки, аміак, газоподібні соляна (хлористоводнева) і синильна (ціаністоводнева) кислоти, ароматичні й аліфатичні вуглеводні, аліфатичні альдегіди, руйнування будівельних конструкцій, ураження електричним струмом, які призводять до паніки, підвищеної тривожності, дратівливості, змін настрою, порушення сну та хронічного психологічного стресу [15]. Особи з тривожними розладами частіше страждають від супутніх захворювань [9, 21, 33, 34].

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 25/07/2024. Прийнято до друку • Accepted 09/09/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Манжалій (Крістіан) Єліна Георгіївна, д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2
E-mail: elinam@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0003-0920-4627>

Французи називають печінку «залозою на-строю». Вчені з Единбурзького університету протягом 10 років вивчали стан печінки у 165 тис. добровольців. Установлено, що на захворювання печінки частіше страждали особи, які перебували в стані депресії або хронічного стресу. Особи з найвиразнішими симптомами стресу мали вищий ризик померти від захворювання печінки, ніж особи з менш виразними симптомами стресу. Під час дослідження також враховували рівень вживання алкоголю, соціально-економічний статус, наявність в анамнезі таких патологій, як ожиріння та цукровий діабет (ЦД) [18].

Психологічний стрес є тригером для захворювань печінки, тоді як пошкодження печінки може призвести до глибшого психологічного дистресу, що зумовлює появу хибного кола [2]. Захворювання печінки впливають на мозок, а стрес — на весь організм, зокрема на печінку. Через тривалий перебіг і неконтрольоване прогресування цирозу печінки фіброз печінки є великим психологічним навантаженням для пацієнтів. Доведено, частка пацієнтів із фіброзом і цирозом печінки, які відчувають психологічні розлади, такі як депресія та тривога, становить 50 %, що значною мірою впливає на терапевтичний ефект захворювання печінки та якість життя пацієнтів.

Система, яка реагує на стресову реакцію, складається з нейроендокринної структури (центральна та периферична нервова система) [3]. Глюкокортикоїди (ГК) і катехоламіни є основними гормональними ефекторами системи стресу. Якщо під час гострого стресу метаболізм усього організму може не постраждати, то при хронічній стимуляції гормони стресу можуть негативно вплинути на гомеостаз глюкози. Під час гострого стресу концентрація глюкози та секреція інсуліну зростають, таким чином стимулюється утилізація глюкози та підтримується нормоглікемія. Глюкокортикоїди мають великий вплив на вуглеводний обмін. Для того щоб залучити всі наявні енергетичні ресурси для захисту гомеостазу організму, ГК стимулюють глюконеогенез у печінці та накопичення глікогену [20]. Хронічний стрес через тривалу гіперкортизолемію може призвести до накопичення вісцерального жиру, зменшення сухої маси тіла та резистентності до інсуліну. Зокрема, ГК збільшують ендогенне виробництво глюкози в печінці шляхом активації численних генів, які беруть участь у метаболізмі глюкози в печінці, прискорюють апоптоз клітин і зменшують кровотік у печінці, що призводить до прогресування фіброзу печінки.

Стрес може негативно впливати на спосіб життя, особливо в осіб зі зниженою стресостійкістю.

Наприклад, такі порушення харчової поведінки, як переїдання, булемія та гіперфагія, можуть серйозно порушити метаболічні процеси та спричинити резистентність до інсуліну та лептину. Цей стан є поширеним серед осіб, які перебувають у стані стресу. Особи зі зниженою стресостійкістю зазвичай споживають висококалорійну їжу. Це спосіб подолання проблем. Крім того, рівень фізичної активності нижчий, а малорухливий спосіб життя поширеніший серед суб'єктів стресу порівняно з популяцією без стресу [43].

Іншою ланкою патогенезу при стресі, яка спричинює запалення в печінці, є надмірне споживання фруктози/глюкози, що призводить до розвитку стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією (МАСХП). Переважна кількість фруктози та метаболітів фруктози, отриманих із кишкової мікробіоти (наприклад, ацетат, бутират і пропіонат), запускають *de novo* ліпогенез у печінці, що призводить до накопичення ліпідів та стеатозу печінки. Фруктоза також перепрограмує метаболічний фенотип клітин печінки (гепатоцитів, макрофагів, природних клітин кілерів (ПК)) і спричинює запалення печінки. Вплив фруктози змінює режим енергопостачання макрофагів, що призводить до окисного стресу та секреції запальних цитокінів [22].

У стані стресу печінка виробляє додаткову глюкозу, щоб забезпечити організм енергією. Якщо цей стан стає хронічним, то організм може не впоратися з підвищеним рівнем глюкози, що підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу. Афективні розлади, а також хронічний стрес пов'язані з ожирінням та збільшенням обводу талії. Велике дослідження, проведене у США, виявило зв'язок між сильною депресією та ожирінням у жінок [25].

Вісь гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГГН) є центральною для гомеостазу, реакції на стрес, енергетичного метаболізму та нейротрансмітерної функції. Деякі дослідження повідомляють, що поведінка, подібна до тривоги, може призвести до дизрегуляції осі ГГН. Активація цієї осі є основним компонентом реакції на стрес, що призводить до вивільнення глюкокортикоїдів (кортизолу в людини) із кори надниркових залоз [28, 29].

Хронічний стрес призводить до зниження печінкового кровотоку, який опосередковується віссю гіпоталамус—печінковий симпатичний нерв—норадреналін і віссю гіпоталамус—мозкова речовина надниркових залоз—спінефрин (адреналін) [38]. Експериментальні моделі щурів показали зниження кровотоку в печінці на 60 % після впливу психологічного стресу [24].

В умовах стресу зниження печінкового кровотоку спричинює мітохондріальну гіпоксію,

що збільшує продукцію активних форм кисню (АФК), що призводить до некрозу клітин. Відомо, що дисбаланс між окисними стресорами й антиоксидантними компонентами (окисний стрес) є ініціатором або загальним посередником при різних пошкодженнях печінки, зокрема спричинених стресом [27, 46]. Крім того, після реперфузії кровотоку клітини Купфера та ендотеліальні клітини активуються для виробництва АФК і секреції запальних цитокінів [10]. Відбувається секреція кортикотропін-релізінг-фактора (КРФ) з гіпоталамуса. Нестача енергії АТФ спричинює підсилення некрозу гепатоцитів. Якщо відбувається реперфузія крові в ішемізованих тканинах печінки і рівень АТФ частково відновлюється, то некроз печінки змінюється апоптозом, запалення печінки поступово зменшується [10, 11, 13]. Коли гепатоцити пошкоджені, ферменти з їхньої цитоплазми та мітохондрій вивільнюються в кров, що призводить до більшого підвищення вмісту аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, ніж аланінамінотрансферази (АЛТ). Величина співвідношення АСТ і АЛТ значно вище в пацієнтів у стані тривоги [14].

Стрес і постійне психологічне напруження призводять до підвищення кишкової проникності, що збільшує надходження в печінку ліпополісахаридів (ЛПС) та інших чужорідних речовин. На відміну від фізіологічних рівнів ЛПС надмірне їхнє надходження з кишечника змінює активність клітин Купфера на макрофаги, що збільшує вразливість печінки до запалення, а підвищені рівні чужорідних речовин легко пошкоджують печінку [4]. Ліпополісахариди можуть спричинити порушення імунної системи в печінці через вісь кишечник — печінка та опосередковувати запальний каскад, підсилювати експресію Fas апоптозного антигену (АА) у клітинах печінки, активувати клітини Купфера та зірчасті клітини печінки, що прискорює апоптоз клітин печінки, спричинює формування позаклітинного матриксу, що призводить до ураження печінки та прогресування фіброзу [7, 40]. Хронічний психологічний стрес активує вісь ГГН та ГК, які потрапляють у печінку з кровотоку. Інші дослідження також виявили, що підвищення вмісту ГК в організмі під час психологічного стресу може призвести до підвищення рівня антигену АА — ключового фактора індукції апоптозу в печінці та прискорити апоптоз. При захворюваннях печінки, які прогресують (стеатогепатит, фіброз, цироз печінки, рак), проліферація та порушення кишкової мікробіоти можуть виникнути через ослаблену перистальтику кишечника та зниження секреції жовчних солей. Кишкова проникність і бактеріальна транслокація можуть підвищитися

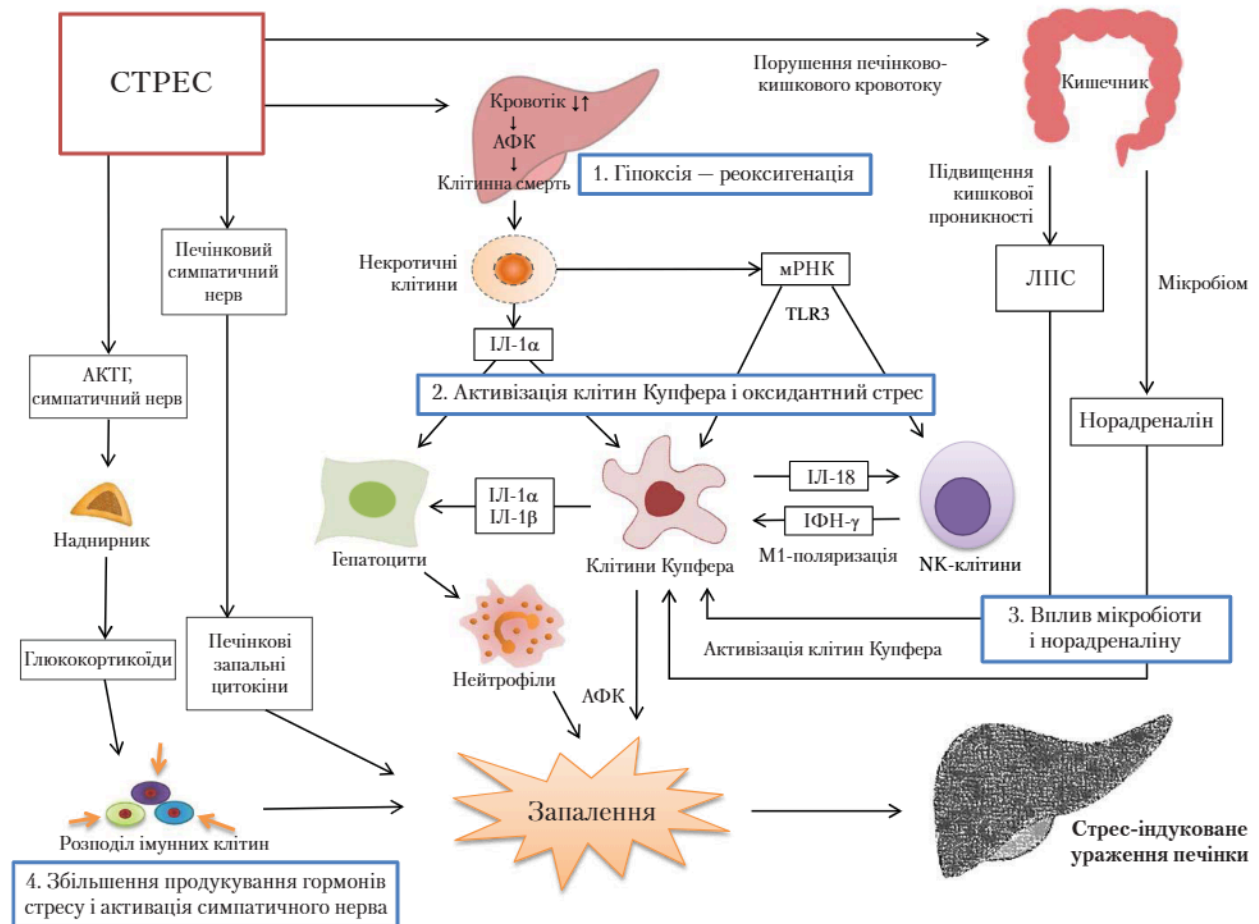
через зниження імунної функції кишечника. Кишкові бактерії та ендотоксини переміщуються в мезентеріальні лімфатичні вузли або інші позакишкові частини, де вони зв'язуються з ліпопротеїн-зв'язувальним білком (LBP) із транспортною функцією, а потім транспортують ліпопротеїни до клітинної мембрани для зв'язування з CD14, що утворює комплекс ЛС-LBP-CD14. Цей комплекс потрапляє в печінку через систему кровообігу ворітної вени, який запускає каскад внутрішньоклітинних сигналів у печінці через Toll-подібні рецептори-4 (TLR 4), що зрештою призводить до прогресування фіброзу печінки, цирозу і навіть онкології. Цей ефект взаємодії між кишковою мікробіотою та печінкою, опосередкований сигнальним шляхом ЛС-TLR4, називається віссю кишечник — печінка. Під час стресу центральна нервова система (ЦНС) мозку може вивільняти КРФ, останній також може вивільнятися в кишечнику. КРФ та ЛС-TLR4 можуть впливати на кишкову нервову систему, активуючи рецептор КРФ-1, щоб регулювати функції кишечника, такі як секреція, відчуття, динаміка, вивільнення нейромедіаторів і гормонів, імунні та запальні реакції та бактеріальний баланс.

Коли в кишечнику відбувається зменшення та реперфузія кровотоку, він реагує і виділяє велику кількість норадреналіну, який потрапляє в печінку. Норадреналін у печінці може спонукати клітини Купфера секретувати фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) у кількості, що в 4–7 разів перевищує норму. Ці дані свідчать про важливу роль норадреналіну, секретованого в кишечнику, зокрема в пошкодженні печінки, пов'язаному зі стресом через активацію клітин Купфера для вироблення запального цитокіну (ФНП- α) в печінці.

Окисний стрес може призвести до надмірного виробництва прозапальних цитокінів, які індукують інфільтрацію та активацію запальних клітин, таких як нейтрофіли, моноцити та лімфоцити. Останні виробляють більше АФК, що підсилює окисний стрес, а також спричинює запалення та некроз печінки (рис. 1).

Регуляція функцій печінки за рахунок ГГН відбувається у відповідь на стимули ЦНС. Печінка контролює швидкість розподілу енергетичного субстрату в організмі залежно від сигналів осі ГГН.

У періоди спокою та розслаблення, коли рівень кортизолу невисокий, активність осі ГГН низька, тому печінка перетворює глюкозу на глікоген і має знижену швидкість ліполізу, ліпід зберігаються в жировій тканині. Під час інтенсивної діяльності організму, в стані стресу, коли потрібна велика кількість енергії, вісь ГГН



ІФН- γ – інтерферон- γ ; АКТГ – адренкортикотропний гормон.

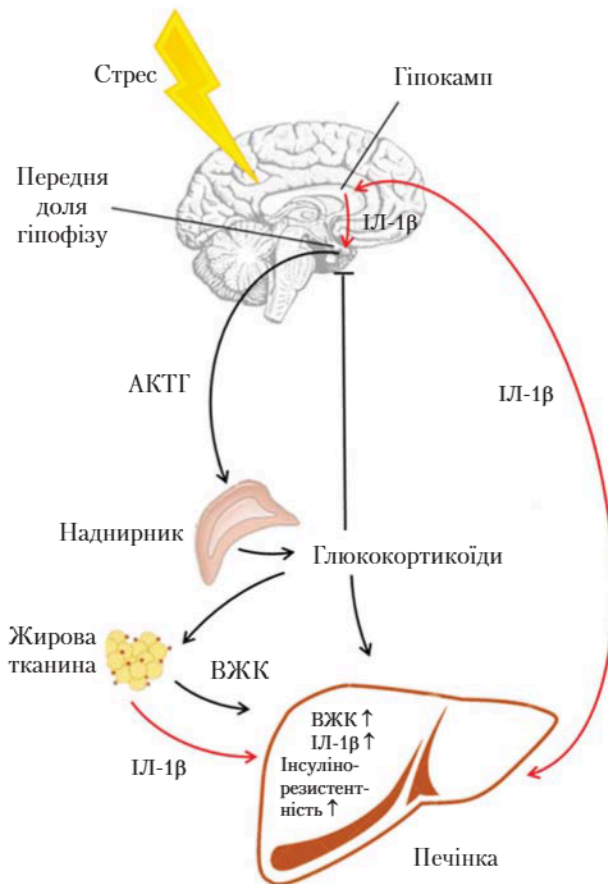
Рис. 1. Механізм uszkodження печінки, індукований стресом [23]

стимулюється, що призводить до того, що печінка сигналізує виробляти глюкозу та направляти її в кровообіг, окиснювати ліпіди та підвищувати швидкість утворення АТФ (рис. 2).

Інший шлях, який може бути індукований стресом, – це серотонінергічна система (СС). У мозку СС бере участь у нейроендокринній регуляції, а також у регуляції низки поведінкових функцій організму (контроль пам'яті й сну, формування больових відчуттів, емоційної та харчової поведінки) і регуляції енергетичного гомеостазу організму. Дисфункція центральної СС лежить в основі низки патологій (мігрень, безсоння, депресія, анорексія, шизофренія, аутизм, хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера). Крім того, ЦНС може регулювати кишкові функції за допомогою деяких нейропептидів, таких як 5-гідрокситриптамін, γ -аміномасляна кислота, норадреналін і дофамін. Численні дослідження підтвердили, що надмірний або хронічний психологічний стрес може спричинити кишкову дисфункцію, підвищену проникність слизової оболонки, порушення кишкової мікробіоти та бактеріальну

транслокацію. Це вказує на зв'язок між осями мозок – кишка та кишечник – печінка [26].

Одним із важливих нейромедіаторів є біогенний амін серотонін (5-гідрокситриптамін), який підтримує баланс між витратою та збереженням енергії. Серотонін одночасно відіграє роль нейротрансмітера й тканинного гормона. Головним джерелом серотоніну в ссавців є головний мозок і травна система. Виділення серотоніну є ключовим у формуванні почуття насичення. Показано, що при підвищенні його рівня в гіпоталамічних структурах виникає відчуття насичення, харчова поведінка знижується, тоді як при зменшенні вмісту серотоніну – підвищується. Серотонін також синтезується серотонінергічними нейронами периферичної нервової системи. Оскільки периферична серотонінергічна система функціонує окремо від центральної, серотонін, що продукується ентерохромафінними клітинами, виконує роль тканинного гормона на периферії, бере участь у регуляції серцево-судинної та травної систем, а також вмісту глюкози в крові та терморегуляції.



ІЛ-1β — інтерлейкін-1β.

Рис. 2. Вплив хронічного психологічного стресу на розвиток СХП [12]

Відомо, що попередником серотоніну є незамінна амінокислота триптофан. Підвищений вміст сироваткового серотоніну може бути наслідком порушення механізмів його зворотного захоплення. З літератури відомо, що за цей процес відповідає транспортер серотоніну (serotonin transporter (SERT)) — трансмембранний глікопротеїн, який належить до суперсімейства мембранозв'язаних симпортерів Na^+ -нейромедіаторів, що має 12 трансмембранних доменів. Дисбаланс у функціонуванні SERT може спричинити недостатнє зворотне захоплення серотоніну тромбоцитами, які є основним місцем зберігання та транспортування периферичного серотоніну, та збільшення вмісту сироваткового серотоніну. Так, у дослідях на SERT-нокаутних мишах було показано збільшення вмісту сироваткового серотоніну, зміни регуляції деяких 5-HT рецепторів, розвиток агресивно-депресивних станів, порушення циркадних ритмів, підвищення тяги до алкоголю та наркотичних речовин, а також надмірна маса тіла. Необхідно дослідити серотонінергічні показники

для уточнення взаємозв'язку між стресом і захворюваннями печінки неуточної етіології, криптогенних хвороб печінки [12].

У дослідженні E. Manzhaliї та співавт. виявлено прямо пропорційний зв'язок між рівнем серотоніну, стресом, порушенням когнітивних функцій та маркерами цитолізу печінки, зокрема активністю АЛТ і АСТ.

Отримані дані свідчать, що зміни в СС на тлі стресу є важливим прогностичним маркером порушень поведінкових функцій на тлі ураження печінки [42].

В інших дослідженнях показано, що щури з фіброзом, яких піддавали хронічному психологічному стресу, мали більшу запальну реакцію печінки. Вони мали найсильніші симптоми після переживання хронічного психологічного стресу, що вказувало на суперпозицію подвійних чинників. Пошкодження печінки призводить до зниження стійкості до психологічного стресу [39].

Доведено, що рівень TLR4 у фіброзній тканині печінки підвищується та прямо пропорційно корелює зі ступенем фіброзу печінки. Під впливом хронічного психологічного стресу або моделювання фіброзу печінки рівень експресії білка TLR4 у тканині печінки щурів може бути підвищеним, тоді як у щурів із фіброзом печінки, які зазнали хронічного психологічного стресу, експресія білка TLR4 у тканині печінки була підвищеною та продовжувала зростати. Хронічний психологічний стрес може бути використаний як незалежний чинник ризику виникнення пошкодження печінки у щурів і як потенційний чинник, що спричинює прогресування фіброзу печінки. Це може бути пов'язано з тим, що хронічний психологічний стрес може призвести до зміни кишкової мікробіоти, підвищення кишкової проникності, бактеріальної транслокації та збільшення ЛПС у крові ворітної вени, а потім запустити шлях ліпополісахарид-Toll-подібних рецепторів 4LPS-TLR4 у печінці. Вісь мозок — кишечник — печінка може пояснити механізм, що лежить в основі пошкодження печінки та фіброзу, спричиненого хронічним психологічним стресом [40].

Симптоматично стрес (як і стресовий розлад) при захворюваннях печінки виявляється [5]:

- фізичними реакціями (втома, слабкість, відсутність енергії, труднощі із засинанням, важке прокидання, напруження, тахікардія, мігруючий біль, відчуття оніміння в кінцівках);
- емоційними реакціями (агресивність, гнів, тривога, сором, порожнеча, зниження здатності відчувати задоволення);
- когнітивними порушеннями (кошмари, погана концентрація уваги, нерішучість, занепокоєння);

• міжособистісними реакціями (недовіра, дратівливість, проблеми на роботі та в побуті).

Концепція про вісь взаємодії між печінкою та головним мозком пояснює зміни нейронної активності потужною продукцією в печінці та вивільненням у кровотік низки прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ФНП- α), а також зміни рівня нейротрансмітерів (серотонін, триптофан, дофамін) та їхніх ферментів [44].

Важливе значення має корекція центральних поширених клінічних виявів стеатотичної хвороби печінки — гепатогенної втоми та порушення настрою. Гепатогенна втома трапляється переважно у хворих на дифузні хронічні захворювання печінки, негативно впливає на якість життя пацієнтів та знижує їхню повсякденну активність [17].

Обґрунтування доцільності призначення сублінгвальної форми S-аденозил-L-метіоніну в пацієнтів із захворюваннями печінки

Висока поширеність гепатогенної втоми при хронічних дифузних захворюваннях печінки, її негативний вплив на якість життя пацієнтів, відсутність впливу базисного лікування зумовлюють її підсилення внаслідок стресу [17]. Дослідження довели, що антидепресанти, антиоксиданти й урсодезоксихолева кислота не мають істотного впливу на виразність гепатогенної втоми [31].

Як відомо, S-аденозил-L-метіонін (SAMe) — плейотропна молекула, гепатоцелюлярна концентрація якої впливає на різні патофізіологічні процеси (окисний стрес, мітохондріальну дисфункцію, гепатоцелюлярний апоптоз, злоякісну трансформацію). Екзогенний SAMe пригнічує продукцію ФНП- α , підвищує рівень протизапального ІЛ-10 у макрофагах, модулює експресію генів, які кодують утворення медіаторів запалення. Характеристики SAMe зумовлюють його ефективність у лікуванні гепатогенної втоми, а його додаткові нейропротективні властивості й вплив на нейротрансмітери та нейромедіатори забезпечують переваги порівняно з іншими препаратами для лікування гепатогенної втоми [37].

SAMe — це природна фізіологічно активна молекула, яка наявна в усіх тканинах організму. Дослідження SAMe з різними рівнями клінічних доказів підтверджують його ефективність при численних патологічних станах, зокрема при депресії. Відомі три метаболічних шляхи (транسمетилування, транссульфування та амінопропілювання (синтез поліамінів)), в яких SAMe є або донором метильних груп, або модулятором ферментів (рис. 3). Активність адеметіоніну в цих процесах пов'язана з наявністю позитивного

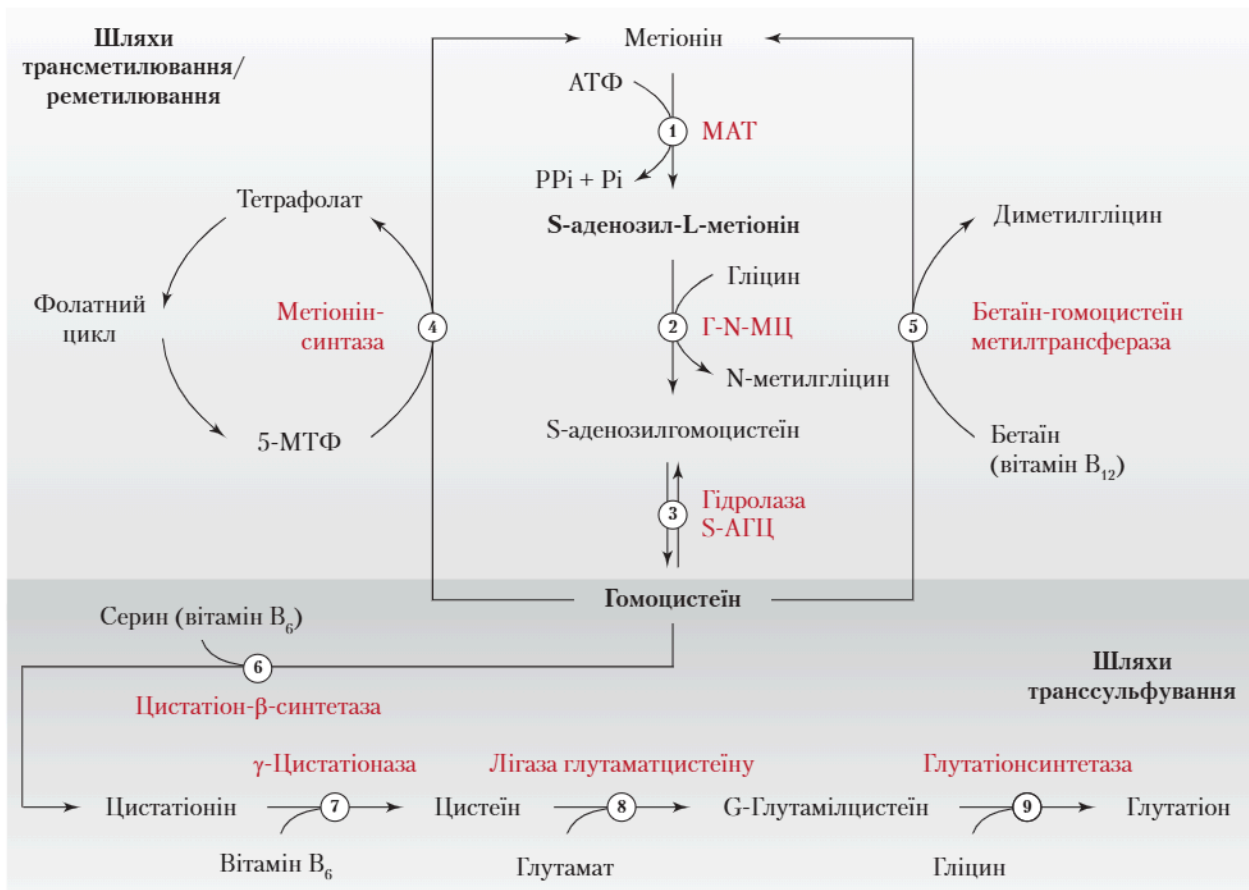
заряду атома сірки, завдяки чому відбувається розрив сірковуглецевих зв'язків. Відомо, що МАСХП супроводжується дефіцитом ендogenous адеметіоніну. Це призводить до розвитку та підсилення втоми внаслідок порушення синтезу нейромедіаторів, спричиненого зниженням активності реакцій транسمетилування. Тому одним із найперспективніших препаратів для лікування та профілактики гепатогенної втоми й астенії вважають SAMe [16].

Реакції транسمетилування є важливим етапом синтезу фосфоліпідів, зокрема фосфатидилхоліну, що забезпечують плинність мембран та їхню поляризацію, яка відіграє важливу роль у синтезі жовчі. При внутрішньопечінковому холестазі зниження в'язкості мембран унаслідок надмірного відкладання в печінці холестерину призводить до порушення функціонування мембранно-асоційованих білкових транспортних систем. Адеметіонін, будучи донором метильної групи, бере безпосередню участь у синтезі фосфатидилхоліну.

Порушення процесу транссульфування призводить до дефіциту глутатіону — найважливішого клітинного антиоксиданту. Його дефіцит, який характерний для всіх хронічних захворювань печінки, знижує стійкість гепатоцитів до шкідливої дії вільних радикалів, що постійно утворюються внаслідок метаболізму екзогенних та ендogenous речовин [32].

Крім глутатіонового окисно-відновного механізму, є продукти транссульфування адеметіоніну, що відіграють важливу роль в антитоксичній функції печінки (таурин, цистеїн, коензим-А). Таурин використовується при кон'югації жовчних кислот (ЖК). Оскільки кон'югація ЖК із таурином збільшує їхню розчинність, низька біодоступність таурину призводить до накопичення токсичних ЖК у гепатоциті. Властивості таурину не обмежуються тим, що при з'єднанні з ним вільні ЖК втрачають токсичність і мають високі детергентні властивості, що підвищує екскрецію компонентів жовчі. Хоча таурин належить до замінних амінокислот, важливість його для організму настільки велика, що для дитячого організму, що швидко росте, ця амінокислота є незамінною. Замінність таурину в дорослих відносна, адже для його ендogenous синтезу потрібна незамінна амінокислота метіонін [45].

Крім трансьметилування та транссульфування, адеметіонін бере участь у важливому біохімічному процесі — амінопропілюванні. При цьому амінопропільна група переноситься з адеметіоніну на такі поліаміни, як путресцин, спермідин та спермін. Ці поліаміни відіграють важливу роль у структурі рибосом, а путресцин також стимулює проліферацію



5-MТФ — 5-метилтетрафолат; MAT — метіонін аденозилтрансфераза; PPi + Pi — неорганічний пірофосфат (PPi) та неорганічний ортофосфат (Pi); Г-N-МТ — гліцин-N-метилтрансфераза; S-аденозилгомоцистеїн — S-АПЦ. SAMe синтезується з дієтичного L-метіоніну та АТФ за допомогою ферменту MAT (1). У стандартних умовах більшість утвореного SAMe використовується в реакціях трансметиловання. Г-N-МТ (2) є найпоширенішою метилтрансферазою в печінці. Незалежно від конкретного ферменту, що опосередковує реакцію, загальним продуктом є S-АПЦ. S-АПЦ очищується шляхом перетворення на гомоцистеїн і аденозин у оборотній реакції, що каталізується гідролазою S-АПЦ (3). Гомоцистеїн своєю чергою метаболізується через шляхи реметилювання або транссульфурації. У першому випадку гомоцистеїн повторно метилоється метіонінсинтазою в процесі, пов'язаному з фолатним циклом (4) або бетаїнметилтрансферазою (5) для повторного утворення метіоніну. Або ж перетворення гомоцистеїну на цистатіонін за допомогою цистатіон-β-синтази (6) починає шлях транссульфурації, що веде до утворення цистеїну і, зрештою, до глутатіону (7, 8, 9). Фолієва кислота та кофактори вітамінів B₆ і B₁₂ необхідні для функціонування метіонін синтази (4), цистатіон-β-синтази (6) і бетаїнметилтрансферази (5), відповідно.

Рис. 3. Участь метіоніну в реакції трансметиловання та транссульфування [1]

гепатоцитів після часткової гепатоектомії. Він може стимулювати проліферацію гепатоцитів як комітоген епідермального фактора росту [41].

Дослідження на експериментальних тваринах показали, що при хронічній недостатності печінкового адеметіоніну печінка схильна до подальшого пошкодження, розвитку спонтанного стеатогепатиту та гепатоцелюлярної карциноми. Існує думка, що рівень печінкового адеметіоніну слід підтримувати в певних межах, оскільки його дефіцит може спричинити патологію печінки.

Припускають, зниження рівня адеметіоніну зменшує доступність фолатних коферментів, необхідних для клітинного біосинтезу ДНК і РНК у нейронах. Унаслідок цього дефіцит новосинтезованих нуклеїнових кислот сповільнює регенерацію нервових клітин. Тому дефекти

метаболізму метильних груп можуть бути однією з основних причин демієлінізації та порушення регенерації аксонів [35].

Поліаміни путресцин, спермідин і спермін також є важливими метаболітами для регенерації нервів. Синтез їх, як описано вище, значною мірою залежить від доступності адеметіоніну. Поліаміни можуть безпосередньо регулювати синаптичну передачу, контролюючи захоплення нейромедіатора синапсом (рис. 4).

Адеметіонін має антинейротоксичну активність. Як зазначено вище, цистеїн, джерелом якого є адеметіонін, — це біологічний попередник таурину та глутатіону, двох потужних антиоксидантних агентів. Крім того, таурин бере участь як медіатор у деяких процесах передачі сигналу в нервовій системі, а глутатіон відіграє

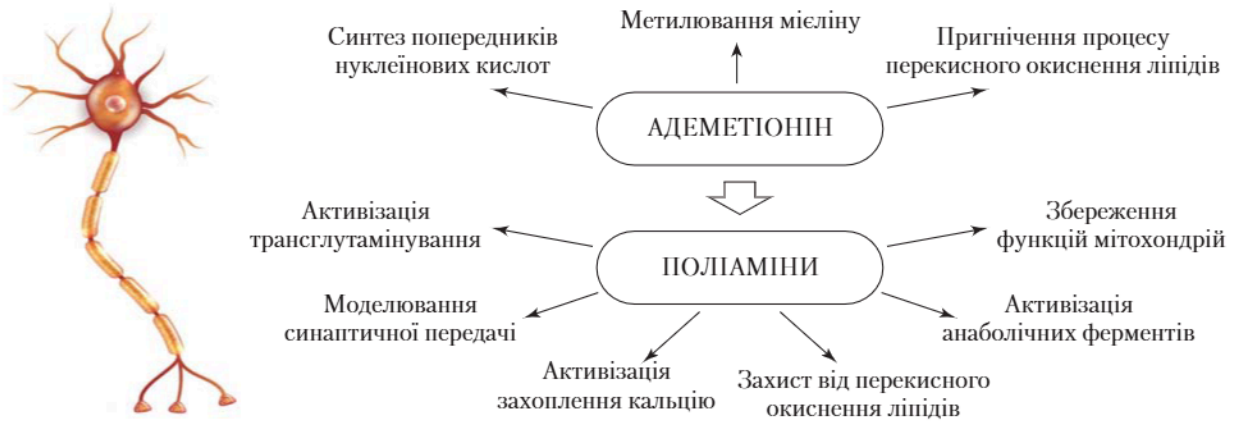


Рис. 4. Механізми участі метіоніну в регенерації нервових клітин [19]

ключову роль у захисті SH-груп білкових молекул, відновленні перекису водню, окисненні токсичних метаболітів тощо. Холін, один із важливих метаболітів S-адеметіоніну, входить до складу нервової тканини, мієлінових оболонок і може застосовуватися при захворюваннях нервової системи (розсіяний склероз, атрофія зорового та інших нервів) [36].

Переваги сублінгвальної форми SAME. При пероральному прийомі препарати з кишечника потрапляють до печінки, де відбувається зниження активності основної речовини. Система цитохрому P450 здійснює пресистемний метаболізм (руйнування, зміна структури лікарської речовини клітинами печінки після всмоктування з кишечника і до потраплення в системний кровотік). Лише невелика кількість препаратів можуть потрапити до системного кровотоку, не втративши (хоча б частково) початкової активності. При застосуванні кишковорозчинних форм адеметіоніну втрачається понад 95% SAME. Абсорбція з ротової порожнини крізь багату на васкуляризацію слизову оболонку щік і під'язикової ділянки (сублінгвально) дає змогу препарату потрапити безпосередньо в кров, уникаючи як ефекту «першого проходження» через печінку, так і зниження активності при проходженні кислого середовища шлунка. R. D. Chiaie та I. Marini (2010) дійшли висновку, що ефект диспергованих у порожнині рота таблеток адеметіоніну можна порівняти з його терапевтичними ефектами після внутрішньом'язового введення [30].

Показано, що всмоктування адеметіоніну після сублінгвального застосування відбувається

на рівні під'язикового венозного сплетення, це сприяє досягненню пікової концентрації препарату в плазмі в середньому через 1 год 50 хв.

«Агепта» — єдиний сублінгвальний адеметіонін із Італії, представлений на фармацевтичному ринку України. S-аденозил-L-метіонін у сублінгвальній формі («Агепта», Італія, за розробкою «Омніфарма», Україна) слід приймати за схемою по 1 таблетці двічі на добу за 30–60 хв до їди, тримати під язиком до повного розсмоктування.

Висновки

Стрес можна розглядати як незалежний чинник ризику розвитку пошкоджень печінки і як потенційний чинник, що призводить до прогресування пошкоджень печінки різними патогенетичними механізмами. Це пов'язано з тим, що хронічний психологічний стрес може спричинити підвищення кишкової проникності, бактеріальну транслокацію та збільшення ЛПС у крові ворітної вени, а потім запустити шлях ЛПС-TLR4 у печінці. Стрес спричинює дисфункцію печінки не лише через вісь кишечник — печінка — мозок, а й впливаючи на імунну систему й внутрішньоклітинні та міжклітинні механізми гепатоцитів.

Висока поширеність гепатогенної втоми при хронічних дифузних захворюваннях печінки, її негативний вплив на якість життя пацієнтів, відсутність впливу базисного лікування зумовлюють її підсилення внаслідок стресу.

Сублінгвальний SAME є ефективним для лікування гепатогенної втоми при стресі як при короткотривалому, так і тривалому застосуванні в складі комплексної терапії захворювань печінки.

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Омніфарма».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Е. Г. М.;

збір та опрацювання матеріалу — Е. Г. М., В. Є. К., Г. М. С.; редагування — Е. Г. М., Г. М. С.

Список літератури

- Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041. Epub 2012 May 30. PMID: 22659519.
- Auerbach RP, Mortier P, Bruffaerts R, et al.; WHO -WMH-ICS Collaborators. WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and distribution of mental disorders. *J Abnorm Psychol.* 2018 Oct;127(7):623-638. doi: 10.1037/abn0000362. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30211576; PMCID: PMC6193834.
- Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Sep;17(3):327-35. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bandelow. PMID: 26487813; PMCID: PMC4610617.
- Barić H, Đorđević V, Cerovečki I, Trkulja V. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Generalized Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2018 Mar;35(3):261-288. doi: 10.1007/s12325-018-0680-6. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508154.
- Casillas-Ramírez A, Micó-Carnero M, Sánchez-González A, et al. NO-IL-6/10-IL-1 β axis: a new pathway in steatotic and non-steatotic liver grafts from brain-dead donor rats. *Front Immunol.* 2023 Aug 1;14:1178909. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178909. PMID: 37593740; PMCID: PMC10427871.
- Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing. *J Biol Chem.* 2000 Aug 18;275(33):25130-8. doi: 10.1074/jbc.M001914200. PMID: 10833514.
- Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014 Aug 13;6(3):1670-90. doi: 10.3390/cancers6031670. PMID: 25125485; PMCID: PMC4190561.
- Chávez-Galán I, Olleros MI, Vesin D, García I. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169+ and TCR+ macrophages. *Frontiers in Immunology.* 2015;6:3. doi: 10.3389/fimmu.2015.00263.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007 Oct 10;298(14):1685-7. doi: 10.1001/jama.298.14.1685. PMID: 17925521.
- Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, et al. Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. *JAMA Psychiatry.* 2020 Feb 1;77(2):155-164. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3523. PMID: 31746968; PMCID: PMC6902162.
- De Figueiredo CS, Sandre PC, Portugal LCL, et al. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Mar 2;106:110171. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110171. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33186638; PMCID: PMC7657035.
- Demori I, Grasselli E. The role of the stress response in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a psychoneuroendocrine-immunology-based perspective. *Nutrients.* 2023 Feb 3;15(3):795. doi: 10.3390/nu15030795. PMID: 36771500; PMCID: PMC9921904.
- Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells-from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones-Curt Richter Award winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Sep;37(9):1345-68. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22727761; PMCID: PMC3412918.
- Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1245049. doi: 10.1155/2016/1245049. Epub 2016 Jul 12.
- Donnelly MC, Stableforth W, Krag A, Reuben A. The negative bidirectional interaction between climate change and the prevalence and care of liver disease: A joint BSG, BASL, EASL, and AASLD commentary. *J Hepatol.* 2022 May;76(5):995-1000. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.012. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35331574.
- Fernández-Ramos D, Lopitz-Otsoa F, Millet O, et al. One carbon metabolism and S-adenosylmethionine in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and subtypes. *Livers.* 2022;2:243-57. <https://doi.org/10.3390/livers2040020>.
- Gerber LH, Weinstein AA, Mehta R, Younossi ZM. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019 Jul 28;25(28):3669-83. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3669. PMID: 31391765; PMCID: PMC6676553.
- Gu Y, Zhang W, Hu Y, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord.* 2022 Mar 15;301:8-13. doi: 10.1016/j.jad.2021.12.128. Epub 2022 Jan 2. PMID: 34986375.
- Gubergits NB, Fomenko PG, Golubova OA, et al. «Fatal chain» and ademetionine. *Modern Gastroenterology (Ukraine).* 2014;(4):106-120. Russian.
- Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Feb;30(2):96-102. doi: 10.1002/dmrr.2486. PMID: 24123849; PMCID: PMC4112077.
- Jang HM, Lee KE, Lee HJ, Kim DH. Immobilization stress-induced escherichia coli causes anxiety by inducing NF- κ B activation through gut microbiota disturbance. *Sci Rep.* 2018;8:13897. doi: 10.1038/s41598-018-31764-0.
- Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients.* 2017 Mar 3;9(3):230. doi: 10.3390/nu9030230.
- Joung JY, Cho JH, Kim YH, et al. A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav.* 2019 Mar;9(3):e01235. doi: 10.1002/brb3.1235. Epub 2019 Feb 13.
- Koenig J, Kohls E, Moessner M, et al.; ProHEAD Consortium. The impact of COVID-19 related lockdown measures on self-reported psychopathology and health-related quality of life in German adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2023 Jan;32(1):113-122. doi: 10.1007/s00787-021-01843-1. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34247297; PMCID: PMC8272610.
- Kumar R, Rizvi MR, Saraswat S. Obesity and stress: a contingent Paralysis. *Int J Prev Med.* 2022 Jun 24;13:95. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_427_20. PMID: 35958362; PMCID: PMC9362746.
- Kumar S, Wang J, Shanmukhappa SK, Gandhi CR. Toll-like receptor 4-independent carbon tetrachloride-induced fibrosis and lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice: Role of hepatic stellate cells. *Am J Pathol.* 2017;187:1356-67. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.021.
- Li X, Wang Z, Zou Y, et al. Pretreatment with lipopolysaccharide attenuates diethylnitrosamine-caused liver injury in mice via TLR4-dependent induction of Kupffer cell M2 polarization. *Immunol Res.* 2015 Jun;62(2):137-45. doi: 10.1007/s12026-015-8644-2. PMID: 25846584.
- Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients - What Should I Do? *J Clin Transl Hepatol.* 2017 Dec 28;5(4):394-403. doi: 10.14218/JCTH.2017.00027. Epub 2017 Sep 21.
- Miller WL. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212-223. doi: 10.1159/000487755. Epub 2018 May 2. PMID: 29719288.
- Noureddin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020 Feb 27;12(2):46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46.
- Seminotti B, Roginski AC, Zanatta A, et al. S-adenosylmethionine induces mitochondrial dysfunction, permeability transition pore opening and redox imbalance in subcellular preparations of rat liver. *J Bioenerg Biomembr.* 2021;53:525-39. <https://doi.org/10.1007/s10863-021-09914-3>.
- Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, et al. Changes in glutathione content in liver diseases: an update. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 28;10(3):364. doi: 10.3390/antiox10030364.
- van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG. Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Front Cell Neurosci.* 2017 Apr 19;11:87. doi: 10.3389/fncel.2017.00087.
- Vere CC, Streba CT, Streba LM, Ionescu AG, Sima F. Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol.* 2009 Jun 28;15(24):2980-6. doi: 10.3748/wjg.15.2980.

35. Vergani L, Baldini F, Khalil M, et al. New perspectives of S-adenosylmethionine (SAME) applications to attenuate fatty acid-induced steatosis and oxidative stress in hepatic and endothelial cells. *Molecules*. 2020;25:4237. <https://doi.org/10.3390/molecules25184237>.
36. Wang C, Hei Y, Liu Y, et al. Systems genetics identifies methionine as a high risk factor for Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2024 Jul 16;18:1381889. doi: 10.3389/fnins.2024.1381889. PMID: 39081851; PMCID: PMC11286400.
37. Wang H, Wu Y, Tang W. Methionine cycle in nonalcoholic fatty liver disease and its potential applications. *Biochem Pharmacol*. 2022 Jun;200:115033. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115033. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35395242.
38. Wieckiewicz M, Danel D, Pondeł M, et al. Identification of risk groups for mental disorders, headache and oral behaviors in adults during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2021 May 26;11(1):10964. doi: 10.1038/s41598-021-90566-z. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Aug 27;11(1):17586. doi: 10.1038/s41598-021-97151-4. PMID: 34040132; PMCID: PMC8155093.
39. Xu MY, Guo CC, Li MY, et al. Brain-gut-liver axis: Chronic psychological stress promotes liver injury and fibrosis via gut in rats. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Dec 12;12:1040749. doi: 10.3389/fcimb.2022.1040749.
40. Xue Q, Lu Y, Eisele MR, et al. Analysis of single-cell cytokine secretion reveals a role for paracrine signaling in coordinating macrophage responses to TLR4 stimulation. *Sci Signal*. 2015;8:ra59. doi: 10.1126/scisignal.aaa2155.
41. Yang MY, Wu F, Fang F, et al. Serum epidermal growth factor-like domain 7 serves as a novel diagnostic marker for early hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2021 Jul 3;21(1):772. doi: 10.1186/s12885-021-08491-3. PMID: 34217251; PMCID: PMC8255001.
42. Yanko R, Levashov M, Chaka OG, et al. Tryptophan prevents the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Dec 23;16:4195-204. doi: 10.2147/DMSO.S444278. PMID: 38152280; PMCID: PMC10752026.
43. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Molecular mechanisms linking stress and insulin resistance. *EXCLI J*. 2022;21:317-34. doi: 10.17179/excli2021-4382. PMID: 35368460; PMCID: PMC8971350.
44. Younossi ZM, Kremer AE, Swain MG, et al. Assessment of fatigue and its impact in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2024 Apr 24;S0168-8278(24)00276-9. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.008. Epub ahead of print. PMID: 38670320.
45. Zhu FL, Huang T, Lv ZL, et al. Taurine regulates the expression of interleukin-17/10 and intestinal flora and protects the liver and intestinal mucosa in a nonalcoholic fatty liver disease rat Model. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:675-89. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S440978>.
46. Zhu Q, Gu L, Wang Y, Jia L, Zhao Z, Peng S, Lei L. The role of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in restraint stress-induced liver injury in mice. *PLoS One*. 2014 Mar 28;9(3):e92125. doi: 10.1371/journal.pone.0092125. PMID: 24682087; PMCID: PMC3969348.

E. G. Manzhaliy, V. Y. Kondratyuk, I. M. Sokalska
Bogomolets National Medical University

The effect of stress on liver function

«Psychosocial stress» is becoming an increasingly common concept in today's complex and highly demanding society. Although the liver is one of the body's most resilient organs, it is still vulnerable to the damaging effects of stress and aging, leading to liver disease, severe scarring and impaired function. Mental stress increases mortality from liver disease. Stressors activate macrophages and trigger an innate immune response, which then leads to the induction of inflammation and liver damage. In its diseases, symptoms such as low energy, fatigue, changes in employment status and functionality can also lead to the development of depression. The various physiological effects of glucocorticoids and catecholamines released into the bloodstream during stress lead to inflammation and oxidative stress in the liver. Research has explained the complex interactions that occur between stress system effectors and inflammation. Chronic psychological stress leads to an increase in serum glucocorticoid concentrations and the release of catecholamines, which increases the need for insulin. Insulin resistance leads to the development of metabolic-associated steatotic liver disease. The high prevalence of hepatogenic fatigue in chronic diffuse liver disease, its negative impact on the quality of life of patients, and the lack of effect of basic treatment lead to its aggravation due to stress. Sublingual S-adenosyl-L-methionine is effective in the treatment of hepatogenic stress fatigue, both in short-term and long-term use as part of the complex therapy of liver diseases.

Keywords: stress, metabolically associated steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inflammation, cortisol, ademetionine, *Agepta*, treatment of MASLD.



ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Manzhaliy EG, Kondratyuk VY, Sokalska IM. Вплив стресу на функції печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;3:89-98. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-89>.

Manzhaliy EG, Kondratyuk VY, Sokalska IM. The effect of stress on liver function. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2024;3:89-98. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-3-89>. Ukrainian.