

УДК 611.018.

Шишкина Т.А.

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Гистология и
эмбриология»*

Астраханский государственный медицинский университет

Россия, г. Астрахань

Джумагазиева А.А.

Студент

3 курс, лечебный факультет

Астраханский государственный медицинский университет

Россия, г. Астрахань

**ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ НА ОРГАНЫ ЖКТ
(ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА, ПРОТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ, СФИНКТЕР ОДДИ, ТОНКИЙ КИШЕЧНИК)**

Аннотация: Существует огромное количество работ, доказывающих патогенное влияние этанола и его метаболитов. Поступление этого вещества в организм приводит к существенным изменениям структурных параметров и функциональной активности органов, в том числе пищеварительной системы.

Исследования последних лет позволили расширить и дополнить современное представление о патогенном влиянии этанола и его метаболитов (ацетальдегида, ацетата) на различные отделы поджелудочной железы. Четкое понимание механизмов изменения структурных компонентов и функциональной активности в вышеназванных органах под воздействием этанола и его метаболитов позволит студентам, молодым исследователям

и практикующим врачам более адресно и продуктивно подбирать меры профилактики и тактику лечения в отношении такого рода пациентов.

Ключевые слова: алкоголь, этанол, ацетальдегид, ацетат, поджелудочная железа, сфинктер Одди, тонкий кишечник

Annotation: *There is a huge amount of work proving the pathogenic effect of ethanol and its metabolites. The intake of this substance into the body leads to significant changes in the structural parameters and functional activity of organs, including the digestive system. Recent studies have made it possible to expand and supplement the current understanding of the pathogenic effect of ethanol and its metabolites (acetaldehyde, acetate) on various parts of the pancreas. A clear understanding of the mechanisms of changes in structural components and functional activity in the above-mentioned organs under the influence of ethanol and its metabolites will allow students, young researchers and practitioners to more effectively and productively select preventive measures and treatment tactics for such patients.*

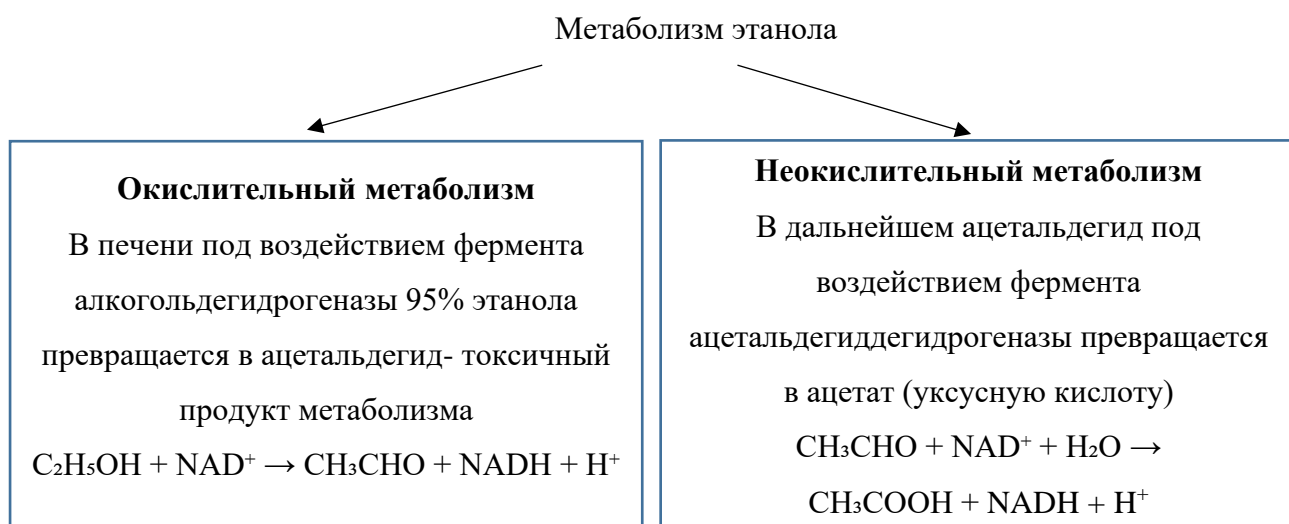
Key words: *alcohol, ethanol, acetaldehyde, acetate, pancreas, Oddi sphincter, small intestine*

Этанол (этиловый спирт; C_2H_5OH) представляет собой органическое соединение, входящее в состав большинства известных алкогольных напитков. Благодаря своим свойствам: хорошей растворимости в воде, жирах и низкой активности диссоциации - этанол легко и быстро проникает через биологические мембраны, оказывая влияние на различные клеточные структуры.

Патогенное влияние этанола и его метаболитов, в первую очередь, оказывается на органы пищеварительной системы, из которых наиболее чувствительной считается поджелудочная железа (pancreas). Связано это со значительным увеличением функциональной нагрузки на клеточные элементы железы и непосредственным негативным воздействием метаболитов этанола

на клеточные и субклеточные структуры. Поджелудочная железа использует для переработки этанола 2 вида В организме человека метаболизм этанола протекает по двум основным путям: окислительному и неокислительному (схема 1).

Схема 1. Пути метаболизма этанола в организме человека

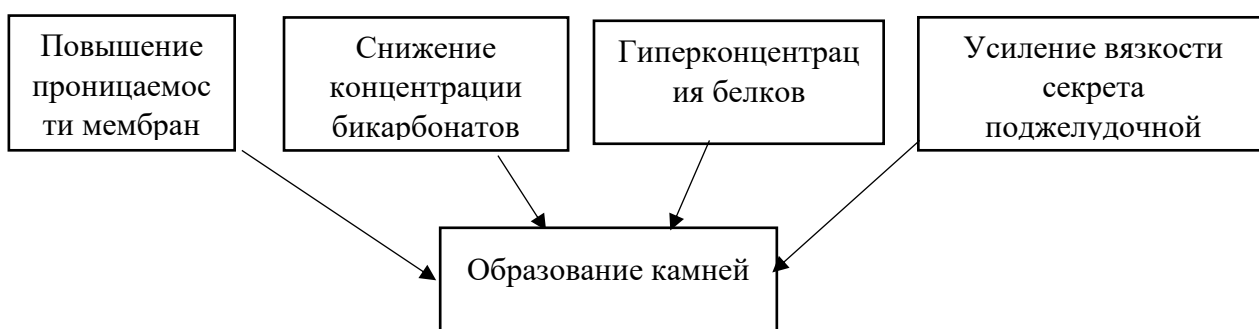


Патогенное влияние на органы оказывает вовсе не этанол, а его метаболиты: ацетальдегид, образующийся в процессе окислительного метаболизма, и этиловые эфиры жирных кислот, образующиеся в результате реакции переэтерификации эфиров со спиртами, в ходе которого один эфир замещается на другой. Они выводят из равновесия окислительно-восстановительное состояние, повышают проницаемость мембран лизосом, вызывают дестабилизацию гранул зимогена [1], вследствие чего происходит слияние данных структур и образование гигантских аутофагических вакуолей с большой смесью ферментов, включая фермент катепсин В, обладающий широкой субстратной специфичностью. [2] Вакуоли мигрируют в базолатеральную часть ацинуса и сливаются, что приводит к активизации перехода трипсиногена в трипсин [2,3]. Все эти факторы, в совокупности, приводят к усиленной работе пищеварительных ферментов и аутолизу поджелудочной железы.

Ацетат ($C_2H_3O_2$)- еще один из метаболитов этанола, образующийся в процессе неокислительного метаболизма и являющийся производным уксусной кислоты. Он оказывает повреждающее действие на ацинарные клетки и клеточные элементы всех видов протоков путем изменения внутриклеточной передачи кальция.

В норме в сутки выделяется 1,5 л поджелудочного сока с $pH = 8,5$, данные условия необходимы для нормальной работы поджелудочной железы, ощелачивания секрета желудка, поступающего в 12-перстную кишку. Под влиянием метаболитов этанола повреждается CFRT- транспортный механизм протоковых клеток, что приводит к изменениям, отраженным в схеме 2. [4,5]

Схема 2. Изменения в структурных компонентах поджелудочной железы, лежащие в основе камнеобразования в протоках железы.



Камни (конкременты), образующиеся вследствие вышеуказанных причин, транспортируются по мелким протокам, закупоривают просвет, образуя белковые «пробки», состоящие из панкреатических ферментов и белков (трипсин, литостатин, лактоферрин) [6,7]. Особая роль принадлежит литостатину SI, спонтанно откладывающемуся на стенках мелких протоков поджелудочной железы. [8,9] Вследствие образования камней и их последующего транспорта, происходит закупоривание протоков, что приводит к повышению давления в протоках железы, в которых под высоким давлением кальций устремляется в ацинус, выходя из кальциевых запасов эндоплазматического ретикулума. Если внутриклеточное высвобождение

кальция из эндоплазматического ретикулула продолжается непрерывно в течение определенного времени, то возникает необходимость пополнения запасов эндоплазматического ретикулула. Это приводит к перегрузке цитозоля кальцием, который затем компенсаторно будет накапливаться в митохондриях [10]. Повышенное содержание кальция в митохондриях приводит к изменению мембранного потенциала, при этом адаптивно начинается активный синтез АТФ, который со временем снижает свою интенсивность. Это ведет к нарушению аутофагии, снижению секреции и активации зимогена, высвобождению цитокинов, в результате чего начинается воспалительная реакция [11]. Эффект воспаления усиливается молекулярными паттернами, которые высвобождаются из поврежденных клеток: АТФ, нуклеиновая кислота, метаболиты арахидоновой кислоты и провоспалительные цитокины.

Помимо процессов, протекающих в ацинарных клетках, не меньшее значение в модуляции воспаления имеют звездчатые клетки, расположенные за базальными полюсами ациноцитов и охватывающие их длинными цитоплазматическими отростками. Эти клеточные элементы выполняют важную функцию: секрецию компонентов внеклеточного матрикса для процессов репарации. Но при воздействии провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли α , [13] происходит избыточное повышение активности звездчатых клеток, что ведет к их интенсивному делению и синтезу ими большого количества внеклеточного матрикса, все вышеописанное лежит в основе запуска системы «некроз-фиброз», заканчивающегося фиброзом тканей, и нарушением экзокринной функции железы [12]. Замещению функционирующих структур фиброзной тканью способствуют также активированные макрофаги, гранулоциты, которые выделяют тромбоцитарный фактор роста. [13]

В эндокринной части поджелудочной железы, представленной островками Лангерганса, отмечались лишь изменения сосудистого

компонента - расширение межклеточных пространств, связанное с выраженным кровенаполнением, без вовлечения в патологический процесс эндокринных клеток. [1]

Метаболиты этанола от секреторных отделов поджелудочной железы транспортируются в просвет нисходящей части 12-перстной кишки по главному протоку поджелудочной железы (ductus pancreaticus), в котором также могут образовываться белковые «пробки». Среди визуализируемых изменений: чередование участков сужения и расширения, атрофия или гиперплазия эпителия главного выводного протока [5]. Контролирует поступление панкреатического сока в 12-перстную кишку сфинктер Одди, локализующийся на внутренней поверхности нисходящей части 12-перстной кишки. Под воздействием этанола снижается функциональная активность сфинктера, что приводит к его дилатации и увеличению поступления желчи в желчный пузырь, дискинезии желчевыводящих путей и образованию пигментных камней [14,15]. Однако механизм регуляции двигательной активности сфинктера Одди пока до конца не выяснен.

Проходя через сфинктер Одди метаболиты этанола транспортируются в 12-перстную кишку (duodenum) и верхние отделы тощей кишки (jejunum), оказывая влияние на клеточные структуры кишки. Так, клетки Панета, находящиеся в основании крипт тощей кишки, выделяют секрет, богатый пептидазой, лизоцимом, участвуют в расщеплении дипептидов до аминокислот, и выполняют защитную функцию, но вследствие воздействия ацетальдегида происходит снижение экспрессии генов и белков Reg3 γ и Reg3 β , что приводит к подавлению антибактериальной функции этих клеток. В бокаловидных клетках под воздействием метаболитов этанола активизируется синтез мукоидного секрета, содержащего фактор трилистника, что может свидетельствовать об активном воспалительном процессе. Ближе ко дну крипт находятся бескаемчатые камбиальные клетки, способные дифференцироваться во все представленные в кишке клеточные элементы.

Происходит это преимущественно в транзиторно-амплифицирующей зоне крипты с последующей миграцией «новых» клеток на вершины ворсинок, где они погибают путем апоптоза и слущиваются. При патогенном воздействии этанола происходит повреждение камбиальных клеточных элементов, вследствие чего нарушается процесс дифференцировки и значительная потеря эпителия на верхушках ворсинок, что ведет, в результате, к снижению высоты клеток и самих ворсинок тощей кишки. [16]

Макрофаги, локализующиеся в собственной пластинке и выполняющие защитную функцию, под воздействием ацетальдегида, активно продуцируют фактор некроза опухоли α , также непосредственно участвуя в модуляции воспаления. Влияние ацетальдегида на макрофаги связано с изменением активности ацетилирования гистонов. [19]

Клетки слизистой между собой связаны плотными контактами, обеспечивают данное соединение белки окклюдин и клаудин, за счет сильной связи между ними образуется кишечный барьер, препятствующий проникновению макромолекул и регулирующий транспорт веществ. Под воздействием ацетальдегида и ацетата нарушается данная связь ослабевает, повышается парацеллюлярная проницаемость (параклеточная). Ацетальдегид активирует протеинтирозинкиназу, обеспечивающую рост и пролиферацию клеточных элементов, а также протеинфосфатазу 2A, регулирующую клеточный цикл, ингибирует протеинтирозинфосфатазу. Ацетат влияет на проницаемость, путем изменения ацетилирования белка [16]. Метаболиты воздействуют не только на окклюдин и клаудин, но и на белки адгезионного контакта- кадгерин. Кадгерин связывается с подобной молекулой на соседней клетке, обеспечивая слипание, ацетальдегиды нарушают и эту связь. Вследствие изменения проницаемости, изменяется и всасываемость веществ: снижается транспорт моносахаридов, остатков L- аминокислот, витаминов (B1, B6, B12), что приводит к развитию метаболического синдрома. [17]

Повышение парацеллюлярной проницаемости, изменение гистоархитектоники кишечника сопровождается ростом аэробных и анаэробных микроорганизмов, выделяющих бактериальные токсины (например: липополисахарид, пептидогликан), которые проходя через ослабленный кишечный барьер усиливают морфофункциональные изменения не только самой кишки, но и других органов пищеварительной системы. [18]

Использованные источники:

1. Ошмянская Н.Ю., Галинский А.А., Гайдар Ю.А. Особенности гибели и регенерации клеток поджелудочной железы на ранних этапах развития алкогольного хронического панкреатита. 2014. Стр 5(2), 138–142
2. Sherwood M.W., Prior I.A., Voronina S.G. et al. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17363470/> (дата обращения: 27.03.2007)
3. Mareninova O.A., Hermann K., French S.W. et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805911/> (дата обращения: 01.10.2009)
4. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Naruse S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080093/> (дата обращения: 15.01.2010)
5. Ko SB, Azuma S, Yoshikawa T, Yamamoto A, Kyokane K, Ko MS, Ishiguro H. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23133422/> (дата обращения: 05.11.2012.)

6. Jin CX, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Kondo T, Hayakawa S, Hayakawa T. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884767/> (дата обращения: март, 2002)
7. Jin CX, Hayakawa T, Kitagawa M, Ishiguro H. Lactoferrin in chronic pancreatitis. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19454813/> (дата обращения: 18.05.2009)
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – Т.16, №2. – С. 4-10.
9. Можейко, Л. А. Механизмы воздействия панкреатит-провоцирующих факторов на ацинарные и звездчатые клетки поджелудочной железы / Л. А. Можейко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 165-171.
10. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074322/> (дата обращения: 8.09.2022)
11. Gukovsky I, Pandol SJ, Gukovskaya AS. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. Antioxid Redox Signal. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834686/> (дата обращения: 11.08.2011)
12. Туманский В.А., Коваленко И.С. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена. – 2013. – Т.27, №1. – С. 27-30.
13. Винокурова Л.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А. и соавт. Алкогольный панкреатит: патогенетические особенности и тактика терапии // РМЖ. 2015. № 13. С. 744–747

14. Tierney S, Qian Z, Lipsett PA, Pitt HA, Lillemoe KD. Ethanol inhibits sphincter of Oddi motility. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9841993/> (дата обращения: июль-август 1998)
15. Sári R, Pálvölgyi A, Jr ZR, Takács T, Lonovics J, Czakó L, Szilvássy Z, Hegyi P. Ethanol inhibits the motility of rabbit sphincter of Oddi in vitro. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15526367/> (дата обращения: 01.12.2004)
16. Maccioni L, Fu Y, Horsmans Y, Leclercq I, Stärkel P, Kunos G, Gao B. Alcohol-associated bowel disease: new insights into pathogenesis. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662449/> (дата обращения: 18.08.2023)
17. Huang CC, Chen JR, Liu CC, Chen KT, Shieh MJ, Yang SC. Effects of long-term ethanol consumption on jejunal lipase and disaccharidase activities in male and female rats. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15849819/> (дата обращения: 07.05.2005)
18. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695747/> (дата обращения: 2015)
19. Бакулин И. Г., Шаликиани Н. В. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 7–13.