



О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
АМН Украины», Харьков

Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни

Ключевые слова

Фиброз печени, stellate клетки, адипокины, адипонектин, лептин, неалкогольная жировая болезнь печени.

Фиброз печени характеризуется избыточным накоплением компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭКМ). Собственно фиброгенез характеризуется количественными и качественными изменениями в составе ЭКМ. Развитие фиброза печени — активный биосинтетический процесс, отличительной чертой которого является стимуляция продукции матрикса портальными или перибилиарными фибробластами и, особенно, миофибробластами (МФВ), изначально располагающимися в субэндотелиальном пространстве Диссе [11].

Звездчатым клеткам печени (ЗКП) принадлежит ведущая роль в процессах фиброгенеза в печеночной ткани. Некроз либо апоптоз гепатоцитов вызывает активацию ЗКП, их трансформацию в миофибробласты, повышенную экспрессию и выработку ими ЭКМ и его отложение (фиброз).

Активация и трансформирование звездчатых клеток является результатом выраженного взаимодействия резидентных клеток печени с нерезидентными, что осуществляется посредством медиаторов. Среди пептидных медиаторов основным профиброгенным цитокином является TGF- β . Кроме того, в процесс фиброгенеза также вовлечены PDGF-B, PDGF-D, ET-1, несколько факторов роста фибробластов (FGFs), фактор некроза опухоли α (TNF- α), адипоцитокнины (лептин, адипонектин) и другие [21].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ожирение и инсулинорезистентность тесно коррелируют с более тяжелой прогрессией фиб-

роза печени при таких заболеваниях печени, как вирусный С гепатит, алкогольная болезнь печени [21]. Кроме того, накопление висцеральной жировой ткани и сахарный диабет 2 типа, как часть метаболического синдрома, признаны самыми существенными факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и особенно — неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [2]. Стеатоз печени является не только одной из стадий НАЖБП, но и проявлением многих других заболеваний печени. На основании этих наблюдений и ввиду увеличивающегося количества случаев НАЖБП в развитых странах большое внимание в последние годы стали уделять возможной роли адипокинов в печеночном фиброгенезе.

Результаты исследований позволили пролить свет на клеточные и молекулярные механизмы, объединяющие ожирение, инсулинорезистентность и процессы фиброгенеза, благодаря идентификации различных адипокинов, которые являются модуляторами как печеночной недостаточности, так и репарации паренхимы печени.

Лептин

Лептин — продукт экспрессии гена ожирения (*ob*), один из первых идентифицированных и наиболее изученных адипокинов. Он представляет собой циркулирующий белок с молекулярной массой 16 кДа, секретируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани [4]. Кроме того, лептин может вырабатываться другими тканями, в частности, плацентой, скелетными мышца-

ми и сосудистыми клетками. В ходе альтернативного сплайсинга образуются различные изоформы рецепторов лептина (ObRs), которые принадлежат к I классу суперсемейства цитокиновых рецепторов и подразделяются на короткую, длинную и растворимую формы. Все варианты рецепторов лептина имеют идентичный внеклеточный лигандсвязывающий домен, тогда как внутриклеточная часть может быть представлена коротким доменом (у ObRa, ObRc, ObRf изоформ), не способным к трансдукции гормонального сигнала, либо длинным доменом (только у ObRb изоформы), способным к передаче гормонального сигнала. У ObRe изоформы так называемого растворимого рецептора лептина нет трансмембранной части. Связывание лептина с длинным цитоплазматическим доменом ObRb приводит к активации Jak (киназы Януса) и белков-активаторов транскрипции STAT (signal transducers and activators of transcription).

Впервые лептин был определен как гормон, препятствующий ожирению, в связи с его способностью регулировать прием пищи через гипоталамус. Уровень лептина в крови коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). У лиц с ожирением уровень циркулирующего лептина повышен по сравнению с таковым у худых людей, но в то же время у них наблюдается резистентность к лептину, вероятно, на пострецепторном уровне [32]. Кроме того, лептин вовлечен в различные биологические процессы, включая размножение, ангиогенез, гемопоэз, иммунный ответ, предупреждение липотоксичности, что продемонстрировано многочисленными исследованиями на экспериментальных животных [22].

Лептин играет важную роль в процессе фиброгенеза в печени. Несколькими исследованиями последних лет показано профиброгенное действие этого адипокина на печень. Дефицит лептина либо лептиновых рецепторов у лабораторных животных сопровождался значительным уменьшением фиброза в условиях экспериментального НАСГ, интоксикации тиацетамидом, длительного воздействия четыреххлористого углерода и других моделей поражения печени [51]. С другой стороны, введение лептина животным с острым либо хроническим повреждением печени сопровождалось существенным усилением выработки проколлагена I типа и профиброгенного цитокина трансформирующего фактора роста-1 (TGF-1) [27].

Согласно многочисленным исследованиям, посвященным изучению клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе профиброгенных эффектов лептина, этот адипокин оказывает биологическое воздействие на различные

группы клеток, таких как клетки купфера, синусоидальные эндотелиоциты и миофибробластоподобные клетки. Он усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов Купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [46]. Кроме того, лептин оказывает прямое воздействие на stellate клетки печени (HSC), которые экспрессируют функционально активные лептиновые рецепторы. Выработка ObRb значительно увеличивается при трансдифференциации покоящейся HSC в миофибробластоподобную [1]. Под воздействием лептина HSC вырабатывают повышенное количество проколлагена I типа и потенцируют эффекты TGF- β 1. Более того, лептин стимулирует секрецию TIMP-1, тем самым способствуя уменьшению распада фибротического ЭЦМ, что характерно для фиброгенного процесса [17].

Наряду с прямым действием на ЭКМ лептин может влиять практически на все свойства активированных HSC. В частности, он может становиться митогеном и фактором выживания для клеток печени путем активации ERK и PI3K/Akt сигнальных путей. Помимо этого, лептин способен усиливать воспалительный ответ в пораженной ткани печени, поскольку под его воздействием происходит NF- κ B-ассоциированное усиление выработки звездчатыми клетками печени белка моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1) — хемокина, отвечающего за привлечение моноцитов и активированных T-лимфоцитов [1]. MCP-1 также стимулирует миграцию HSC к местам поражения с помощью аутокринных механизмов, еще более усиливая фиброгенный процесс [12].

Недавно была установлена роль лептина в процессе ангиогенеза в печени. Активация лептиновых рецепторов в звездчатых клетках приводит к усиленной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [1], мощного стимулятора образования новых сосудов в ткани. Неоваскуляризация печеночной ткани является еще одним механизмом профиброгенного действия лептина и существенно влияет на прогрессирование поражения печени при различных хронических заболеваниях. С другой стороны, доказанная взаимосвязь между ангиогенезом и онкогенезом позволяет предположить возможное участие лептина в развитии рака печени. По последним данным, лептин вызывает прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), поскольку под его влиянием происходит усиление пролиферации, миграции и инвазивной способности ГЦК-клеточных линий (HepG2 и Huh7 колоний) [1].

Еще до открытия профиброгенного действия лептина McCullogh и соавторы продемонстрировали повышение уровня лептина в сыворотке крови пациентов с алкогольной болезнью печени по сравнению с уровнем этого адипокина у здоровых лиц независимо от ИМТ [26]. Другими исследованиями было показано повышение уровня циркулирующего лептина при циррозе печени [33], что подтверждало гипотезу о влиянии лептина на прогрессирование повреждения печеночной ткани. Установление тесной взаимосвязи между ожирением, метаболическими нарушениями и НАЖБП побудило многих исследователей начать изучение роли лептина в развитии этих состояний, особенно НАСГ. Однако данные оказались довольно противоречивыми. Одни исследования показали прямую корреляцию уровня лептина с выраженностью поражения печени и/или фиброза, в то время как другими исследованиями такой взаимосвязи не выявлено. По данным Ugun и соавторов, у больных НАСГ повышается концентрация лептина в плазме независимо от ИМТ, причем более высокий уровень адипокина отмечен у пациентов со стеатогепатитом 2–3-й стадии [46]. В этом же исследовании авторы проанализировали содержание лептина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и установили, что оно не зависело от этого заболевания. Взаимосвязь лептина с НАЖБП была подтверждена последующим исследованием, которое показало, что как у мужчин, так и у женщин с НАСГ наблюдается гиперлептинемия. Но в то же время уровень лептина прямо коррелировал лишь со степенью стеатоза печени, но не являлся независимым предиктором ни воспалительного процесса, ни выраженности фиброза [39]. В противовес этим данным исследования Chalasani и соавторов не показали существенных различий в содержании лептина и уровне экспрессии мРНК лептиновых рецепторов у пациентов с НАСГ по сравнению с больными стеатозом [12].

Похожие результаты получены в другом исследовании с вовлечением 88 больных НАЖБП и соответствующей группы контроля [2], которое показало, что концентрация лептина коррелирует со степенью фиброза только в случае одномерного анализа, но эта корреляция нарушается при учете таких переменных, как возраст, пол, ИМТ. Исследования по изучению содержания лептина у больных вирусным гепатитом С также привели к противоречивым выводам [16].

Тем не менее, несмотря на неоднозначные результаты, влияние лептина на развитие НАЖБП весьма вероятно. Уровни адипокина в плазме крови не могут точно отразить ни внутрипече-

ночное содержание лептина, ни экспрессию лептиновых рецепторов в печени. Таким образом, последующие исследования, посвященные более глубокому изучению системного и внутрипеченочного лептина, а также оценке экспрессии рецепторов лептина, позволят выяснить роль лептина в процессах развития хронических заболеваний печени.

Адипонектин

Адипонектин — адипокин, уровень которого в плазме крови человека наиболее высок. Он состоит из N-терминального и коллагеноподобного участков и C-терминального глобулярного домена.

Сразу после синтеза адипонектин образует тримеры, которые олигомеризируются до гексамеров или высокомолекулярных мультимеров. Тримеры и олигомеры наряду с изолированными C-терминальными глобулярными доменами присутствуют в кровеносном русле человека. Идентифицированы два рецептора адипонектина — AdipoR1 и AdipoR2, отличающиеся степенью аффинности к полномерной молекуле либо глобулярному домену. Полномерная молекула адипонектина имеет низкую степень сродства к AdipoR1 и среднюю — к AdipoR2, в то время как глобулярный домен имеет высокую аффинность к Adipo1 и среднюю — к Adipo2. Adipo1 экспрессируются в большом количестве в скелетных мышцах, Adipo2 — преимущественно в печени [55]. Адипонектин секретируется в основном адипоцитами, однако в отличие от большинства вырабатываемых жировой тканью веществ его содержание в организме при ожирении уменьшается. Помимо этого, снижение уровня адипонектина наблюдается при различных состояниях, связанных с инсулинорезистентностью, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз и метаболический синдром. Более того, при ожирении и сахарном диабете 2 типа снижается также экспрессия рецепторов адипокина [34]. Установлено, что уровень адипонектина прямо коррелирует с инсулиночувствительностью и влияет на сенсibilизацию к инсулину различных тканей. Механизмы подобного действия адипонектина не до конца изучены, однако известно, что процесс протекает с вовлечением рецептора активатора пролиферации пероксисом α (PPAR- α) и АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), что приводит к усилению окисления жирных кислот в мышцах и печени и снижению содержания триглицеридов в ткани. Последнее, в свою очередь, способствует улучшению инсулинопередачи. В исследовании, проведенном на нокаут-мышцах, было продемонстрировано, что «отключение» одновременно и AdipoR1,

и AdipoR2 приводит к существенно более серьезному нарушению толерантности к глюкозе и более тяжелой степени инсулинорезистентности, чем «отключение» только одного типа рецепторов, что доказывает важное значение адипонектиновых рецепторов в регуляции инсулиночувствительности *in vivo*, по крайней мере, у грызунов [55]. В ходе исследования также были установлены функциональные различия между ролью AdipoR1 и AdipoR2 в цепях адипонектин-зависимой передачи сигнала. AdipoR1 более тесно связан с активацией AMPK, в то время как AdipoR2 вовлечен в процессы активации PPAR- α и ингибирования воспаления и перекисного окисления. Наряду с метаболическими эффектами адипонектин также угнетает воспалительные процессы. В частности, в клетках эндотелия он ингибирует активацию NF- κ B и высвобождение TNF- α , подавляет функцию макрофагов и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов в лейкоцитах [54]. При воспалительном процессе секреция адипонектина снижается [39]. Таким образом, при избытке висцеральной жировой ткани снижается выработка адипонектина по механизму воспаления и усиленно высвобождаются свободные жирные кислоты в портальный кровоток, что влечет за собой накопление триглицеридов в печени и инсулинорезистентность [20]. Несколько исследований по изучению роли адипонектина в процессе регенерации ткани печени (независимо от его влияния на углеводный обмен) продемонстрировали гепатопротекторный и антифибротический эффекты данного адипокина. Было отмечено снижение уровня плазменного адипонектина в условиях экспериментального алкогольного стеатогепатита, что связывают с его участием в процессе алкогольиндуцированного поражения печени. При этом последующее введение адипонектина мышам с поражениями печени, вызванными ожирением и алкоголем, сопровождалось угнетением синтеза свободных жирных кислот, усилением их окисления, что приводило к уменьшению стеатоза и улучшению показателей аминотрансфераз. Протекторная роль адипонектина в этом исследовании частично объяснялась его антагонизмом к TNF- α , поскольку лечение данным адипокином сопровождалось ингибированием экспрессии мРНК TNF- α и снижением уровня TNF- α в сыворотке [37]. Прямой антифибротический эффект адипонектина был показан у лабораторных животных с поражением печени вследствие хронической интоксикации четыреххлористым углеродом. В данном эксперименте фиброз печени развивался более интенсивно у линии мышей с «отключенным» геном адипонек-

тина, чем у мышей немутантного типа. При этом вызванная аденовирусом гиперпродукция адипонектина у грызунов немутантного типа приводила к менее выраженному повреждению печени. Кроме того, последние данные свидетельствуют о протекторной роли адипонектина при переходе НАСГ в цирроз и процессе онкогенеза [30].

Одним из центральных механизмов влияния адипонектина на процессы заживления в печени является преобразование HSC в активную форму, экспрессирующую оба адипонектиновых рецептора [15]. Он подавляет стимулированную тромбоцитарным фактором роста (PDGF-bb) пролиферацию и миграцию HSC у мышей. Кроме того, адипонектин ослабляет TGF- β 1-индуцированную экспрессию фиброгенных генов, таких как фактор роста соединительной ткани (CTGF), путем угнетения ядерной транслокации Smad2. Существует теория о наличии баланса в HSC между профиброгенными эффектами лептина и протекторными свойствами адипонектина [15]. Секреция адипонектина в полной мере наблюдается в покоящейся звездчатой клетке и существенно снижена в активированной HSC. Выработка лептина, наоборот, происходит в модифицированной клетке печени и не характерна для HSC в состоянии покоя. Таким образом, при трансдифференциации клетки в миофибробластоподобную происходит реципрокное перераспределение содержания этих двух адипокинов, оказывающее дополнительный профиброгенный эффект [15].

Одним из эффекторов адипокиновых рецепторов является фермент AMPK, регулирующий клеточный метаболизм [34]. AMPK активируется путем фосфорилирования LKB1-киназы в ответ на повышение соотношения АМФ/АТФ внутри клетки. Активированная AMPK запускает катаболические и подавляет анаболические процессы, регулируя таким образом клеточный энергетический гомеостаз. Активация AMPK может происходить не только в ответ на снижение уровня внутриклеточной энергии, но и при приеме противодиабетических препаратов, в частности метформина и тиазолидиндионов, а также при воздействии адипонектина. Согласно последним данным, AMPK является тем фактором, с помощью которого адипонектин изменяет биологические свойства HSC. Под его воздействием способность stellатных клеток к PDGF-индуцированному клеточному росту, подвижности и цитокинобусловленной секреции хемокинов значительно уменьшается. Установлено, что глобулярный адипонектин довольно эффективно активирует AMPK в клетках печени и что его действие сравнимо с действием

фармакологических АМПК-активаторов. Интересно, что исключение АМПК путем сайленсинга (устранения) гена приводит к усилению PDGF-опосредованного митоза, что подтверждает ингибирующее влияние АМПК на активированные стеллатные клетки [33, 34].

Способность адипонектина уменьшать повреждение печеночной ткани у лабораторных животных и трансформировать в исходное состояние активированные HSC привлекает внимание исследователей к изучению роли этого адипокина в процессах повреждения печени и развитии фиброза у человека, особенно при НАСГ. Отмечено, что у пациентов с НАСГ уровень адипонектина в плазме ниже, чем у группы контроля и у лиц с простым стеатозом, независимо от инсулинорезистентности и ИМТ [23]. Кроме того, по сравнению с больными стеатозом печени у пациентов с НАСГ внутрипеченочная выработка адипонектина и рецептора AdipoR2 также снижена [31]. Возможно, гипoadипонектинемия также вовлечена в процесс развития дисфункции β -клеток поджелудочной железы, наблюдаемой при НАСГ.

В отличие от НАЖБП данные о взаимосвязи между адипонектином и поражением печени, вызванным вирусом гепата С, довольно противоречивы. В некоторых сообщениях приведены результаты, свидетельствующие об обратной корреляции между уровнем адипонектина и выраженностью стеатоза, ассоциированного вирусом гепатита С [3, 16, 44]. Имеются сведения о значительном повышении содержания адипонектина у больных после курса противовирусной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином [38]. Однако эти данные подтверждены не во всех исследованиях [13]. В противовес утверждению о гепатопротекторном эффекте адипокина имеются сообщения о том, что уровень циркулирующего адипонектина повышен при циррозе печени как у экспериментальных животных, так и у людей [3, 42, 52]. Согласно одному из исследований, пациенты с первичным билиарным циррозом печени и холестазаем демонстрируют наиболее высокие уровни адипонектина, что позволяет предположить вовлечение билиарной секреции в процесс клиренса адипокина [53]. Повышение концентрации адипонектина у пациентов с циррозом печени можно также расценивать как противовоспалительный ответ при хронических заболеваниях печени.

Резистин

Резистин — полипептидный гормон с молекулярной массой 12,5 кДа, принадлежащий к семейству малых, богатых цистеином, секретор-

ных белков FIZZ (found in inflammatory zone — обнаруженные в зоне воспаления) или RELMs (resistin-like molecules — резистиноподобные молекулы). Он был открыт тремя независимыми друг от друга исследовательскими группами, которые разными путями установили, что резистин является местом приложения противодиабетических препаратов тиазолидиндионов, продуктом секреции жировой ткани и гомологом провоспалительных белков. У грызунов резистин активно вырабатывается жировой тканью, и его содержание повышено при алиментарном либо генетически обусловленном ожирении [41]. Кроме того, резистин является антагонистом инсулина, поэтому снижение его концентрации влечет за собой снижение уровня глюкозы в крови и улучшение инсулиночувствительности у инсулинрезистентных мышей. С другой стороны, введение здоровым грызунам резистина приводит к нарушению толерантности к углеводам и инсулинорезистентности [41]. На основании этих данных резистин рассматривают как связующее звено между ожирением и резистентностью к инсулину.

Несмотря на многообещающие результаты, полученные в ходе исследований на лабораторных животных, места синтеза и роль резистина в организме человека мало изучены и, вероятно, отличаются от таковых у грызунов. Способность адипоцитов человеческого организма вырабатывать резистин продемонстрирована лишь в немногих исследованиях. Большинство авторов главными клеточными источниками резистина человека считают клетки костномозгового происхождения и воспаления. Таким образом, у людей резистин, вероятно, больше вовлечен в процессы воспалительного ответа, чем регуляции углеводного гомеостаза. Взаимосвязь между резистином и воспалением у человека отмечена в ряде недавних исследований, в которых было показано усиление выработки адипокина культивированными человеческими моноцитами после воздействия на них провоспалительных цитокинов либо липополисахаридов [10, 28]. Одновременно была зафиксирована прямая корреляция между уровнем резистина в плазме и степенью воспаления. Резистин также коррелирует с маркерами воспаления, в частности с TNF-R2 и IL-6, у пациентов как без сахарного диабета, так и с сахарным диабетом 2 типа и является предиктором атеросклероза коронарных артерий у людей [36]. Резистин повышает содержание молекул воспаления в эндотелиальных клетках и может вызывать артрит при введении его в полость сустава здоровой мыши [47, 50].

Данных о месте резистина в патофизиологических механизмах поражения печени немного. Недавно стало известно, что резистин, как и другие адипокины, вырабатывается в печени человека и что уровень его повышается при серьезном повреждении, например, при алкогольной болезни печени, вирусном гепатите С и НАСГ. Секреция резистина при повреждении печеночной ткани положительно коррелирует с гистологическими маркерами воспаления, такими как инфильтрация CD43⁺-клетками.

Потенциальный вклад резистина в развитие хронических заболеваний печени подтвержден несколькими исследованиями, в которых анализировали содержание резистина в сыворотке крови больных с циррозом печени. Уровень адипокина был более высок в группе пациентов с циррозом по сравнению с практически здоровыми и коррелировал с клинической стадией заболевания [9]. В одном из исследований отмечено повышение уровней резистина плазмы и мРНК этого адипокина в жировой ткани у больных НАЖБП по сравнению с группой контроля, причем концентрация резистина находилась в прямой взаимосвязи с оценкой по шкале НАСГ [45].

Отсюда следует, что резистин может быть связан с резидентными клетками печени не только через кровотоки, но и с помощью паракринных механизмов — путем местной выработки клетками воспаления. У пациентов с ожирением наблюдается гиперпродукция резистина, вероятно, в результате накопления воспаленной висцеральной жировой ткани с последующим разносом адипокина через портальный кровоток. Это предположение подтверждается данными о более интенсивной выработке резистина салниковым и надпочечным подкожным жировым слоем, чем жировой тканью в области бедер и груди [9]. Помимо этого, повышение уровня резистина может наблюдаться у худых пациентов с различными формами хронических заболеваний печени за счет печеночной гиперпродукции. Секреция резистина HSC отмечена только в колонии покоящихся клеток, изолированных от крыс. Активированные формы HSC либо клетки, изолированные от мышей или человека, резистин не вырабатывают [48]. В то же время культивируемые человеческие активные формы HSC реагируют на введение резистина, что указывает на вероятность непосредственного влияния данного адипокина на процессы заживления в печени. Резистин стимулирует провоспалительные эффекты HSC, в частности выработку провоспалительных хемокинов MCP-1 и IL-8, активацию и транспортировку NF-κB [9].

Новые адипокины — висфатин и апелин

Висфатин и апелин — два недавно идентифицированных адипокина, содержание которых значительно повышается при ожирении и/или инсулинорезистентности. Несмотря на то что изучение этих молекул находится на начальной стадии и ничего не известно об их влиянии на регенераторные процессы, предварительные результаты свидетельствуют о возможной взаимосвязи этих адипокинов с различными болезнями, ассоциированными с ожирением, в том числе с хроническими заболеваниями печени.

У человека уровень висфатина в крови коррелирует с ИМТ, но не с массой висцерального жира [8]. При сахарном диабете и метаболическом синдроме концентрация висфатина еще выше [14, 18]. Некоторые авторы предполагают возможность вовлечения висфатина в процесс воспаления на основании того, что его содержание повышено при некоторых воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит или острое поражение легких [43]. Висфатин также стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ синовиальными фибробластами [6].

Апелин — пептид, состоящий из 36 аминокислотных остатков, идентифицированный в 1998 г. как эндогенный лиганд спаренного с G-белком рецептора APJ (рецептора апелина). Апелин и его рецептор секретируются несколькими тканями крыс и человека, включая головной мозг, сердце и легкие. Этот адипокин участвует в формировании сосудов, проявляя проангиогенное действие [29, 40], и в регуляции сердечно-сосудистого тонуса, снижая артериальное давление путем стимуляции NO-опосредованной вазорелаксации.

Недавно стало известно, что апелин также экспрессируется и секретируется жировой тканью мышей и человека [5]. При этом экспрессия и концентрация апелина в крови выше как у лабораторных животных с ожирением, гиперинсулинемией и гипергликемией [7], так и у тучных людей [5, 24] и/или пациентов с сахарным диабетом 2 типа [35]. Вероятно, это связано с постоянным повышением уровней инсулина и TNF-α, что характерно для ожирения и резистентности к инсулину, поскольку известно, что ген экспрессии апелина стимулируется инсулином и TNF-α [5]. Есть также предположения, что апелин участвует в процессе регуляции приема пищи и подобно лептину ингибирует глюкозоопосредованную секрецию инсулина [24].

Некоторые авторы рассматривают систему «апелин-APJ» в качестве основного медиатора оксидативного стресса в различных тканях. Отмечено, что у нокаут-мышей с двумя «отключенными»

генами — геном рецептора APJ и геном аполипопротеина E (APJ(-/-)ApoE(-/-)), находившихся на высокохолестериновой диете, атеросклеротические изменения были значительно меньшими, чем у нокаут-мышей с одним «отключенным» геном (APJ(+/-)ApoE(-/-)), что частично объясняется уменьшением окислительного стресса в сосудистой ткани [25]. В другом исследовании при назначении крысам диеты с высоким содержанием жиров отмечена прямая корреляция между экспрессией апелина в жировой ткани и оксидативным стрессом в печени [19, 49].

Таким образом, полученные данные позволяют в некоторой степени определить роль адипокинов (лептина, резистина, адпонектина, вистатина и апелина) в развитии болезней, связанных с ожирением, включая инсулинорезистентность и метаболический синдром, а также предположить возможное их вовлечение в патофизиологические процессы в печени, особенно механизмы развития НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования по изучению содержания и влияния этих адипокинов на свойства клеток печени у лиц с различными хроническими заболеваниями.

Список литературы

- Aleffi S., Petrai I., Bertolani C. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 42.— P. 1339—1348.
- 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.— P. 943—949.
- Anty R., Gelsi E., Giudicelli J. et al. Glucose intolerance and hypoadiponectinemia are already present in lean patients with chronic hepatitis C infected with genotype non-3 viruses // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 19.— P. 671—677.
- Ahima R.S., Osei S.Y. Leptin signaling // *Physiol. Behav.*— 2004.— Vol. 18.— P. 223—241.
- Boucher J., Masri B., Daviaud D. et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity // *Endocrinology*.— 2005.— Vol. 146.— P. 1764—1771.
- Brentano F., Schorr O., Ospelt C. et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities // *Arthritis Rheum.*— 2007.— Vol. 56.— P. 2829—2839.
- Beltowski J. Apelin and visfatin: unique «beneficial» adipokines upregulated in obesity? // *Med. Sci. Monit.*— 2006.— Vol. 12.— P. 112—119.
- Berndt J., Kloting N., Kralisch S. et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans // *Diabetes*.— 2005.— Vol. 54.— P. 2911—2916.
- Bahr M.J., Ockenga J., Boker K.H. et al. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 291.— P. 199—206.
- Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties // *J. Immunol.*— 2005.— Vol. 174.— P. 5789—5795.
- Bolukbas FF, Bolukbas C., Horoz M. et al. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study // *BMC Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 4.— P. 23.
- Chalasanani N., Crabb D.W., Cummings O.W. et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human non-alcoholic steatohepatitis? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 2771—2776.
- Cua I.H., Hui J.M., Bandara P. et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 46.— P. 66—73.
- Chen M.P., Chung F.M., Chang D.M. et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 295—299.
- Ding X., Saxena N.K., Lin S. et al. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology // *Am. J. Pathol.*— 2005.— Vol. 166.— P. 1655—1669.
- Durante-Mangoni E., Zampino R., Marrone A. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 24.— P. 1349—1357.
- Fantuzzi G., Adipose tissue, adipokines, and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 115.— P. 911—919.
- Filippatos T.D., Derdemezis C.S., Kiortsis D.N. et al. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome // *J. Endocrinol. Invest.*— 2007.— Vol. 30.— P. 323—326.
- Garcia-Diaz D., Campion J., Milagro F.I. et al. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers // *Mol. Cell. Biochem.*— 2007.— Vol. 305.— P. 87—94.
- Gastaldelli A., Cusi K., Pettiti M. et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects // *Gastroenterology*.— 2007.— Vol. 133.— P. 496—506.
- Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 19.— P. 547—566.
- Hsu A., Aronoff D.M., Phipps J. et al. Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia // *Clin. Exp. Immunol.*— 2007.— Vol. 150.— P. 332—339.
- Hui J.M., Hodge A., Farrell G.S. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 40.— P. 46—54.
- Heinonen M.B., Purhonen A.K., Miettinen P. et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding // *Regul. Pept.*— 2005.— Vol. 130.— P. 7—13.
- Hashimoto T., Kihara M., Imai N. et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis // *Am. J. Pathol.*— 2007.— Vol. 171.— P. 1705—1712.
- Jonsson J.R., Moschen A.R., Hickman L.J. et al. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 43.— P. 929—936.
- Kaser S., Moschen S., Kaser A. et al. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis // *J. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 258.— P. 274—280.
- Kaser S., Kaser A., Sandhofer A. et al. Resistin messenger RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2003.— Vol. 309.— P. 286—290.
- Kasai A., Shintani N., Oda M. et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2004.— Vol. 325.— P. 395—400.
- Kamada Y., Matsumoto H., Tamura S. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 47.— P. 556—564.
- Kaser S., Moschen A., Cayon A. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*.— 2005.— Vol. 54.— P. 117—121.
- Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversial, adiponectin — the promising, and more to come // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 19.— P. 525—546.

33. Kitade M., Yoshiji H., Kojima H. et al. Leptin-mediated neo-vascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 44.— P. 983–999.
34. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr. Rev.*— 2005.— Vol. 26.— P. 439–451.
35. Li L., Yang G., Li Q. et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 2006.— Vol. 114.— P. 544–548.
36. Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C. et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans // *PLoS Med.*— 2004.— Vol. 1.— P. 45.
37. Liu C.J., Chen P.J., Jeng Y.M. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 43.— P. 235–242.
38. Lo Iacono O., Venezia G., Petta S. et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol.— P. 1181–1191
39. Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses // *Cytokine Growth Factor Rev.*— 2007.— Vol. 18.— P. 313–325.
40. Masri B., Morin N., Cornu M., Knibichler B. et al. Apelin (65–77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells // *FASEBJ.*— 2004.— Vol. 18.— P. 1909–1911.
41. Muse E.D., Obici S., Bhanot S. et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114.— P. 232–239.
42. Neumeier M., Hellerbrand C., Gabele E. et al. Adiponectin and its receptors in rodent models of fatty liver disease and liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12.— P. 5490–5494.
43. Otero M., Lago R., Gomez R. et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 1198–1201.
44. Petit G.M., Minello A., Jooste V. et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 2240–2243.
45. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 1081–1086.
46. Rahmouni K., Haynes W.G. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases // *Curr. Diab. Rep.*— 2005.— Vol. 5.— P. 260–266.
47. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe W.M. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // *Circulation.*— 2005.— Vol. 111.— P. 932–939.
48. She H., Xiong S., Hazra S. et al. Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells // *J. Biol. Chem.*— 2005.— Vol. 280.— P. 4959–4967.
49. Sorhede Winzell, Caroline Magnusson, Bo Ahren. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice // *Regul. Pept.*— 2005.— Vol. 131.— P. 12–17.
50. Sancho-Bru P., Failli P., Bataller R. et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells // *Am. J. Pathol.*— 2006.— Vol. 169.— P. 2042–2053.
51. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.*— 2006.— Vol. 6.— P. 772–783.
52. Tietge U.J., Oker K.H., Manns M.P. et al. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 287.— P. 82–89.
53. Tacke F., Tustefeld W., Horn R. et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 666–673.
54. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A. et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2005.— Vol. 335.— P. 1254–1263.
55. Yamauchi T., Nio Y., Maki T. et al. Disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions // *Nat. Med.*— 2007.— Vol. 13.— P. 332–339.

О.Я. Бабак, О.В. Колесникова

Роль адипокінів у розвитку фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі

У статті підбито підсумки вивчення ролі адипоцитозв'язаних речовин, таких як лептин, адипонектин, резистин, у процесах фіброгенезу печінки при неалкогольній жировій хворобі. Проаналізовано вплив різних адипокінів на функції резидентних клітин печінки, а також їхні ефекти в різних тваринних моделях, пов'язаних із пошкодженням печінки. Вивчено інтрагепатичну експресію цих молекул у хворих на різні хронічні хвороби печінки, особливо на неалкогольну жирову хворобу печінки.

О.Я. Babak, E.V. Kolesnikova

The role of adipokines in liver fibrosis at non-alcoholic fatty disease

This article summarizes the results of the study of the role of adipocyte-derived molecules such as leptin, adiponectin and resistin, in the liver fibrogenic process at non-alcoholic fatty disease. The analysis has been performed for the influence of different adipokines on the functions of liver resident cells, as well as their effects in different animal models of liver injury. Moreover the variations in the circulating levels and in the intrahepatic expression of these molecules occurring in patients with different chronic liver diseases especially with non-alcoholic fatty liver disease have been analyzed.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» 61039, м. Харків, вул. Постишева, 2-а. Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 30 вересня 2009 р.