

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-324

**ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ И АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ОЛЕОИЛЭТАНОЛАМИДА
НА МОДЕЛИ АЛИМЕНТАРНО-ИНДУЦИРОВАННОГО ОЖИРЕНИЯ У МЫШЕЙ**

**HEPATOPROTECTIVE AND ANTIATHEROSCLEROTIC EFFECT OF OLEOYLETHANOLAMIDE-
BASED DIETARY SUPPLEMENT IN A MODEL OF ALIMENTARY-INDUCED OBESITY IN MICE**

Д. Н. Ивашкевич, И. В. Манжуло, А. И. Пономаренко, И. В. Дюйзен

Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток

D. N. Ivashkevich, I. V. Manzhulo, A. I. Ponomarenko, I. V. Dyuzen

Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology FEB RAS, Vladivostok

✉ owncean@yandex.ru

Аннотация

Диетическая добавка на основе олеоилэтанол амида (ОЕА-ДС) благодаря взаимодействию с рецептором PPAR- α может оказывать комплексное гепатопротективное действие, которое выражается в ингибировании апоптоза гепатоцитов, снижении воспаления и окислительного стресса, а также в регуляции факторов липидного обмена, что делает ее потенциальным кандидатом для использования в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Abstract

Dietary supplement based on oleoylethanolamide (OEA-DS) due to its interaction with PPAR- α receptor can exert complex hepatoprotective effect, which is expressed in inhibition of hepatocyte apoptosis, reduction of inflammation and oxidative stress, and regulation of lipid metabolism factors, which makes it a potential candidate for use in the complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Учитывая распространенность ожирения в мире и непрерывную динамику роста заболеваемости сопутствующими метаболическими осложнениями, проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) становится все более значимой как для пациентов, так и для системы здравоохранения. Как известно, НАЖБП тесно связана как с развитием ожирения [1], так и с метаболическими нарушениями, непосредственно его сопровождающими, такими как гипертония, инсулинорезистентность и гиперхолестеринемия [2, 3, 4].

В настоящее время нет клинически одобренных препаратов конкретно для НАЖБП, и лечение сводится к применению соответствующих диет, пищевых добавок с гепатопротекторным действием, добавлению в рацион липотропных факторов и увеличению физической активности для нормализации веса. Поэтому исследования, направленные на изучение механизмов патогенеза НАЖБП и поиск новых фармакологических мишеней для лечения данного заболевания с целью создания эффективных и безопасных препаратов для профилактики и лечения НАЖБП, являются перспективным направлением в биомедицине. Учитывая все факторы патогенеза и развития НАЖБП, оптимальная терапия должна быть нацелена на подавление воспалительного процесса, гепатоцеллюлярного повреждения и апоптоза, а также торможение процессов фиброза, если заболевание уже находится в стадии прогрессии.

В настоящее время молекулы, являющиеся агонистами рецепторов PPAR, все больше привлекают внимание исследователей, являясь одними из наиболее перспективных кандидатов для комплексной терапии НАЖБП. Потенциал агонистов PPAR хорошо известен в терапевтических областях, связанных с метаболизмом липидов, глюкозы и воспалением, таких как ожирение [5], инсулинорезистентность и атеросклероз [6, 7], на фоне которых зачастую и происходит вторичное повреждение печени.

Олеоилэтанол амид (ОЕА) относится к группе N-ацилэтанол амидов (NAE), является эндогенным медиатором липидной природы, действие которого связано с активацией вышеупомянутого ядерного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом α (PPAR- α) [8]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что ОЕА принимает участие во множестве патофизиологических аспектов регуляции аппетита, а также липидного и углеводного обмена [9]. В большинстве исследований ОЕА представляет потенциальный интерес в качестве фармакологической мишени для лечения ожирения и расстройств, связанных с пищевым поведением [10]. Доказана его

способность стимулировать чувство сытости и подавлять аппетит как у людей [11], так и у животных с ожирением [12]. Однако появляется все больше экспериментальных подтверждений, что способность ОЭА активировать PPAR- α может лежать в основе его гепатопротекторного действия.

Метаболические эффекты биологически активной добавки на основе олеоилэтананоламида (ОЕА-DS) были изучены на модели ожирения у мышей, вызванного диетой. Развитие алиментарно-индуцированного ожирения сопровождалось выраженными морфологическими изменениями в тканях печени, а также повышением содержания холестерина в плазме крови экспериментальных животных. Воспалительная реакция в печени сопровождалась повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, развитием окислительного стресса и апоптозом гепатоцитов. Применение ОЕА-DS приводило к нормализации уровней холестерина, снижению интенсивности сопровождавшихся уменьшением маркеров воспаления (CD68 и Iba-1) и уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α), снижением экспрессии проапоптотических маркеров (Bad, Bax) и уменьшением общего окислительного стресса в печени. Параллельно администрация ОЕА-DS вызывала усиление экспрессии ядерных рецепторов PPAR- и PPAR- γ , рецепторов к адипонектину 1 (AdipoR1) в печени, усиление продукции противовоспалительных (CD163) и антиапоптотических (Bcl-2) маркеров. Администрация ОЕА-DS вызывала индукцию транскрипции генов ферментов липолиза в печени (Acx1, Cpt1a), а также факторов метаболизма холестерина (Ldlr, Furin), одновременно снижая транскрипцию проатерогенного фактора Pcsk9. На культуре клеток гепатокарциномы (HepG2) ОЕА-DS подавлял окислительный стресс при ЛПС-индуцированном воспалении и способствовал повышению экспрессии PPAR- и PPAR- γ .

Результаты данного исследования свидетельствуют о комплексном действии ОЕА-DS при поражении печени, ассоциированном с ожирением, которое включает в себя снижение системного воспаления.

Литература

1. Fabbrini E., Sullivan S., Klei S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications // *Hepatology*. 2010. 51(2). P. 679–689.
2. Kim E. J., Kim B. H., Seo H. S., Lee Y. J., Kim H. H., Son H. H., Choi M. H. Cholesterol-induced non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis aggravated by systemic inflammation // *PloS one*. 2014. 9(6). e97841.
3. Ng C. H., Wong Z. Y., Chew N. W., Chan K. E., Xiao J., Sayed N., Muthiah M. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality // *Frontiers in Cardiovascular medicine*. 2022. 9, 942753.
4. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A. M., Bianchi G., Bugianesi E., McCullough A. J., Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // *The American journal of medicine*. 1999107(5). P. 450–455.
5. Huang J., Jia Y., Fu T., Viswakarma N., Bai L., Rao M. S., ... & Reddy J. K.. Sustained activation of PPAR α by endogenous ligands increases hepatic fatty acid oxidation and prevents obesity in ob/ob mice // *The FASEB Journal*. 2012. 26(2), 628.
6. Staels B. PPAR agonists and the metabolic syndrome // *Therapie*, 62(4). 2007319-326.
7. Jain N., Bhansali S., Kurpad A. V., Hawkins M., Sharma A., Kaur S., ... & Bhansali A. Effect of a Dual PPAR α/γ agonist on Insulin Sensitivity in Patients of Type 2 Diabetes with Hypertriglyceridemia-Randomized double-blind placebo-controlled trial // *Scientific reports*, 9(1), 201919017.
8. Romano A., Coccurello R., Giacobuzzo G., Bedse G., Moles A., & Gaetani S. Oleoylethanolamide: a novel potential pharmacological alternative to cannabinoid antagonists for the control of appetite // *BioMed Research International*, 2014 (1), 203425.
9. Brown J. D., Azari E. K., Ayala J. E.. Oleoylethanolamide: A fat ally in the fight against obesity // *Physiology & behavior*. 2017. 176. P. 50–58.
10. Laleh P., Yaser K., Alireza, O. (2019). Oleoylethanolamide: A novel pharmaceutical agent in the management of obesity-an updated review. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6). P. 7893–7902.
11. Laleh P., Yaser K., Abolfazl B., Shahriar A., Mohammad A. J., Nazila F., Alireza O. Oleoylethanolamide increases the expression of PPAR-A and reduces appetite and body weight in obese people: a clinical trial. *Appetite*, 2018. 128. P. 44–49.
12. Oveisi F., Gaetani S., Eng K. T. P., Piomelli D. (2004). Oleoylethanolamide inhibits food intake in free-feeding rats after oral administration // *Pharmacological research*. № 49 (5). P. 461–466.