

РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Частина II

О.С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: інсулінорезистентність, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, ліпідний обмін, цитокіни, адипокіни.

Ожиріння є однією зі складових метаболічного синдрому, який формується на тлі синдрому інсулінорезистентності (ІР) [23]. Коли індекс маси тіла (ІМТ), який визначають за формулою: маса тіла (кг)/квадрат зросту (м), перевищує 30, це вказує на ожиріння і є одним із імовірних показників ІР. Надлишок вісцерального жиру та посилений ліполіз у вісцеральних жирових депо (ВЖД) за умов ІР сприяють формуванню стабільного зачарованого кола відносно як розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), так і прогресування власне ІР [23, 28]. А.С. Pittas та співавтори висвітлили ключову роль жирової тканини як ендокринного органа, який секретує низку чинників, названих адипокінами [39]. Зі збільшенням маси ВЖД зростає секреція вільних жирних кислот (ВЖК), чинника некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкінів, адипокінів та інших речовин, що знижують чутливість тканин до інсуліну і сприяють розвитку цукрового діабету (ЦД) [11]. Так, збільшення вмісту лептину в крові корелює з ІМТ, ступенем ІР, стеатозу та фіброзу печінки (ФП). Ліпоцитокіни за участю в модуляції активності інсуліну умовно ділять на сенсibiliзатори інсуліну (лептин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту I типу — IGF-I) та антагоністи інсуліну (TNF- α , інтерлейкін-6 — IL-6 та резистин) [11, 12]. TNF- α регулює чутливість тканин до інсуліну, пригнічує експресію білка FABP α_2 адипоцитами, тим самим сприяючи підвищенню рівня ВЖК, знижує синтез адипсину та білка, що транспортує глюкозу в клітину (GLUT $_4$) [40]. TNF- α також сприяє зниженню експресії PPAR- γ , які забезпечують чутливість клітин до інсуліну. Концентрація TNF- α корелює зі ступенем гіперінсулінемії. При НАЖХП спостерігають гіперекспресію мРНК TNF- α у жировій тканині та печінці. Проте імунна нейтралізація циркулюючого TNF- α у дорослих хворих на ЦД 2 типу із тривалим терміном захворювання не впливала на чутливість до інсуліну або глікемію [40]. Тому роль TNF- α у патогенезі периферійної ІР не вивчена. Роль інших цитокінів, що секретують адипоцити, зокрема IL-1, IL-6, у розвитку ІР та НАЖХП теж досліджена недостатньо [4]. Подібно до TNF- α IL-6 гальмує активність ліпопротеїнази (ЛПЛ), однак, на відміну від TNF- α , він не стимулює процеси ліполізу. Встановлено щільний кореляційний зв'язок між ступенем ІР та рівнем IL-6 при ожирінні [7]. За даними одних авторів, зростання вмісту глюкози в крові потенціюється явищем ІР та впливом IGF-I на скелетні

м'язи та печінку [37]. Водночас інші дослідження засвідчили зростання ступеня чутливості до інсуліну печінки у «IGF-I-дефіцитних» мишей [37].

Численні дослідження свідчать про те, що ІР при ожирінні пов'язана з хронічним запаленням і підвищеним рівнем цитокінів, які здатні активізувати білки-супресори сигнальних цитокінів (SOCS) у тканинах [24]. У печінці db/db мишей з ЦД та ожирінням рівень мРНК білків SOCS-1 та -3 перевищує норму в 2—3 рази. Прозапальні цитокіни стимулюють продукцію білків SOCS-1—7, які є зв'язуючою ланкою між метаболічним синдромом і прозапальними цитокінами. Гальмування SOCS-1 та -3 у мишей з ожирінням і ЦД підвищує чутливість до інсуліну, нормалізує підвищену експресію SREBP-1c, знижує ступінь стеатозу печінки і вміст ТГ у крові. Таким чином, SOCS відіграють важливу роль у патогенезі метаболічного синдрому, конкордантно модулюють інсулінові та цитокінові ефекти [48].

Є дані, що TNF- α знижує чутливість тканин до інсуліну через гальмування експресії адипоцитами гормону адипонектину [39]. Вміст адипонектину в сироватці крові зворотно корелює з ІМТ, вмістом триацилгліцеролів (ТГ) у гепатоцитах, а також з показником гомеостазу інсуліну, що вказує на ІР (HOMA-IR) [49]. Адипонектин зменшує постпрандіальний рівень ВЖК і стимулює окиснення ВЖК у міоцитах, таким чином збільшуючи чутливість гепатоцитів та міоцитів до інсуліну, і зменшує розпад глікогену в печінці. Зниження синтезу та секреції адипонектину при ожирінні, можливо, сприяє стабільності ІР і збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу [39]. Подразнення рецепторів TNF- α на ліпоцитах включає механізми внутрішньоклітинної сигналізації за участю MAP-кіназ, що призводить до активізації NF- κ B, який відповідає за репрограмування низки генів у адипоцитах [41]. Зокрема, він пригнічує експресію генів, продукти яких беруть участь у процесах регуляції включення, депонування та метаболізму ліпідів і вуглеводів. Водночас відбувається активізація інших генів, відповідальних за синтез компонентів запальних реакцій, імунної відповіді та проліферації адипоцитів. Ядерний фактор- κ B (NF- κ B) є облігатним медіатором відповіді клітин на TNF- α [41]. У адипоцитах TNF- α пригнічує стимульоване інсуліном тирозинове фосфорилування інсулінових рецепторів (IRS-1) [22] шляхом індукції серинового фосфорилування за рахунок дії активізо-

ваного цитокином інгібітора інозитол-κВ-кінази (IK-κB). Сукупність зазначених механізмів лежить у основі прямої дії TNF-α на втрату жировими клітинами чутливості до інсуліну, що супроводжується пригніченням інсулінозалежної утилізації глюкози, розвитком гіперглікемії, підвищенням у крові вмісту інсуліну натще [47]. TNF-α непрямо причетний до розвитку системної IP шляхом індукції виходу ВЖК із ліпоцитів, пригнічення синтезу адипонектину та стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі (ГГН). TNF-α є інгібітором активності ЛПЛ до жирової тканини, стимулятором гормоночутливої ліпази (ГЧЛ), яка за умов блокади сигнального інсулінового каскаду не може пригнічуватися інсуліном. Разом це призводить до посилення ліполізу та вивільнення з жирових клітин ВЖК, які є медіатором системної дії TNF-α щодо формування IP на рівні організму та в печінці [48]. IL-6 стимулює експресію генів гепатоцитів і макрофагів, відповідальних за синтез білків гострої фази, сприяє посиленню синтезу TNF-α макрофагами при дії ліпополісахаридів, індукує проліферацію непосмугованих м'язів судин, експресію на них адгезивних молекул ICAM-1, регулює секрецію гормонів та механізми зворотного контролю функціонування ГГН осі [14]. Існує паралелізм між експресією TNF-α, IL-6 у жировій тканині та вмістом ВЖК у плазмі. IL-6 стимулює активність гікогенфосфорилази та вивільнення глюкози [47]. Ожиріння супроводжується значною акумуляцією в жировій тканині макрофагів кістково-мозкового походження, кількість яких може сягати 40% загальної кількості клітин (у нормі — менше 10%) [14]. Це пояснюється здатністю ліпоцитів при ожирінні синтезувати велику кількість хемоатрактанту MCP-1. Зростаюче надходження моноцитів і макрофагів у жирову тканину під дією MCP-1 зумовлене впливом колонієстимулювального фактора-1 адипоцитів. Акумульовані в жировій тканині макрофаги мають ті ж самі властивості, що й периферичні, тобто спроможні продукувати всі притаманні їм активні сполуки, в тому числі й фактори росту: IGF-1, трансформувальний фактор росту-β₁ (TGF-β₁), цитокіни — TNF-α, IL-6, IL-1, NO тощо [7]. Отже, ці клітини можуть стати додатковим, а можливо, й вирішальним джерелом синтезу жировою тканиною низки діабетогенних прозапальних цитокинів. Їх утворення активізується лептином, концентрація якого в крові цих осіб істотно підвищена [11]. TNF-α, IL-6 та IL-1β синергічно беруть участь у формуванні IP та НАЖХП як медіатори відповіді ГГН системи на стрес та запалення [14]. TNF-α та IL-1β взаємодіють із рецепторами ендотелію гемато-енцефалічного бар'єру із активізацією синтезу простагландину E₂ (PGE₂), який активізує ГГН вісь [47]. Активізація ГГН, а також індукція експресії кортиколіберину та адренкортикотропного гормону (АКТГ) цими цитокинами виявляється зростанням вмісту глюкокортикоїдів у периферійній крові [14]. Гіперкортицизм сприяє збільшенню маси вісцерального жиру та посиленню IP. З іншого боку, кортизол стимулює катаболізм жирів, що виявляється загальною гіперхолестеролемією та включенням жирів у клітини інсулінозалежних органів і тканин, що теж сприяє посиленню IP [47]. Глюкокортикоїди спроможні стимулювати глюконеогенез із одночасною індукцією такої ж самої дії катехоламінів, глюкагону та

гормону росту, вміст яких за цих умов зростає [28]. Отже, стимуляція прозапальними цитокинами активності ГГН осі у хворих на ожиріння та ЦД 2 типу призводить до гіпер- та дисліпідемії, посилення IP, процесів ліполізу, надходження ВЖК у кров та депонування їх у печінці [29]. TNF-α, IL-6 та IL-1β, фактори росту фібробластів (FGF-1) ініціюють каскад запальних реакцій шляхом активізації NF-κB, який специфічно стимулює прозапальні гени [46]. Лігандозв'язаний рецептор глюкокортикоїдів взаємодіє в ядрі клітини з NF-κB, знижуючи його здатність до посилення транскрипції цитокіночутливих генів [36]. Глюкокортикоїди стимулюють також експресію інгібітора ядерного фактора (I-κB). Таким чином, NF-κB та глюкокортикоїди справляють взаємоантагоністичні ефекти, оскільки NF-κB скасовує трансактивацію генів, що регулюються глюкокортикоїдами. Ці опонуючі регуляторні системи контролюють інтенсивність запального процесу і водночас сприяють розвитку та прогресуванню IP [41]. Крім того, прозапальні цитокини є індукторами синтезу печінкою білків гострої фази, таких як С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд А, фібриноген, фактор Віллебранда, компоненти комплексу, інгібітор активатора плазміногену, ліпопротеїн (α) тощо [40], оскільки мають змогу потрапляти у печінку безпосередньо з жирових депо через порталну систему [41]. Синтез білків гострої фази у печінці за умов IP сприяє активізації системи сполучної тканини (СТ) [8, 18] і прогресуванню фіброзу на тлі неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) без розвитку класичного стеатогепатиту [9]. Крім того, активізуються фактори системи гемостазу із розвитком гіперкоагуляційного синдрому та прогресування дисліпідемії [2]. Стимуляція IL-6 продукції сироваткового амілоїду А є однією із причин зниження вмісту в крові ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ). Амілоїд А витискує з ЛПВГ apoA₁, внаслідок чого ЛП поглинається макрофагами, які переносять ЛПВГ у тканини [3, 20].

Лептин, продукт гена ob, є сигнальним гормоном, що синтезується адипоцитами. Рівень лептину в периферійній крові є пропорційним ІМТ [11]. За надлишкового нагромадження жирової тканини під дією лептину знижуються апетит та маса тіла. Стимуляція лептином симпатичної нервової системи (СНС) призводить до збільшення інсулінозалежного надходження глюкози в м'язи та ліпоцити, пригнічення секреції інсуліну та ефективного використання глюкози інсулінозалежними тканинами [8]. Катехоламіни активізують процеси термогенезу та ліполізу, підвищуючи енерговитрати організму [14]. Означені вияви активізації СНС загалом відповідають за пригнічення процесів синтезу та депонування жирів у жировій тканині. Порушення секреції лептину та переважання ефектів парасимпатичної СНС теж призводить до розвитку IP і ЦД 2 типу [11]. Водночас у хворих на ожиріння та ЦД 2 типу частіше спостерігають підвищений рівень лептину в крові [12], що пов'язано із лептино-резистентністю (ЛР), механізми формування якої наразі не з'ясовані. Лептин може пригнічувати як базальну, так і глюкозостимульовану секрецію інсуліну через дію на АТФ-залежні калієві канали [23]. Нещодавно доведено, що специфічною мішенню для лептину є важливий компонент секреції інсуліну — фосфоліпаза С/протеїнкіназа С [43]. Лептин пригнічує

другу фазу інсулінової секреції та гальмує експресію мРНК препроінсуліну. Ці ефекти лептину оцінюються як один із виявів інгібіторної дії жирової тканини для запобігання надмірної стимуляції експресії препроінсулінового гена у відповідь на інкретини (глюкагон-подібний пептид-1) і глюкозу для запобігання розвитку гіперінсулінемії [11]. Водночас гіперлептинемія може спричинити десенсибілізацію лептинового рецептора у β -клітинах у хворих на ожиріння. Це призводить до збільшення експресії гена препроінсуліну, посилення біосинтезу інсуліну та розвитку гіперінсулінемії [12]. Отже, пригнічуючи синтез інсуліну за збільшення маси жирової тканини, лептин знімає небажаний анаболічний ефект на адипоцити [44]. Встановлено також певну роль лептину в регулюванні вуглеводного та жирового обмінів у гепатоцитах. Лептин справляє пряму дію щодо інсулінозалежних ефектів на глікогеноліз і глюкагоноподібний ефект на глюконеогенез [12], при цьому здійснює переключення процесів окиснення вуглеводів на окиснення жирів. У хворих на ожиріння продукція ендогенної глюкози не збільшується в супереч активізації глюконеогенезу через одночасну супресію печінкового глюконеогенезу. Тобто збільшення концентрації лептину в плазмі крові може бути причиною пригнічення розпаду глікогену та сприяти збереженню еуглікемії за ожиріння. Було також встановлено, що лептин змінює метаболізм ВЖК у гепатоцитах таким чином, що процеси ліпогенезу в лептиночутливих клітинах зменшуються, а у лептинонечутливих — навпаки, зростають, що є одним із механізмів розвитку стеатозу печінки [11]. Багато авторів вказують, що лептин гальмує зумовлене інсуліном фосфорилування IRS-1. Однак у клінічному дослідженні N. Chalasani і співавторів не було встановлено зв'язку між рівнем лептину в крові та індексом гістологічної активності запалення в печінці, активністю амінотрансфераз у сироватці крові, рівнем інсуліну натще та ступенем ІР [31]. R.H. Unger і співавтори вивчили роль лептину та адипонектину у процесах запобігання ліпотоксичності і зробили припущення щодо ролі гіперлептинемії у захисті нежирових тканин від розвитку стеатозу, що забезпечується шляхом запобігання встановленим механізмам ліпогенезу і підсилення β -окиснення ВЖК [48]. Лептинодефіцитні стани, зокрема ліподистрофічний синдром, супроводжуються масивним органным нагромадженням ліпідів завдяки збільшенню інтенсивності ліпогенезу і зменшенню інтенсивності β -окиснення ВЖК [30]. На думку інших вчених, патогенез гіперліпідемії при ожирінні, синдромі ІР та ЦД 2 типу пов'язаний не з дефіцитом лептину, а із ЛР. Зниження концентрації лептину в крові після хірургічного лікування ожиріння виникає незалежно від кількісного зменшення маси жирової тканини, однак корелює зі зниженням плазматичних рівнів інсуліну, вказуючи на те, що ІР тісно пов'язана із ЛР. Хоча ЛР сприяє збільшенню ліпідної інфільтрації тканин та реалізації ліпотоксичності, наслідком може бути підвищення тропності ВЖК до тканин. Підвищений плазматичний вміст ВЖК також призводить до відносного гальмування синтезу і експресії лептину адипоцитами, сприяючи зниженню ефектів лептину за умов ІР [46, 49].

Нещодавно виявлений гормон адипоцитів адипонектин зумовлює стан ІР, пов'язаний як з ліпоатро-

фією, так і з ожирінням [48]. Знижена експресія адипонектину корелює з показниками ІР у хворих на ЦД 2 типу. Адипонектин нормалізує вміст ТГ у м'язах та печінковій тканині хворих на ожиріння тварин, збільшуючи інтенсивність β -окиснення ВЖК і енергетичного забезпечення м'язів [80]. Відкриття резистину дало змогу встановити взаємозв'язок між ожирінням та ІР. Резистин — білок, синтезований адипоцитами, протидіє ефектам інсуліну щодо гомеостазу глюкози (resistance to insulin) [48]. I. Steppan і співавтори вказують на збільшення вмісту резистину в плазмі крові хворих на ожиріння і збільшення ефектів інсуліну після імунної нейтралізації резистину [49]. Водночас інші дослідники встановили зниження вмісту резистину у осіб з ожирінням і дуже низьку або відсутню експресію резистину в жировій тканині [14]. Крім того, вміст резистину в жировій тканині не корелює з ІМТ та індексами чутливості до інсуліну. Проте низка повідомлень засвідчує на підвищений рівень резистину в сироватці крові у хворих на ЦД та ожиріння [39]. Тобто роль резистину в патогенезі ІР остаточно не встановлена.

Крім згаданих вище ліпоцитокінів, жирова тканина секретує низку інших біоактивних сполук, зокрема адипсин, деякі компоненти комплементу, металопротеїнази, PAI-1, судинну молекулу клітинної адгезії-1 (VCAM-1), ангіотензиноген. Вони регулюють енергетичний обмін, зсідання крові, імунний захист, запальні реакції, функції ендотелію та диференціювання ліпоцитів і теж впливають на тканинну ІР [8]. У окремих дослідженнях впливу тонуусу різних видів вегетативної нервової системи вказують на низьку активність СНС та її медіаторів щодо катаболізму бурої жирової тканини та підвищену активність парасимпатичної НС. Це може відігравати важливу роль у розвитку ожиріння [14]. На противагу цим даним, результати інших досліджень засвідчують збільшення активності СНС та вмісту в крові катехоламінів, андрогенів, прогестерону, ренін-ангіотензинової системи [2], адренкортикотропного гормону, кортизолу, TSH [39]; зниження вмісту адипонектину та греліну в крові хворих на ЦД та з метаболічним синдромом [11, 46].

Згідно з теорією P.C. Day і співавторів, патогенез НАСГ відбувається в два етапи. Спочатку виникає стеатоз печінки, що є наслідком периферичної ІР та збільшення транспорту ВЖК із жирової тканини до печінки із депонуванням ТГ у цитоплазмі гепатоцитів. А вже потім приєднується до стеатозу запальний компонент (власне стеатогепатит) як наслідок оксидативного стресу та підвищеної експресії цитокінів (TNF- α). Це призводить до зростання ступеня ІР, інтенсивності ПОЛ, ОМБ, нуклеїнових кислот та дисфункції органел гепатоцитів, сприяючи розвитку запалення, апоптозу, цитолізу, дистрофії та ФП [33]. Стеатоз печінки у хворих на ЦД 2 типу супроводжується не лише відкладанням ТГ у гепатоцитах, а й істотними розладами обміну жирів та вуглеводів: зростає вміст ВЖК у плазмі крові, що на тлі периферійної ІР призводить до гіперглікемії і як наслідок — до виходу в кров додаткових порцій інсуліну. Якщо цей компенсаторний механізм первинно є недостатнім або вторинно декомпенсованим, таке патологічне коло замикається і створює умови для подальшого прогресування як ЦД, так і НАСГ [33]. За всієї різно-

манітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. Найчастіше НАСП є передстадією НАСГ. Тобто надмірне нагромадження ліпідів у гепатоцитах є причиною приєднання вторинного запалення [50]. Водночас запальні зміни, індуковані різними стимулами, можуть спричинити дисфункцію гепатоцитів із розвитком ЖХП. У низці робіт демонструється кореляція між ступенями виразності стеатозу та ФП [50]. Нагромадження жиру в гепатоцитах може бути наслідком підвищення надходження ВЖК у печінку, зниження швидкості β -окиснення ВЖК у мітохондріях печінки, підвищення синтезу ВЖК у мітохондріях гепатоциту, зниження синтезу або секреції ЛПДНГ, дефіциту надходження в організм карнітину, холіну, есенціальних жирних кислот, глутаміну, S-аденозилметіоніну, які запобігають розвитку ЖХП; впливу значної кількості ендотоксинів бактерій, токсичних метаболітів, амінокислот і жовчних кислот, посилення процесів ПОЛ; активації 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А-редуктази, внаслідок чого посилюється біосинтез ХС та ТГ у печінці; гіперглікемії, гіперінсулінемії, ІР тканин; порушення процесів мікроциркуляції в печінці, гіпоксії гепатоцитів, енергетичного голодування; дисбалансу гормонів шлунково-кишкового тракту [33, 38].

Важливу роль у виникненні НАСГ відіграє спадкова схильність [34]. До розвитку НАСГ можуть призвести мутації деяких генів: зокрема тих, що кодують ступінь та структуру ожиріння (11β -гідроксистероїд-дегідрогеназа тип I); генів, що кодують чутливість тканин до інсуліну (PPAR- γ), депонування жирів у печінці (аполіпропротеїн Е, мікосомальний протеїн передачі ТГ) [30]; окиснення жирних кислот (цитохром P450, PPAR- α , ацил-КоА-оксидаза), «цитокінових» генів (IL-4, IL-10, TGF- β_1 , інтерферон- γ (IFN γ), TNF- α); генів, що регулюють інтенсивність оксидативного стресу (HFE, TNF- α); генів, що кодують білки, які забезпечують протіоксидантний захист — СОД-розщеплювальний білок-2 [13, 34]. Генетична мінливість відповіді на дію гормонів жирової тканини та факторів росту теж впливає на ризик розвитку ІР або ЦД 2 типу [34]. Поліморфізм локуса Pro12Ala гена PPAR- γ_2 пов'язують зі збільшеною чутливістю до інсуліну в людей. Водночас у мишей цілеспрямована делеція PPAR- γ_2 зумовлює ліподистрофію та ІР. У жировій тканині підвищена експресія 11β -гідроксистероїд-дегідрогенази типу 1, яка посилює вплив глюкокортикоїдів шляхом перетворення кортизону на біологічно активний кортизол, індукує ожиріння, дисліпідемію, ІР та ЛР [30]. Генетична схильність до розвитку НАСГ пов'язана з нагромадженням потенційно токсичних ВЖК у цитоплазмі клітин. Природжені дефекти β -окиснення ВЖК можуть бути зумовлені порушенням захоплення карнітину гепатоцитом, процесів транспорту ВЖК у мітохондрії, дисфункцією будь-якої ланки мультиферментного комплексу β -окиснення [36]. Зміни структури мітохондріальної ДНК супроводжуються пригніченням системи окисного фосфорилування та відновлення потрібних для β -окиснення НАДН і НАДН $_2$. Спадкове порушення синтезу сечовини сприяє нагромадженню в печінці амоніаку, який гальмує β -окиснення ВЖК [18]. Цілком імовірно, що надлишкове надходження ВЖК у системний кровообіг завдяки ІР

[10] зумовлює стеатоз печінки. Водночас значне нагромадження ТГ у печінковій тканині може сприяти зниженню чутливості рецепторів гепатоцитів до дії інсуліну і призвести до печінкової ІР [38]. Отже, питання, НАЖХП є наслідком печінкової ІР чи стеатоз печінки спричинює печінкову ІР, залишається відкритим.

Незалежно від етіологічних факторів стеатозу в основі розвитку запально-некротичних змін у печінці лежать універсальні механізми. Будучи сполуками високої реакційної здатності, ВЖК є субстратом ПОЛ [25]. Посилення процесів ПОЛ супроводжується набуханням мітохондрій, підвищенням проникності мембран лізосом, порушенням цілісності клітинних мембран [27]. Продукти ПОЛ стимулюють колагенотворення в печінці та нирках [17], а також зумовлюють утворення тілець Меллорі (відкладання перехресно зв'язаних мономерів цитокератину) у гепатоцитах [21]. Нагромадження ендотоксинів, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, СМП при порушеннях вуглеводного та ліпідного обміну сприяють індукції цитохрому P450 (Cyp2E1) у печінці [31]. Збільшення споживання кисню гепатоцитами супроводжується утворенням АФК і посиленням процесів ПОЛ [27]. У разі НАСГ підвищується активність цитохрому P450 у печінці, який здатен генерувати АФК у процесі детоксикації ВЖК, альдегідів, кетонів, N-нітрозамінів [42]. Ініціація некротичних процесів є наслідком гіперпродукції АФК у мітохондріях [25]. Важливу роль у приєднанні запального компоненту відіграють процеси ПОЛ структурних ліпідів мембран, які безпосередньо, а також унаслідок дії токсичних проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ індукують процеси апоптозу й цитолізу гепатоцитів [36]. Доказом цього є вірогідне збільшення експресії на лімфоцитах маркера апоптозу Fas Apo-1 (CD95) на тлі істотного посилення процесів ПОЛ [1]. Цьому сприяє гіперпродукція прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β_1) у відповідь на ендотоксинемію [5]. Надходження лізосомальних гідролаз та інших компонентів гепатоциту в міжклітинний простір та системний кровообіг є сигналом до індукції каскаду реакцій у відповідь на пошкодження. Подальший сценарій подій передбачає активізацію експресії значної кількості молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1, ICAM-2), поліморфноклітинну інфільтрацію печінки, розлади мікроциркуляції у печінковій тканині [19, 26]. Інтенсивність та механізми розвитку апоптозу гепатоцитів за умов НАЖХП та ІР на сьогодні залишаються не вивченими. Водночас дослідження механізмів індукції та гальмування апоптозу за умов периферійної тканинної ІР відкриває можливість для пошуку адекватних методів регулювання та корекції цих процесів у згаданого контингенту хворих.

Таким чином, питанню дослідження розладів вуглеводного обміну із наявністю інсулінорезистентності тканин та низки метаболічних розладів, що їх супроводжують, у хворих на алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки присвячена увага багатьох дослідників.

Перспективами подальшого вивчення проблеми стануть комплексні дослідження параметрів інсулінорезистентності тканин у взаємозв'язку зі ступенем стеатозу печінки, гіпер- та дисліпідемії, виявами основних клінічних синдромів НАЖХП, інтенсивністю

процесів ліпопероксидації, едотоксикозу, виразністю реологічних, гемокоагуляційних та мікроциркуляторних розладів; дослідження маркерів синдрому IP та наявність їх ймовірного взаємозв'язку з показниками

обміну сполучної тканини, інтенсивністю апоптозу та проліферації гепатоцитів, розробка способів адекватної корекції розладів у пацієнтів із НАЖХП, у тому числі похідними амінокислот та тіазолідиндіонами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдурахманов Д.Т., Коган Е.А., Демура С.М. и др. Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— Т. 15, № 2.— С. 42—46.
2. Альтшулер Б.Ю., Ройтман А.П., Долгов В.В., Соколов А.В. Влияние липопротеинов сыворотки крови на активность ангиотензинпревращающего фермента // Клини. лабор. диагност.— 2004.— № 11.— С. 22—35.
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Комплексная оценка метаболических показателей у больных с ожирением на фоне лечения ксеникалом // Тер. арх.— 2004.— Т. 76, № 1.— С. 49—51.
4. Астахин А.В., Афанасьев С.С., Воробьев А.А. и др. Роль цитокинов и интерферона- α в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени // Вестн. Рос. АМН.— 2004.— № 4.— С. 19—23.
5. Бродяк І.В., Барська М.Л., Сибірна Н.О. Апоптоз імункомпетентних клітин крові при цукровому діабеті 1 типу // Лабор. діагност.— 2005.— № 2 (32).— С. 22—25.
6. Вульф Н., Вотерспун А., Янг М. Основы патологии: Пер. с англ.— Эдинбург, Лондон, Нью-Йорк, Филадельфия, Сент-Луис, Сидней, Торонто, 2002.— 720 с.
7. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Попович Ю.Ю. Цитокіни. Лекція 1. Біологічні функції цитокінів // Нове в гематол. та трансфузіол.— 2004.— Вип. 1.— С. 9—23.
8. Глоба Є.В. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинники розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу // Ендокринологія.— 2004.— Т. 9, № 1.— С. 78—88.
9. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени // Клинические перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2004.— № 5.— С. 11—16.
10. Кондрацька І.М., Маньковський Б.М., Наумчук Н.С. Стан чутливості до інсуліну у хворих з порушенням вуглеводним обміном і артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії // Ендокринологія.— 2005.— Т. 10, № 1.— С. 22—27.
11. Кутаєва Е.С., Тронько Н.Д., Гульчій Н.В., Коваленко А.Е. Лептин: походження, регуляція продукції, зв'язок з імунною системою, гемопоетичною та кістковою тканинами // Ендокринологія.— 2005.— Т. 10, № 1.— С. 118—125.
12. Лапчинська І.І., Стефанюк М.Ф. Жирова тканина, як ендокринний орган: роль в патогенезі ішемічної хвороби серця та інсуліннезалежного цукрового діабету // Лікарська справа. Врачеб. дело.— 2002.— № 8.— С. 37—39.
13. Маев І.В., Говорун В.М. Достижения молекулярной генетики в области гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— Т. 14, № 3.— С. 13—17.
14. Малижєв В.О., Анастасій Л.В., Ларін О.С. та ін. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу // Кліні. ендокринолог. та ендокрин. хірургія.— 2005.— № 1 (10).— С. 3—25.
15. Маньковський Б.М. Постпрандіальна гіперглікемія: патогенетичне значення та нові можливості медикаментозної корекції // Клініч. ендокринолог. та ендокрин. хірургія.— 2003.— № 2.— С. 25—30.
16. Парфенов А.И. Грелин и пептид YY — регуляторы аппетита и количества потребляемой пищи. Перспективы лечения кахексии и ожирения // Тер. арх.— 2005.— Т. 77, № 2.— С. 92—94.
17. Подгребельный А.Н., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнения // Пробл. эндокринолог.— 2005.— Т. 51, № 2.— С. 14—22.
18. Савылов П.Н. Состояние амиакобевзвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите // Патол. физиол. и экспер. тер.— 2004.— № 1.— С. 24—27.
19. Савалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Жуков Н.А. и др. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Гепатология.— 2005.— № 1.— С. 4—7.
20. Соколов Е.И., Горбачева О.И., Щукина Г.И. и др. Липопротеиды сыворотки крови при различных типах ожирения в условиях жировой нагрузки // Клини. мед.— 2004.— Т. 82, № 4.— С. 25—29.
21. Талаева Т.В., Малиновская И.Э., Третьак И.В. и др. Сочетанное развитие проатерогенных нарушений обмена липидов, липопротеинов и углеводов, обусловленное системным воспалением и оксидантным стрессом // Укр. кардіол. журн.— 2003.— № 6.— С. 98—107.
22. Томова А.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Роль фактора некроза опухоли- α во взаимодействии макро- и микроорганизма // Вестн. Рос. АМН.— 2005.— № 1.— С. 24—29.
23. Тронько М.Д., Луцицкий Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: Навчальний посібник.— Київ-Чернівці: Поліграфіст, 2005.— 185 с.
24. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени // Укр. тер. журн.— 2005.— № 1.— С. 100—106.
25. Хуцишвили М.Б., Рапопорт С.И. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения (часть 1) // Клини. мед.— 2002.— Т. 80, № 10.— С. 10—16.
26. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др. Цитокины и цитокинотерапия при заболеваниях органов пищеварения // Тер. арх.— 2004.— Т. 76, № 4.— С. 69—72.
27. Шаповал Г.С., Громова В.Ф. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода // Укр. біохім. журн.— 2003.— Т. 75, № 2.— С. 5—13.
28. Amarapurkar D.N., Patel N.D. Prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic and non-cirrhotic patients with non-alcoholic steatohepatitis // Trop. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 25, N 3.— P. 125—129.
29. Angulo P., Alba L.M., Petrovic L.M. et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease // J. Hepatol.— 2004.— Vol. 41, N 6.— P. 943—949.
30. Bugianesi E., Zannoni C., Vanni E. et al. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? // Dig. Liver Dis.— 2004.— Vol. 36, N 3.— P. 165—173.
31. Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S. et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology.— 2003.— Vol. 37, N 3.— P. 544—550.
32. Carvalho-Filho M.A., Ueno M., Hirabara S.M. et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/AKT: A novel mechanism of insulin resistance // Diabetes.— 2005.— Vol. 54, N 4.— P. 959—967.
33. Day C.P., da Silva N.F., Harte A.L. et al. Chronic endotoxemia in NAFLD: a potential role in the development of insulin resistance/diabetes and in liver disease progression? // J. Hepatol.— 2005.— Vol. 42, suppl. N 2.— P. 25.
34. Donaldson P.T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis // Gut.— 2004.— Vol. 53, N 4.— P. 599—608.
35. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity // Diabetes.— 2004.— Vol. 53, suppl. N 1.— P. S43—S50.
36. Hukshorn C.J., Lindeman J.H.N., Toet K.H. et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2004.— Vol. 89, N 4.— P. 1773—1778.

37. Haluzik M., Yakar S., Gavrilova O. et al. Insulin resistance in the liver-specific IGF-1 gene-deleted mouse is abrogated by deletion of the acid-labile subunit of the IGF-binding protein-3 complex. Relative roles of growth hormone and IGF-1 in insulin resistance // *Diabetes*.— 2003.— Vol. 52, N 10.— P. 2483—2489.

38. Kelley D.E., McKolanis T.M., Hegazi R.A. et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2003.— Vol. 285, N 4.— P. E906—E916.

39. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89, N 2.— P. 447—452.

40. Ranganathan S., Kern P.A., Li C. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 280, N 5.— P. E745—E751.

41. Romics L. Jr., Kodys K., Dolganiuc A. et al. Diverse regulation of NF-kappaB and peroxisome proliferator-activated receptors in murine nonalcoholic fatty liver // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 40, N 2.— P. 376—385.

42. Rockey D.C., Shah V. Nitric oxide biology and the liver: report of an AASLD research workshop // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 39, N 1.— P. 250—257.

43. Sanderson S.O., Smyrk T.C. The use of phospholipase C and insulin receptor immunostains to differentiate nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis in liver biopsy specimens // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2005.— Vol. 123, N 4.— P. 503—509.

44. Seppala-Lindroos A., Vehkavaara S., Hakkinen A.M. et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 87, N 7.— P. 3023—3028.

45. Staels B., Fruchart J.-C. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists // *Diabetes*.— 2005.— Vol. 54, N 8.— P. 2460—2470.

46. Tong J., Fujimoto W.Y., Kahn S.E. et al. Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at 5- and 10-year follow-ups in nondiabetic Japanese Americans // *Diabetes*.— 2005.— Vol. 54, N 4.— P. 985—990.

47. Towne J.E., Garka K.E., Renshaw B.R. et al. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279, N 14.— P. 13677—13688.

48. Unger R.H. The physiology of cellular liporegulation // *Annu. Rev. Physiol.*— 2003.— Vol. 65.— P. 333—347.

49. Valtuena S., Numeroso F., Ardigo D. et al. Relationship between leptin, insulin, body composition and liver steatosis in non-diabetic moderate drinkers with normal transaminase levels // *Eur. J. Endocrinol.*— 2005.— Vol. 153, N 2.— P. 283—290.

50. Younossi Z.M., Baranova A., Ziegler K. et al. A genomic and proteomic study of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 42, N 3.— P. 665—674.

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Часть II

О.С. Хухлина

В обзоре приведены современные представления о роли инсулинорезистентности в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Проанализированы данные о значении нарушений регуляции углеводного, липидного, энергетического обмена, интенсификации свободнорадикального окисления липидов вследствие цитокинового, гормонального дисбаланса (инсулина, контринсулярных гормонов, адипоцитокинов); нарушения экспрессии ядерных факторов транскрипции генов в формировании неалкогольной жировой болезни печени.

THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN PATHOGENESIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Part II

O.S. Khukhlina

The review demonstrates the modern views on the role of insulin resistance in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. The analysis has been made for the data on the significance of disorders of carbohydrate, lipid and energetic metabolism, intensification of free-radical lipid oxidation resulting from cytokine, hormonal imbalance (insulin, contrinsulin hormones, adipocytokines); violations of expression of the nuclear factors genes transcription in the forming of nonalcoholic fatty liver disease.