



О. Е. Зайченко

Харьковский национальный медицинский университет

Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием, которое рассматривают как компонент других патологий (метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение). Метаболическими последствиями жировой инфильтрации печени являются гипергликемия, дислипидемия и субклиническое воспаление. Препараты, применяемые для профилактики и лечения НАЖБП, могут в некоторых случаях вызвать гепатотоксические реакции и побочные негативные эффекты. Освещены подходы к терапии НАЖБП. Обсуждаются новые предполагаемые мишени, воздействием на которые можно предотвратить или снизить прогрессирование НАЖБП и ее метаболические последствия.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, новые стратегии лечения, тирозинкиназы, ядерные рецепторы, сигнальные пути метаболизма.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, которая тесно связана с проблемой инсулинорезистентности (ИР). Согласно современным представлениям НАЖБП рассматривают как компонент метаболического синдрома (МС), включающего абдоминальное ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца и ряд других патологических состояний.

Различают три основные формы НАЖБП: жировой гепатоз (или стеатоз, или жировая печень), неалкогольный метаболический стеатогепатит (НАСГ) и цирроз (как исход прогрессирующего НАСГ). В редких случаях исходом НАСГ может быть гепатоцеллюлярная карцинома [14].

Стеатоз, начальная стадия НАЖБП, подтверждается наличием избыточного накопления (более 5%) липидов в печени, в основном триглицеридов (ТГ). В зависимости от размера липидных капель в гепатоцитах различают макро-везикулярный (большие капельки липидов в результате нарушения баланса синтеза ТГ в пече-

ни) и микровезикулярный (маленькие липидные капельки как следствие дисфункции митохондрий) стеатоз. НАСГ, прогрессирующая форма НАЖБП, характеризуется повышением активности ферментов печени в крови и морфологическими изменениями органа, развивается на основе стеатоза и воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов, лобулярного некроза, перипеллюлярного и перивенулярного фиброза, которые отличают НАСГ от стеатоза [30]. Приблизительно у четверти пациентов патология прогрессирует от НАЖБП к более тяжелым стадиям (НАСГ/фиброз), прогрессирующему фиброзу и циррозу [45]. **Фиброз**, для которого характерно увеличение содержания соединительной ткани в печени, является ответом на заживление поврежденного органа [15]. Активированные звездчатые (стеллатные) клетки, продуцируют протеины экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, и большое количество факторов, вызывающих лизис цитоплазматического матрикса, что приводит к фиброзу и циррозу печени. При благоприятных условиях возможно повышение продукции ростовых факторов для клеток-предшественников, накопление и дифференцировка их в новые гепатоциты с нормализацией структуры и функции печени [6]. У больных НАСГ фиброз

развивается в течение 3,5–5,0 лет и у 20 % достигает стадии цирроза [45].

Распространенная модель патогенеза НАЖБП — теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Высокие концентрации СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует ИР. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс — «второй удар» — с развитием воспаления и стеатогепатита [4]. Таким образом, НАЖБП представляет собой динамичный процесс, при котором стеатоз печени и ИР потенцируют действие друг друга [2].

Терапевтические подходы к лечению НАЖБП как компонента МС

Согласно современным представлениям, МС, ожирение, СД 2 типа, гиперлипидемия — основные состояния, ассоциирующиеся с развитием НАЖБП. Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, поэтому могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга. Лечение и/или профилактика этих состояний требует комбинированного подхода с учетом всех патологических звеньев [4].

Для устранения главного патогенетического фактора НАЖБП — ИР прежде всего необходимо снизить массу тела путем изменения образа жизни, гипокалорийного питания, повышения двигательной активности. У больных ожирением потеря массы тела сопровождалась существенным снижением содержания липидов в печени, что подтверждает положительные эффекты по предотвращению НАЖБП. Особое внимание уделяется скорости снижения избыточной массы тела после опубликования данных исследования, продемонстрировавшего увеличение портального воспаления и фиброза при быстрой потере веса. В настоящее время для лиц с ожирением рекомендуют снижать массу тела примерно на 7–10 % за 6–12 мес. Снижение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Безопасной считается потеря массы тела до 1600 г в неделю для взрослых и до 500 г в неделю для детей, достигаемая при суточном калораже 25 ккал/кг и активных физических упражнениях [27] или при применении ингибитора

кишечной липазы — орлистата, который предотвращает абсорбцию липидов, уменьшает печеночный стеатоз и фиброз и положительно влияет на уровень аланинтрансаминазы (АЛТ) в сыворотке крови [26]. Потеря массы тела отмечена при применении норэпинефрина и ингибитора захвата серотонина — сибутрамина, который угнетает аппетит и стимулирует термогенез, уменьшает уровень γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и трансаминаз в сыворотке крови [23]. В некоторых случаях НАЖБП рекомендуют бариатрическую хирургическую процедуру, после которой отмечены положительные эффекты: улучшение толерантности к глюкозе, снижение артериального давления, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии [3]. У 75–100 % пациентов наблюдается полная обратимость НАСГ.

Для лечения ИР используют тиазолидиндионы (глитазоны) или метформин из группы бигуанидов, который улучшает чувствительность к инсулину с помощью воздействия на метаболизм глюкозы в печени и на захват и метаболизм глюкозы в скелетных мышцах (таблица).

Метформин используют для лечения СД 2 типа у больных с избыточной массой тела. Препарат изменяет ИР, улучшает печеночный стеатоз и уменьшает уровень фактора некроза опухоли (ФНО) α [16]. Основным механизмом действия метформина является снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1), а также уменьшение и пролиферация гладкомышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro*, снижение скорости атерогенеза у животных.

А. Угун и соавт., исследовавшие 36 пациентов с НАСГ, распределенных в группу, получавшую метформин (в дозе 850 мг) на фоне диеты, и контрольную группу, ограниченную в питании (1600–1800 ккал/сут), выявили снижение уровня АЛТ в опытной группе по сравнению с группой контроля. Изменения в печени после лечения по результатам биопсии не выявлены [46].

Изучение другой группой исследователей эффективности метформина (1500 мг/сут или 20 мг/кг массы тела в сутки) в терапии в течение 4–6 мес больных с НАСГ показало, что на фоне снижения массы тела (около 1,5 кг/мес) происходит нормализация уровня трансаминаз, уменьшение гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гепатомегалии. Продемонстрирована положительная гистологическая динамика [11, 19].

Тиазолидиндионы (ТЗД) действуют как агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) γ , и улучшают чувствительность к инсулину другими механиз-

Таблица. **Терапевтическая стратегия лечения НАЖБП**

Терапевтическая стратегия	Лекарственное средство	Механизм действия
Потеря массы тела	Орлистат	Ингибитор панкреатической липазы; ингибирует захват гастроинтерстициальных жиров, снижение перегрузки липидов путем уменьшения содержания липидов в плазме и АЛТ
	Сибутрамин	Снижение аппетита, уровня ГТТ и аминотрансфераз
Инсулин-сенситайзеры	Биагуниды (метформин)	Снижение глюконеогенеза, синтеза липидов в печени, β -окисления в митохондриях, экспрессии ФНО- α и SREBP, синтеза ТГ, уровня PAI-1a
	Тиазолидиндионы (пиоглитазон, триглитазон, розиглитазон)	Агонисты PPAR γ ; перераспределение печеночных липидов к периферическим органам, снижение внутрипеченочного жира
Гиполипидемическая	Статины (аторвастатин, правастатин, розувастатин)	Ингибитор HMG-CoA-редуктазы; снижение уровня холестерина в сыворотке, перегрузки липидов путем уменьшения содержания липидов в плазме
	Фибраты (гемофибрат, безафибрат, клофибрат)	Лиганды PPAR α ; стимуляция липопротеинлипазы и β -окисления, снижение уровня ТГ, повышение экспрессии генов аполипопротеинов
Антиоксидантная	Витамин Е, силимарин, β -каротин	ROS-ловушка; снижение оксидативного стресса, активация PPAR α , повышение экспрессии генов SREBP
Антиапоптозная	18 β -глицеретиновая кислота	Механизм неизвестен; предотвращение липотоксических эффектов (лизосомальные и митохондриальные пути)
Антивоспалительная	Инфликсимаб	Антитела к ФНО- α ; ингибирование ФНО- α -опосредованной активации лейкоцитов
Антитромбоцитарная	Тиклопидин	Ингибитор рецепторов АДФ; ингибирование агрегации тромбоцитов
Антифиброзная	Лозартан	Ингибирование АТ II рецепторов; снижение пролиферации звездчатых клеток и продукции коллагена
Другие	Эксенатид	Аналог глюкагонподобного пептида; снижение содержания внутрипеченочных жиров
	Диетарные ω 3-ПННЖК	Активация окисления ЖК; снижение <i>de novo</i> синтеза липидов; ROS-ловушка; антилипотоксические эффекты (улучшение печеночной и периферической ИР)

Примечание. SREBP — стерольный регуляторный элемент-связанный протейн-1; ROS — реактивные формы кислорода; АТ II — ангиотензин II; HMG-CoA — редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктаза; ω 3-ПННЖК — ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты.

мами (см. таблицу). В клинических испытаниях, как первое, так и второе поколение ТЗД, уменьшали уровни аминотрансфераз и улучшали гистопатологические проявления. Лечение пиоглитазоном и розиглитазоном в течение 4 и 6 мес соответственно улучшало ИР, уменьшало печеночное содержание липидов и снижало уровень плазменного резистина у больных СД 2 типа. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании из 63 больных около половины отвечали на терапию розиглитазоном улучшенным стеатозом и снижением уровня трансаминаз, несмотря на прибавку в весе в 0,5 кг по сравнению с группой, принимающей плацебо. Кроме того,

наблюдали улучшение результатов гистопатологических тестов [40]. В других исследованиях в печени больных НАСГ не выявлено уменьшения дисфункции органелл [12].

По мнению авторов, к оценке терапевтического эффекта от лечения тиазолидиндионами НАЖБП следует подходить критически, потому что прекращение через 48 нед приема пиоглитазоном или розиглитазоном ассоциировалось с прекращением положительного действия на НАСГ, о чем свидетельствовало увеличение содержания жира в печени, воспалительной активности и ухудшение результатов гистопатологических тестов. Если требуется долговременное лечение НАЖБП, то

применение ТЗД ограничивается увеличением массы тела в процессе лечения [34].

Сообщалось о положительных результатах использования гиполипидемических агентов (например, фибратов, статинов и пробутола) при лечении НАСГ.

Фибраты являются лигандами PPAR α , которые существенно модулируют метаболизм липидов (см. таблицу). Исследования на животных моделях стеатоза и стеатогепатита, продемонстрировали, что фибраты улучшают ИР, стимулируя β -окисление и предотвращая воспаление [38]. Данные о том, что безафибрат препятствует активации печеночных звездчатых клеток и фиброгенезу в модели стеатогепатита у мышей, подтверждают тот факт, что фибраты могут предотвращать прогрессирование болезни [39]. Лечение клофибратом не оказало положительного эффекта на уровень трансаминаз или результаты гистопатологических тестов, тогда как лечение гемфибратом снижало уровень АЛТ через 4 нед лечения [9]. Об эффектах фибратов на макровезикулярный стеатоз сообщалось в исследовании, в котором предварительное лечение безафибратом (400 мг/сут) 11 доноров с ожирением, которым трансплантировали печень, существенно улучшало печеночный стеатоз (до 18%) и нормализовало функцию печени и метаболизм липидов. Улучшение биохимических параметров (АЛТ, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и ГГТ) после лечения фенофибратом (200 мг/сут) зафиксировано у 16 больных с подтвержденной по результатам биопсии НАЖБП [17]. Степень гепатоцеллюлярной баллонной дегенерации снижалась после лечения в течение 48 нед, но степень стеатоза, лобулярное воспаление, фиброз изменялись не существенно. Лечение больных с НАЖБП гиполипидемическими агентами и антиоксидантами нормализовало уровни аминотрансфераз и улучшало стеатогепатит (по результатам гистопатологических тестов) [17].

Статины (например, аторвастатин, правастатин и розувастатин) снижают концентрацию липидов в сыворотке крови путем ингибирования HMG-CoA-редуктазы (см. таблицу). В пяти независимых исследованиях, в которых 147 больных с НАЖБП принимали аторвастатин в течение 24 нед, наблюдали улучшение уровня трансаминаз в сыворотке крови у 59–78% пациентов [29]. Статины могут потенциально улучшать чувствительность к инсулину и обладают противовоспалительной активностью благодаря механизмам, вовлеченным в супрессию ядерного фактора κ B (NF- κ B) и/или повышение стабиль-

ности мРНК индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что было подтверждено на животных и в исследованиях *in vitro* [28].

Отмечена способность питавастатино ингибировать стеатоз, фиброз и канцерогенез при НАЖБП у крыс [36].

В терапии НАЖБП используют также различные антиоксиданты, включая ловушки радикалов: витамин Е (α -токоферол), β -каротин и ω 3-ПНЖК. Диеты с ПНЖК улучшают НАЖБП путем предотвращения перекисидации липидов, положительно влияя на периферическую ИР, активируя PPAR α и супрессируя липогенный транскрипционный фактор SREBP-1 (стерольный регуляторный элемент-связанный протеин-1). Исследования на мышах показали, что микроциркуляторные нарушения в макростеатозной печени можно исправить диетами с ПНЖК путем уменьшения уровня ω 3- и ω 6-ПНЖК в печени больных НАЖБП [8]. В рандомизированном двойном слепом исследовании у 42 больных с НАЖБП, которые получали капсулу с 1 г ПНЖК ежедневно в течение 12 мес, существенно снижался уровень ТГ в сыворотке печени, трансаминаз, ГГТ и улучшалась картина стеатоза (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) [13].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что диеты с витамином Е у больных НАСГ связаны с существенными эффектами на уровни трансаминаз в печени и гистопатологию НАСГ, как следствие – отмечено снижение сывороточного уровня ФНО- α [9]. Комбинация витамина Е с фосфолипидами и силимарином, вытяжкой из молочного зерна (*silybum marianum*) чертополоха, способствовала улучшению печеночного стеатоза по данным УЗИ и гиперинсулинемии, снижению уровня трансаминаз в печени и других индексов фиброза печени, плазменных уровней трансформирующего фактора роста β и ФНО- α у больных НАЖБП [32]. Однако метаанализ шести рандомизированных исследований выявил недостаточность данных, чтобы сделать выводы о пользе или риске добавления антиоксидантов к терапии НАЖБП.

В настоящее время исследуют другие антиоксидантные и/или противовоспалительные агенты для терапии НАСГ: силимарин, который предотвращает активацию звездчатых и купферовских клеток (путем снижения содержания реактивных форм кислорода (ROS) и синтеза лейкотриена V_4), и PDE $_4$, ингибитора пентоксифиллина, который уменьшает липополисахаридстимулированную продукцию ФНО- α [9]. Пентокси-

филлин уменьшает содержание АЛТ и ГГТ через 10 нед лечения (400 мг 2 раза в сутки) у больных НАЖБП. Для N-ацетилцистеина, S-аденозил-L-метионина, таурина и бетаина, реализующих свое действие через изменение антиоксидантной системы, показаны положительные эффекты у больных НАЖБП [9].

Нутриентные добавки с гидрофильной урсодезоксихолевой кислотой обладают цитопротекторным эффектом на клетки печени, который не полностью изучен, но включает: 1) защиту холянгиоцитов и гепатоцитов от цитотоксичности гидрофильных желчных кислот; 2) стимулирование гепатобилиарной секреции; 3) ингибирование апоптоза клеток печени. Показано, что прием урсодезоксихолевой кислоты в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза. В рандомизированное двойное слепое исследование (2009) было включено 126 пациентов с НАСГ, получавших высокие дозы препарата на протяжении 12 мес (30 мг/кг массы тела в сутки) либо плацебо. При этом уровень АЛТ значительно снизился в группе лечения без существенных побочных эффектов [7].

Исследовали эффекты антибиотиков и пробиотиков при лечении НАЖБП. Этот подход основан на том факте, что увеличение количества бактерий вместе с увеличенной кишечной проницаемостью может быть связан с провоспалительным стимулированием и повышением уровня ФНО- α при НАЖБП. Хотя антибиотики (например, тетрациклин) могут угнетать воспалительные стимулы с помощью уменьшения количества кишечных бактерий и последующей продукции ФНО- α , пробиотики нормализуют содержание бактерий в кишечнике при НАЖБП [31]. В исследованиях *ob/ob* мышей продемонстрировано преимущество пробиотиков при НАЖБП, которые нормализовали окисление жирных кислот в печени мышей, облегчали стеатоз и уменьшали экспрессию разобщающего протеина митохондрий (UCP-2) так же, как и активность *c-Jun* N-терминальной киназы (JNK) и NF- κ B [9]. Пробиотическая VSL3 (смесь четырех лактобацилл) улучшала плазменные уровни малондиальдегида и 4-гидроксинонена в нерандомизированном исследовании 22 больных с НАЖБП, подтвердив предположение о том, что пробиотики могут оказывать положительный эффект при лечении НАЖБП [33].

Римонабант, антагонист селективных каннобиноидных рецепторов, снижает продукцию липидов в печени, повышает уровень адипонектина и захват глюкозы, улучшая уровень инсулина и липидный профиль. Разработанный для сни-

жения массы тела, он применим и при НАСГ и НАЖБП [37].

Новые мишени для терапевтического воздействия при НАЖБП

Побочные эффекты (увеличение массы тела, отеки, диарея и др.), отсутствие положительных эффектов на гистологические показатели, нивелирование результата после прекращения приема препарата и другие недостатки существующих терапевтических стратегий заставляют искать другие пути предотвращения или снижения прогрессирования развития НАЖБП и ее метаболических последствий. Новые стратегии лечения направлены на изучение молекулярных основ критических событий при НАЖБП. Потенциальные мишени представлены: 1) тирозинкиназами, пролипогенными ферментами и ядерными рецепторами, связанными с нарушением сигнала инсулина; 2) увеличенным периферическим липолизом; 3) повышенными уровнями СЖК; 4) уменьшенным окислением липидов печени; 5) индуцированной жирными кислотами токсичностью органелл; 6) выбросом провоспалительных цитокинов; 7) активацией звездчатых клеток [24].

Развитие печеночного стеатоза — это многофакторный процесс, который в конечном счете приводит к дисфункции адипоцитов и модуляции периферической способности хранения липидов, которая вызывает выброс СЖК и перегрузку липидами печени. Липотоксичные эффекты СЖК и липидных интермедиатов нарушают функцию клеточных органелл в печени посредством механизмов, которые еще окончательно неясны, но которые включают продукцию ROS, активацию провоспалительных программ защиты и в конечном счете апоптоз. Токсичные липиды и выброс цитокинов способствуют ИП путем активации JNK1, PKC ζ , PKC ϵ и других фосфокиназ, ослабляя сигналы IRS-1 и IRS-2. Именно эти протеины могут представлять собой возможные мишени для лечения ИП, главного патогенетического фактора НАЖБП, и улучшения функций печени [41]. «Оглушение» гена PKC- ϵ в животных моделях успешно защищает крыс от индуцированной жирами печеночной ИП, которая характеризуется повышением фосфорилирования тирозина IRS-2 (приблизительно на 300% выше основного уровня) и возрастанием в 8 раз инсулинстимулированной активности протеинкиназы B по сравнению с контролем [9, 41].

Роль эндокринных факторов (например, адипокинов, АТ II, норадреналина и каннабиноидных рецепторов) и измененного межклеточного

процессинга липидов в межклеточной коммуникации клеток печени при НАЖБП важна для понимания прогрессирования и разработки новых терапевтических подходов. Как один из вариантов предлагается подавление АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), что приводит к активации фосфорилирования IRS-1 по Ser636/639. Адипонектин также модулирует активность АМПК, регулирующей синтез ТГ и холестерина через подавление SREBP и ChREBP — ключевых транскрипционных факторов синтеза ТГ, активируемых соответственно инсулином и глюкозой, а также улучшает эффекты инсулина через IRS-1 [1]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП уровень адипонектина в плазме снижен и обратно пропорционально коррелирует со степенью воспаления и повреждения печени. Адипонектин снижал степень стеатоза и повреждения печени, индуцированного алкоголем или CCl_4 , на фоне высококалорийной диеты, ожирения, ИР [42].

На крысах исследован алкалоид софоры — софокарпин, при применении которого отмечено снижение уровня трансаминаз, провоспалительных цитокинов, стимуляция синтеза адипонектина [43].

Уменьшение внутригепатитарного уровня малонил-КоА под действием ацетил-КоА карбоксилазы 1 и 2 снижает печеночное содержание липидов (например, длинноцепочечных ацил-КоАs, диацилглицеролов и триацилглицеролов (ТАГ)) и улучшает печеночную чувствительность к инсулину в животной модели НАЖБП, индуцированной жирами. Попытка воздействия на синтез ТГ печени путем ингибирования изоформ 1 и 2 фермента DGAT (энзима, катализирующего финальную стадию синтеза ТГ) был менее успешным подходом для предотвращения НАЖБП в моделях грызунов. Изначально позитивный эффект на ИР нивелировался возрастанием уровня маркеров оксидативного стресса и фиброза. Таким образом, ингибирование синтеза ТГ посредством воздействия на данный участок регуляторного пути оказалось неподходящей терапевтической мишенью [25].

Позитивное влияние различных лекарственных средств, таких как метформин, ТЗД и салицилаты, на НАЖБП связано частично с модуляцией ими периферического липолиза. Салицилаты предохраняют от воспаления путем ингибирования I κ B- β -киназы (IKK- β) и NF- κ B. Подтверждено, что эти препараты применимы при лечении ИР и СД 2 типа [9]. В адипоцитах ацетилсалициловая кислота ингибирует как ФНО- α -опосредованное фосфорилирование IRS-1 по

Ser307, так и фосфорилирование JNK и c-Jun и деградацию IKK- β [9]. Активация купферовских клеток обеспечивает дополнительные стимулы стресса (ФНО- α , ROS, ИЛ-6, простагландин E_2) и может привести к апоптозу гепатоцитов, изменяя окисление липидов и внутриклеточное редокс-состояние. Активация JNK-связанной сигнализации как минимум является одной из критических стадий в стимуляции перехода от накопления ТГ к стеатозному воспалению, перекисидации липидов и повреждению печени, связанной со стеатогепатозом. В частности, ингибирование активации купферовских клеток, циклооксигеназы-2 и 5-липоксигеназы использовали при экспериментальном лечении ранних стадий болезни, хотя вмешательство в регенеративные пути и в про-/антиапоптотический баланс может привести к ухудшению болезни [43, 46]. Возможная роль противовоспалительных агентов в предотвращении липотоксической гибели клеток была подтверждена данными о том, что ингибиторы фосфолипазы A_2 способны блокировать липотоксичную смерть клеток, индуцированную пальмитатом, путем снижения уровня лизофосфатидилхолина [22]. Ингибирование факторов FOXO1, которые защищают клетки от апоптоза, индуцированного ЖК и стрессом эндоплазматического ретикулума (ЭР), было предложено как новая терапевтическая стратегия при НАЖБП [35].

Для предотвращения активации звездчатых клеток и фиброзного ремоделирования печени при НАСГ перспективным оказалось воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В животных моделях НАСГ антагонист рецептора I типа ангиотензина II — телмисартан дозозависимо уменьшал (более существенно, чем валсартан) печеночное содержание ТГ, улучшал уровни АЛТ и ФНО- α и супрессировал фиброз. Эти эффекты телмисартана объясняются свойством препарата как частичного агониста PPAR γ , кроме блокирования ренин-ангиотензинового пути, уменьшать стеатоз печени [21]. Кроме гиполипидемических, гепатопротективных и антиоксидантных эффектов, лозартан эффективно уменьшил печеночный стеатоз, уровень печеночных трансаминаз и некровоспаление у 12 больных с НАСГ, ассоциированной с дислипидемией и гипертензией [9].

Ремоделирующие процессы при НАСГ экспериментально оценивали с использованием в качестве мишеней ядерных рецепторов, например, фарнезонового рецептора (FXR) X, печеночного рецептора X (LXR) и PPAR γ , которые принимают участие в регулировании звездчатых клеток пече-

ни. Так, активация FXR защищала от повреждения печень в моделях грызунов и супрессировала дифференцирование звездчатых клеток *in vitro* [18]. Агонисты PPAR γ , например, троглитазон и 15-деокси- Δ 12,14-простагландин J₂, проявляют антифиброзные эффекты *in vivo* [9]. Для дальнейшей оценки терапевтических подходов с использованием PPAR-агонистов перспективным представляется использование PPAR α - и PPAR γ -агонистов (например, WY-14643 и пиоглитазона), связанных с аккумуляцией керамидов (медиаторов липотоксичности в сердце) [18, 19].

В последние годы в стадии разработки находятся новые препараты для лечения НАЖБП: GS 9450 — ингибитор каспаз (ферментов, вызывающих апоптоз); ингибитор апоптоза — TRO 19622 (увеличивающий продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов и связывающийся с белками митохондриальных мембран, регулирующих апоптоз); ингибитор фосфодиэстеразы ASP 9831 — антагонист каннабиноидных рецепторов 1 типа CP-945598 и рекомбинантный лептин [5, 10].

Ожидается, что будущие исследования будут посвящены воздействию на сигнальные пути,

которые запускают клеточные контрольно-пропускные пути для определения обратимости/прогрессирования печеночного стеатоза. Кроме того, протеины, связанные с липидными капелями, и медиаторы липидов в воспалительных клетках печени могут рассматриваться в качестве многообещающих мишеней в терапии НАЖБП.

Выводы

Понимание молекулярных процессов в распределении и утилизации клеточных липидов поможет объяснить изменения при ИР и оценить их роль в патогенезе НАЖБП. Стратегии снижения внутригепатоцитарных запасов жира и уровня СЖК наиболее перспективны для прогноза НАЖБП. Исследования направлены на понимание сигнальных путей, связанных с ранней (обратимой) и поздней (необратимой) стадиями стеатоза для поиска новых терапевтических мишеней в прогрессировании болезни печени. Для оценки эффективности фармакологической терапии и контроля над патологией необходимо найти надежные маркеры активности и прогрессирования болезни.

Список литературы

1. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Дубров К. Ю. Неалкогольный стеатоз печени — «аккорд» метаболических нарушений // Укр. тер. журнал. — 2011. — № 1. — С. 5—11.
2. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 8 (410).
3. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Сытник К. А., Куринная Е. Г. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск заболевания? // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 5 (73). — С. 112—118.
4. Кособян Е. П., Смирнова О. М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет. — 2010. — № 31. — С. 55—64.
5. Семедяева М. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема // Клиническая практика. — 2012. — № 2. — С. 71—80.
6. Фадеев Г. Д., Кравченко Н. А., Виноградова С. В. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 4 (30). — С. 13.
7. Федосыкина Е. А., Маевская М. В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — № 3. — С. 1—7.
8. Allard J. P., Aghdassi E., Mohammed S. et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48. — P. 300—307.
9. Anderson N., Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis // Pharmacological Reviews. — 2008. — Vol. 60, N 3. — P. 311—357.
10. Baranowski M., Blachnio A., Zabielski P., Gorski J. PPAR alpha agonist induces the accumulation of ceramide in the heart of rats fed high-fat diet // J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 58. — P. 57—72.
11. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1082—1090.
12. Caldwell S. H., Ikura Y., Iezzoni J. C., Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22 (suppl. 1). — P. S11—S19.
13. Capanni M., Calella F., Biagini M. R. et al. Prolonged N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1143—1151.
14. Chen S. H., He F., Zhou H. L. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // Journal of Digestive Diseases. — 2011. — Vol. 12. — P. 125—130.
15. Cotrim H. P., Parise E. R., Oliveira C. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile // Ann. Hepatol. — 2011. — Vol. 10 (1). — P. 33—37.
16. Duseja A., Das A., Dhiman R. K. et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions // Ann. Hepatol. — 2007. — Vol. 6. — P. 222—226.
17. Fernandez-Miranda C., Perez-Carreras M., Colina F. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Liver. Dis. — 2008. — Vol. 40. — P. 200—205.

18. Fiorucci S., Rizzo G., Antonelli E. et al. A farnesoid X receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloproteinase expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 314. — P. 584—595.
19. Fiorucci S., Rizzo G., Antonelli E. et al. Cross-talk between farnesoid-X-receptor (FXR) and peroxisome proliferator-activated receptor γ contributes to the antifibrotic activity of FXR ligands in rodent models of liver cirrhosis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 58—68.
20. Foretz M., Viollet B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (4). — P. 827—829.
21. Fujita K., Yoneda M., Wada K. et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, controls progress of nonalcoholic steatohepatitis in rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 3455—3464.
22. Han M. S., Park S. Y., Shinzawa K. et al. Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipoapoptosis of hepatocytes // *J. Lipid Res.* — 2008. — Vol. 49. — P. 84—97.
23. Harrison S. et al. Orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients: A pilot study. AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis — NASH. — 2007. — P. 134.
24. Hojo M., Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatol Res.* — 2011. — Vol. 41 (3). — P. 209—216.
25. Hui Y., Yu-Yuan L., Yu-Qiang N. et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma and coactivator-1alpha genetic polymorphisms on plasma adiponectin levels and susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people // *Liver Int.* — 2008. — Vol. 28. — P. 385—392.
26. Hussein O., Grosowski M., Schlesinger S. et al. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 2512—2519.
27. James O. NASH/NAFLD management. AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis — NASH. — P. 116—122.
28. Lalli C.A., Pauli J.R., Prada P.O. et al. Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57. — P. 57—65.
29. Lam B., Younossi Z. M. Novel treatment strategies for patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 1, N 2. — P. 229—239.
30. Larter C.Z., Chitturi S., Heydet D. & Farrell G. C. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 672—690.
31. Lenoir-Wijnkoop I., Sanders M.E., Cabana M.D. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract // *Nutr. Rev.* — 2007. — Vol. 65. — P. 469—489.
32. Loguercio C., Federico A., Trappoliere M. et al. The effect of a silybinvitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 2387—2395.
33. Loguercio C., Federico A., Tuccillo C. et al. Beneficial effects of a probiotic VSL-3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39. — P. 540—543.
34. Lutchman G., Modi A., Kleiner D.E. et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 424—429.
35. Martinez S.C., Tanabe K., Cras-Meneur C. Inhibition of Foxo1 protects pancreatic islet β -cells against fatty acid and ER-stress induced apoptosis // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57. — P. 846—859.
36. Miyaki T., Nojiri S., Shinkai N. Pitavastatin inhibits hepatic steatosis and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis model rats // *Hepatol Res.* — 2011. — Vol. 41 (4). — P. 375—385.
37. Moore E.A. The fight against fatty liver disease // *Cewebsource.com.* — 2012. — Expires August. 15. — 15 p.
38. Nagasawa T., Inada Y., Nakano S. et al. Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPARdelta agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet // *Eur. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 536. — P. 182—191.
39. Nakano S., Nagasawa T., Ijiri T. et al. Bezafibrate prevents hepatic stellate cell activation and fibrogenesis in a murine steatohepatitis model, and suppresses fibrogenic response induced by transforming growth factor-beta1 in a cultured stellate cell line // *Hepatol Res.* — 2008. — Vol. 42. — P. 317—322.
40. Ratzliff V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for non-alcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled fatty liver improvement with rosiglitazone therapy (FLIRT) trial // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 100—110.
41. Samuel V.T., Liu Z.X., Wang A. et al. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 739—745.
42. Shafiei M.S., Shetty S., Scherer P.E. et al. Adiponectin regulation of stellate cell activation via PPAR-dependent and -independent mechanisms // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178. — P. 2690—2699.
43. Song C.Y., Zeng X., Chen S.W. et al. Sophocarpine alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26 (4). — P. 765—774.
44. Stafford J.B., Marnett L.J. Prostaglandin E2 inhibits tumor necrosis factor alpha RNA through PKA type I // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2008. — Vol. 366. — P. 104—109.
45. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1820—1832.
46. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 537—544.
47. Yamaguchi K., Yang L., McCall S. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 45. — P. 1366—1374.

О. Є. Зайченко

Харківський національний медичний університет

Терапевтичні мішені при неалкогольній жировій хворобі печінки

Нині неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є поширеним хронічним захворюванням, яке розглядають як компонент інших патологій (метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет, ожиріння). Метаболічними наслідками жирової інфільтрації печінки є гіперглікемія, дисліпідемія і субклінічне запалення. Препарати, які застосовують для профілактики та лікування НАЖХП, у деяких

випадках можуть спричинити гепатотоксичні реакції і побічні негативні ефекти. Висвітлено підходи до терапії НАЖХП. Обговорюються нові можливі мішені, шляхом дії на які можна запобігти або зменшити прогресування НАЖХП та її метаболічні наслідки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, нові стратегії лікування, тирозинкінази, ядерні рецептори, сигнальні шляхи метаболізму.

О.Ye. Zaichenko

Kharkiv National Medical University

Therapeutic targets in nonalcoholic fatty liver disease

Currently, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic disease, which is considered as a component of other disorders (metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes, obesity). Metabolic consequences of fatty liver are hyperglycemia, dyslipidemia, and subclinical inflammation. Drugs used for prophylaxis and treatment of NAFLD may in some cases cause hepatotoxic reactions and adverse effects. The article presents a brief overview of therapeutic approaches in the NAFLD treatment. The new prospective targets have been discussed, the action on which can prevent or reduce the progression of NAFLD and its metabolic consequences.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, new treatment strategies, tyrosine kinase, nuclear receptors, signaling pathways of metabolism.

Контактна інформація

Зайченко Ольга Євгенівна, к. мед. н., доцент кафедри

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4

E-mail: zaichenko1305@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 28 січня 2014 р.