

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ СТЕАТОГЕПАТИТА

О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова

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

Ключевые слова: инсулинорезистентность, диабет, неалкогольный стеатогепатит, перекисное окисление липидов, дисфункция митохондрий, воспаление, лептин, апоптоз, фиброз.

Высококалорийная диета при отсутствии физических нагрузок приводит к ожирению, инсулинорезистентности (ИР) [34, 49]. Известно, что ИР — одна из главных причин сахарного диабета (СД) 2 типа — развивается постепенно, в первую очередь, в результате снижения плотности инсулиновых рецепторов на поверхности клеточных мембран в мышцах и печени. В дальнейшем на фоне поступления большого количества пищевых жиров и глюкозы в адипоциты и их накопления развивается ИР и гиперинсулинемия, как компенсаторный ответ на снижение чувствительности тканей к инсулину. Возникновение гиперинсулинемии некоторое время поддерживает нормогликемию, но угнетает расщепление жиров, вызывая прогрессирующее ожирение [3, 4, 34]. По результатам ежегодных отчетов ВОЗ о распространенности хронических заболеваний, сахарный диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических. В настоящее время этой патологией страдает 300 млн человек. Это придает ей характер пандемии, причем доля СД 2 типа составляет от 92 до 97% всех случаев заболевания, среди которых преобладание простого стеатоза отмечено у 60% лиц с ожирением, у 20—25% выявлен неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), и у 2—3% из них развивается цирроз [23]. Другими исследователями было установлено, что у 75% пациентов с СД 2 типа есть та или иная стадия жировой печени [6, 14]. Признано, что висцеральное/абдоминальное ожирение играет более значимую роль в развитии патологии по сравнению с периферической адипозной тканью в секреции свободных жирных кислот (СЖК) [1, 5]. Причина заключается в том, что в печень через портальную систему из висцеральной жировой ткани поступает значительное количество ЖК, так же, как при сниженной секреции лептина [31]. У пациентов с первичным НАСГ обычно был синдром ИР, который характеризуется ожирением, диабетом, гиперлипидемией, артериальной гипертензией и, в некоторых случаях, другими метаболическими нарушениями, например, поликистозом яичников [1—4, 10]. Иногда стеатоз печени остается изолированным, иногда сопряжен со

слабовыраженным апоптозом клеток печени и некрозом, умеренной воспалительной инфильтрацией клеток и медленным развитием фиброза, который может прогрессировать в цирроз на протяжении нескольких лет или десятилетий. Выделяют два типа НАСГ: первичный (ассоциируется с метаболическим синдромом, ожирением, СД 2 типа и гиперлипидемией) и вторичный (развивается в результате резкого снижения веса, парентерального питания лекарственного происхождения, вследствие липодистрофии, болезни Вильсона) [10]. В основном, более тяжелая форма стеатогепатита наблюдается у пациентов со вторичными формами НАСГ или при алкогольном стеатогепатите (АСГ).

В развитии стеатоза и стеатогепатита существенная роль отводится митохондриальной дисфункции, независимо от этиологии. Дисфункция митохондрий не только повреждает гомеостаз липидов в печени, но и ведет к сверхпродукции реактивных форм кислорода (РФК) — триггеров перекисидации липидов [40]. Многие аспекты НАСГ любой этиологии являются общими [19, 20, 24, 37], но в этом обзоре будет рассмотрен в основном патогенез первичного НАСГ.

Причины прогрессирования патологии до конца не исследованы, хотя известно, что окислительный стресс и воспаление являются основными эффекторами второго этапа развития заболевания. Доказана роль в этом процессе генетических факторов [2, 4, 10].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ИР играет центральную роль в развитии стеатоза, НАСГ. Избыточное накопление внутриклеточных ЖК, окислительный стресс, активация фактора некроза опухоли α (ФНО- α), дисфункция митохондрий вызывают гепатоцеллюлярные повреждения и прогрессирование патологии. Адипозная ткань продуцирует значительное количество адипокинов: лептин, ФНО- α , интерлейкины и адипонектин [29, 33].

ФНО- α регулирует чувствительность к инсулину. Активация системы ФНО- α вызывает ИР [24,

26, 27]. Происходит нарушение стимулированного инсулином транспорта глюкозы в скелетных мышцах, которое является одним из первичных метаболических нарушений при ИР и СД 2 типа. Механизм заключается в ингибировании сигнала инсулина путем фосфорилирования тирозина субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) и связанной с ним активностью фосфотидилинозитол-3-киназы [22, 43]. Выяснение молекулярно-биохимических механизмов, отвечающих за ИР, послужило началом новой стратегии в создании фармакологических препаратов и лечения метаболического синдрома (МС) и СД 2 типа.

Транспорт глюкозы и механизм аккумуляции липидов в скелетных мышцах и печени

Результаты исследования содержания внутриклеточных липидов методом ядерной магнитно-резонансной спектроскопии показали, что их уровень в большей степени коррелировал с ИР по сравнению с индексом массы тела (ИМТ), соотношением (объем талии)/(объем бедер) и количеством общего жира [43]. Некоторую ясность в понимание механизмов возникновения ИР внесли эксперименты на линиях животных с липодистрофией и ожирением. Вывод заключался в том, что эти два состояния представляют собой неадекватное сохранение избыточной энергии. При ожирении происходит перегрузка депо адипоцитов вследствие избыточной захвата липидов и снижение утилизации энергии, в то время как при липодистрофии способность адипозной ткани запастись жиром снижена и не обеспечивает энергетические потребности, поэтому для пациентов с липодистрофией в качестве компенсации недостатка энергии и низкого уровня лептина плазмы свойственно переедание. Повышение уровня сывороточного лептина ведет к значительному снижению запаса энергии и улучшению метаболизма углеводов в печени и в мышцах, стимулированного инсулином [8, 43].

В настоящее время выделяют несколько ключевых моментов в контроле поступления в клетку глюкозы, стимулированного инсулином, и возможных механизмов эктопической аккумуляции липидов. Уделяется также внимание выяснению механизмов влияния воспалительных реакций на сигнальный каскад инсулина.

Захват глюкозы в мышцах происходит, главным образом за счет стимулирующего действия инсулина, и более 80% этой глюкозы сохраняется в виде гликогена. Уровень гликогена, синтезирующегося в скелетных мышцах, при диабете составляет по сравнению с нормой всего 50%. Другим органом, способным аккумулировать значительное количество гликогена, является печень. При диабете его уровень в гепатоцитах также значительно снижен. Поэтому дальнейшие исследования были направлены на мониторинг внутриклеточного уровня глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) и синтез гликогена в условиях гиперинсулинемического/гипергликемического теста. Концентрация фермента при СД 2 типа была значительно снижена, что может свидетельствовать об основной роли транспорта глюкозы или ее фосфорилирования в стимулированном инсулином захвате глюкозы скелетными мышцами. Транспорт глюкозы в скелетных мышцах опосредуется специфическим инсулинзависимым транспортером, известным как GLUT-4 [43] (рис. 1).

Еще в 1963 г. Randle и соавт. показали, что повышение окисления липидов может отвечать за развитие ИР при ожирении. Согласно предложенной ими гипотезе, повышение окисления ЖК может вызвать повышение соотношений ацетил-КоА/КоА и НАДФН/НАД⁺ с последующей инактивацией пируватдегидрогеназы, индуцировать повышение уровня внутриклеточного цитрата, ведущего к ингибированию фосфофруктокиназы и аккумуляции Г-6-Ф, который в итоге ингибирует активность гексокиназы. В результате этих процессов происходит накопление внутриклеточной глюкозы и снижение ее захвата клеткой. Повышение уровня свободных



Рис. 1. Механизм развития инсулинорезистентности в миоцитах, индуцированной жирными кислотами
 Транспорт глюкозы в клетку осуществляется инсулинзависимым транспортером глюкозы — GLUT-4. Метаболиты жирных кислот (ЖК) — длинноцепочечный ацил-КоА (АЦ А-КоА) и диацилглицерол (ДАГ), которые способны аккумулироваться в миоцитах вследствие избыточного поступления ЖК или снижения их окисления в митохондриях, запускают каскад киназ инсулинового сигнала посредством фосфорилирования серина/треонина субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1). Это приводит к ингибированию IRS-1 и активации фосфоинозитол-3-киназы (PI 3-киназы), что снижает захват глюкозы, стимулированный инсулином [43].

ЖК снижает внутриклеточный уровень Г-6-Ф. Инфузия ЖК оказывает значительный эффект на GLUT-4, окисление глюкозы и синтез гликогена, снижая эти процессы на 50—60% по сравнению с инфузией глицерина (контроль) и на 90% — при росте внутриклеточной концентрации Г-6-Ф [43]. Уровень IRS-1 ассоциировался с активностью фосфоинозитол-3-киназы и также был снижен в условиях этого эксперимента (см. рис. 1). Механизм, осуществляющий транслокацию транспортера GLUT-4 в мембране клетки, лимитирует захват глюкозы адипоцитами и миоцитами. Снижение утилизации глюкозы ведет к повышению ее уровня в крови, что вызывает компенсаторное высвобождение инсулина панкреатическими β -клетками.

Изначально главной причиной ИР считали нарушение метаболизма глюкозы, но в последнее время акцент был смещен в область нарушения обмена липидов, основной смысл которого заключается в том, что нарушение метаболизма ЖК приводит к аккумуляции липидов в мышцах, печени и β -клетках поджелудочной железы [43]. Аккумуляция липидов внутри миоцитов и гепатоцитов строго ассоциируется с ИР при диабете, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, при ожирении, а также у лиц с высоким риском развития СД.

Инфузия липидов ведет к их аккумуляции в скелетных мышцах и кратковременному повышению уровня триглицеридов (ТГ) в печени. В обоих случаях избыточная аккумуляция жиров в адипоцитах вызывает ИР в этих органах. В печени ИР может влиять на многие, но не на все инсулинчувствительные метаболические пути. Парадоксально, но некоторые из них в гепатоцитах (например, синтез ЖК) могут в значительной степени активироваться вследствие высокого уровня инсулина, в то время как другие метаболические пути (окисление ЖК и глюконеогенез) могут при этом оставаться сверхактивированными.

У линии мышей, характеризующихся повышенной экспрессией липопротеинлипазы, в мышцах и в печени накапливаются липиды, и в дальнейшем манифестируется тканеспецифическая ИР. Синтез *de novo* ЖК в печени независимо регулируется инсулином и глюкозой [3, 23, 30]. Некоторые исследователи предположили, что гиперинсулинемия может быть вовлечена в регуляцию липогенеза в мышцах и в печени путем повышения экспрессии белка, связывающегося с элементом, регулируемым стеролом 1с (SREBP-1с) — ключевого регулятора транскрипции синтеза липидов *de novo*. Этот фактор активирует транскрипцию всех генов, вовлеченных в липогенез [23, 26, 47]. Повышенный уровень экспрессии SREBP-1с в печени ведет к развитию классической жировой инфильтрации печени, усиливая липогенез [3, 4, 18].

ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ НАСГ

К аккумуляции интрамиоцеллюлярных липидов могут быть причастны факторы, связанные с пониженной активностью митохондриального окисли-

тельного фосфорилирования вследствие дефектов в митохондриальном геноме. Дефекты ферментов описаны также при исследовании изолированных митохондрий скелетных мышц человека при СД 2 типа. Эти данные свидетельствуют о том, что в генах ядерного генома, регулирующих биогенез, таких, как коактиватор ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом гамма (PPAR- γ), АМФ-активатор, Ca^{2+} /кальмодулинзависимая протеиназа IV могут составлять генетическую основу для наследования некоторых форм СД 2 типа [43].

Окисление ЖК с длинной и очень длинной цепью происходит не только в митохондриях (частично в микросомах и пероксисомах), но все же основным источником продукции свободных радикалов являются митохондрии. При перегрузке печени СЖК активируются PPAR- γ , регулирующие синтез ферментов, отвечающих за их окисление, что в результате приводит к повышению уровня пероксидов [21]. Образование свободных радикалов кислорода в среде, богатой липидами, вызывает их интенсивное окисление. Повышение окислительного стресса и пероксидация липидов индуцируют повреждение клеточных мембран, внутриклеточных органелл, митохондриальной ДНК и белков, связанных с дыхательной цепью [38, 40, 42]. Конечные продукты окислительного стресса активируют ядерный фактор каппа-В, который опосредует синтез оксида азота, ведущий к формированию пероксинитритов [19, 40, 48]. СЖК повышают экспрессию митохондриальной оксидазы СYP4A и СYP2E1, отвечающих за продукцию гидроксильных радикалов. Так как СYP2E1 ингибируется инсулином, уровень его экспрессии повышен в случае периферической ИР [11, 48]. Другим следствием повышения продукции свободных радикалов кислорода является индукция экспрессии лиганда Fas в мембране гепатоцитов, который в норме не экспрессируется, поскольку его промотор содержит связывающий сайт для ядерного фактора каппа-В. Взаимодействие лиганда Fas с гепатоцитом, экспрессирующими Fas, приводит к апоптозу [40, 41].

Компенсаторное повышение митохондриального β -окисления и кетогенез

Достижение равновесия между процессом избыточной аккумуляции ЖК в печени и их удалением осуществляется за счет усиления митохондриального β -окисления ЖК и кетогенеза. Механизм, отвечающий за усиление митохондриального β -окисления при НАСГ, ассоциированном с ИР, еще не выяснен. Предполагают, что этот механизм может быть связан с увеличением пула СЖК из-за усиления их поступления в печень и синтеза гепатоцитами [20]. Второй механизм, вероятно, связан с активностью карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (СРТ-1), что повышает интенсивность поступления длинноцепочечных ЖК в митохондрии. Это предположение подтверждено при исследовании экспериментальных животных с СД 1 или 2 типов, и более того, было установлено, что аффинность СРТ-1 к своему физиологическому ингибитору,

малонил-КоА, в этих условиях значительно снижена. Предполагают также, что активация PPAR-γ печени может частично объяснять повышение экспрессии и/или активности СРТ-1 и разобщающего белка-2 (UCP-2) при стеатозе, поскольку оба являются мишенями PPAR-γ [35]. UCP — это семейство белков внутренней мембраны митохондрий, и их основная функция состоит в том, что они опосредуют ток протонов через внутреннюю мембрану и таким образом разобщают окисление субстрата и синтез АТФ [38]. Повышение экспрессии UCP-2 может быть одним из способов усиления окисления печенью ЖК и ограничения стеатоза [17]. UCP-2 снижает образование РФК, но при этом он также уменьшает уровень АТФ, что делает клетку более чувствительной к инсулину и способствует апоптозу и некрозу клеток печени. Возможно, что синтез ацетоацетата из ацетил-КоА митохондриальной HMG-CoA синтазой (кетогенез) при НАСГ может быть повышен, хотя прямых доказательств этому нет. Другой механизм повышения окисления ЖК при НАСГ может осуществляться пероксисомами [15]. При стеатозе обнаружена пролиферация и увеличение количества и размера пероксисом печени [12, 19, 26].

Митохондриальный геном

Несмотря на то, что большая часть полипептидов респираторной цепи кодируется ядерной ДНК, все же 13 генов мтДНК кодируют рибосомальные гены и все митохондриальные транспортные РНК, необходимые для синтеза белков в митохондриальном матриксе. ДНК митохондрий крайне чувствительна к окислительным повреждениям, что связано, с одной стороны, со способностью внутренней мем-

браны генерировать РФК, а с другой — с отсутствием протективных гистонов и неоперативностью репарационной системы в митохондриях. Отмечено отсутствие нуклеотидной эксцизионной системы репарации (NER) или ее неэффективность. Система восстановления нуклеотидных пар (BER) позволяет митохондриям эффективно восстанавливать окисленные основания ДНК (такие как 8-гидроксидеоксигуанозин) и сайты ДНК с недостающими пуриновыми или пиримидиновыми основаниями. Недостаточная эффективность NER системы в митохондриях может приводить к вырождению митохондриального генома [9, 16, 19].

Таким образом, несмотря на то, что митохондрии являются источником РФК при НАСГ в этих клеточных органеллах нет надежной системы защиты от повреждений ДНК, вызываемых этими радикалами, что в итоге приводит к ее вырождению, часто наблюдаемому не только в клетках печени, но и в клетках периферической крови.

МЕХАНИЗМ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Хотя механизмы стеатоза печени при первичной НАСГ не до конца выяснены, известно, что они включают повышение поступления ЖК в печень и синтеза ЖК печенью. При НАСГ отмечено снижение синтеза аполипопротеина В (апоВ) печенью, что не совсем понятно, так как секреция ТГ в этих условиях остается повышенной или может быть несколько снижена. Повышение поступления ЖК в печень играет ключевую роль в развитии стеатоза при СД 2 типа. В норме инсулин блокирует липолиз в адипоцитах в результате ингибирования гормончувствительной липопротеинлипазы (ГЧЛ) (рис. 2). Этот фермент гидролизует триацилглице-

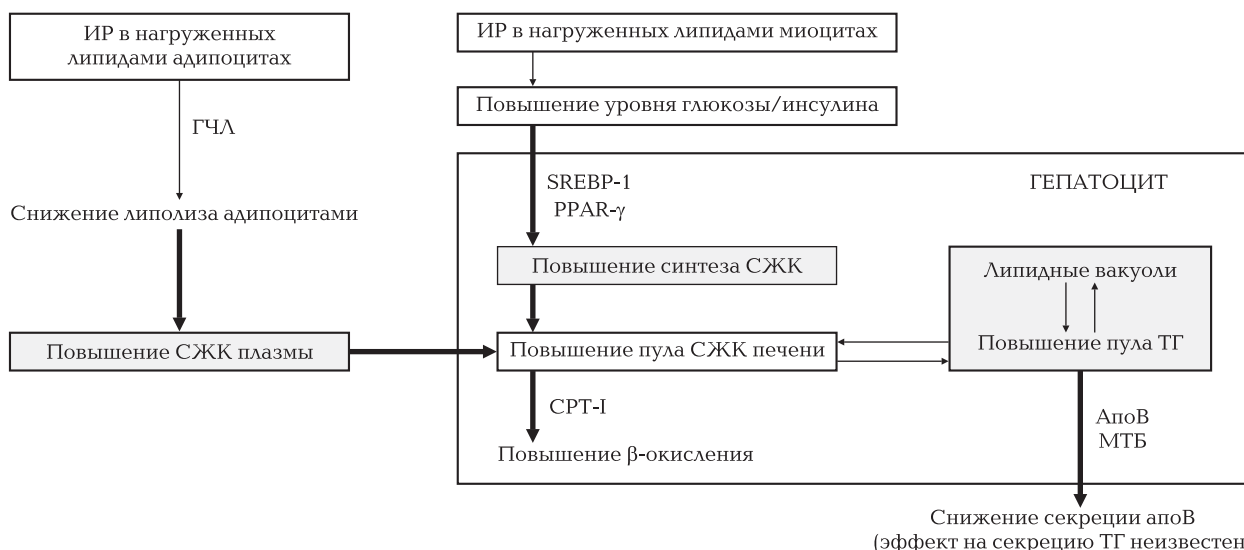


Рис. 2. Механизм накопления липидов печенью при гиперинсулинемии и резистентности к инсулину адипоцитов и миоцитов

Инсулинорезистентность нагруженных липидами адипоцитов влияет на активность гормончувствительной липазы (ГЧЛ), увеличивая гидролиз триглицеридов и экскрецию свободных жирных кислот из адипозной ткани и захват их печенью. ИР миоцитов приводит к повышению уровня глюкозы и/или инсулина, усиливающих синтез жирных кислот печенью, стимулируя белок, связывающийся с элементом, регулируемым стеролом (SREBP-1c), и рецептором, активируемым пролифератором пероксисом γ (PPAR-γ). При избыточном поступлении липидов в печень основной компенсаторный путь заключается в усилении β-окисления СЖК в митохондриях, благодаря усилению резистентности карнитинпальмитолтрансферазы I (CPT-1) к ингибиторным эффектам малонил-КоА [19].

рол до 2 молекул ЖК и моноацилглицерола, который затем гидролизуется другими липазами до глицерина и одной молекулы ЖК. При нормальной чувствительности к инсулину жир сохраняется в адипоцитах, а при состоянии натошак высвобождается. При ИР у пациентов с ожирением адипоциты перегружены липидами, происходит значительное высвобождение глицерола и ЖК в циркуляцию, что является нормой только при состоянии натошак, ЖК легко захватываются гепатоцитами. Происходит не только интенсивный захват ЖК печенью из плазмы, но и активный их синтез. Таким образом, повышение уровня глюкозы и инсулина ведет к повышению синтеза ЖК и ТГ в печени. Этот эффект в определенной степени является следствием повышения уровня SREBP-1c и PPAR- γ — двух транскрипционных факторов, которые активируют синтез и секрецию ферментов, отвечающих за липогенез (ацетил-КоА-карбоксилазу, глицерол-3-фосфат ацилтрансферазу, стерил-КоА-десатуразу), которые способствуют образованию ЖК и ТГ [30, 31, 43].

Таким образом, было показано, что повышение липогенеза является ключевым событием, ведущим к массивному стеатозу. При НАСГ отмечено снижение выхода апоВ из печени. Уменьшение мРНК гена апоВ отмечено у некоторых пациентов с НАСГ. Причиной этого может быть либо снижение транскрипции гена, синтеза и секреции белка печенью, либо снижение стабильности мРНК апоВ. Снижение синтеза апоВ и его секреции при НАСГ на фоне высокого уровня секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) печенью может быть связано с преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц ЛПНП, перегруженных ТГ [13, 37, 43].

Некоторые виды полиморфизма апоВ и микросомального белка, переносящего триглицериды (МТБ), способны повышать риск НАСГ. Активность МТБ может ингибироваться при гепатите С вирусными белками, некоторыми лекарственными препаратами или этанолом, что в свою очередь вызывает накопление жира у пациентов с ИР и в дальнейшем приводит к стеатозу [13, 39].

ВОСПАЛЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

НАСГ — патология печени, которая характеризуется стеатозом, перипортальным и лобулярным воспалением. Ожирение является не только очень распространенной причиной ИР, но и связано с системным хроническим воспалительным ответом, характеризующимся изменением продукции цитокинов и активацией воспалительного сигнального пути [10, 24]. Предлагаются два возможных пути возникновения ИР, связанных с воспалением. Первый заключается в том, что активация посредников воспалительного сигнала может непосредственно влиять на фосфорилирование серина IRS-1 в инсулинчувствительных клетках, таких, как гепатоциты и миоциты, и таким образом индуцировать ИР. Второй путь связан с инфильтраци-

ей воспалительных клеток в адипозную ткань, которая может влиять на метаболизм липидов в адипоцитах (например, ФНО- α способствует липолизу), а также на выработку цитокинов в адипозной ткани, что в свою очередь передает сигнал другим метаболически активным тканям [24].

Отмечено повышение экспрессии ФНО- α в эксперименте и в клинических исследованиях при ожирении. Блокирование гена ФНО- α или инфузия антител к ФНО- α снижали ИР в эксперименте. Тем не менее, инфузия антител к ФНО- α у человека не влияла на ИР [36]. Ключевой механизм, путем которого ФНО- α индуцирует ИР, связывают с фосфорилированием серина IRS-1 [45] (рис. 3).

Индуцированное ЖК фосфорилирование серина IRS-1 может опосредоваться другим воспалительным медиатором — I κ B киназой- β (IKK- β). Эта гипотеза была подтверждена исследованиями. В них показано фармакологическое ингибирование активности IKK- β высокими дозами салицилатов. А мутация этого гена может улучшать чувствительность к инсулину у кроликов с ожирением при их содержании на диете, обогащенной жирами или при инфузии липидов [28]. В клинических исследованиях применение высоких доз салицилатов в течение 2 нед у пациентов с СД 2 типа снижало гипергликемию натошак, продукцию базального уровня глюкозы печенью и улучшало захват глюкозы периферическими тканями [25].

Последующими исследованиями была идентифицирована другая воспалительная сериновая киназа — Jun киназа-1 (JNK1), потенциально вовлеченная в индуцирование фосфорилирования серина IRS-1 [22]. Активность JNK1 коррелировала с фосфорилированием серина IRS-1 и ИР.

Провоспалительные цитокины стимулируют продукцию белков семейства супрессоров сигнального пути цитокинов (SOCS). Белки этой группы представлены в качестве связующего звена между биохимическими процессами, происходящими при ИР, и воспалением. SOCS3 является одним из потенциальных агентов, обеспечивающих связь между ожирением, воспалением и ИР [8]. Предполагают, что семейство белков SOCS участвует в механизмах обратной связи сигнального пути цитокинов. Их экспрессия обычно увеличивается через активацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции путями, опосредованными активацией ядерного фактора каппа-В. Увеличение экспрессии SOCS3 обнаружено в гипоталамусе, где этот фактор может быть вовлечен в индуцирование резистентности к лептину [8]. Эти данные предполагают возможность унифицированного механизма ИР и лептинорезистентности, состояний, которые часто бывают при ожирении. Избыток или дефицит других адипокинов также может влиять на патогенез ИР, но их роль еще недостаточно выяснена.

АПОПТОЗ

В норме гепатоциты экспрессируют мембранные рецепторы Fas, но не экспрессируют его ли-

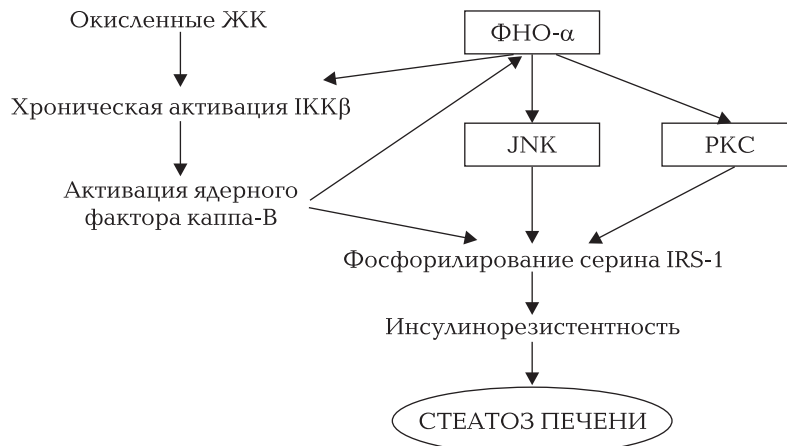


Рис. 3. Основные пути передачи сигнала фактора некроза опухоли α (ФНО- α)

Активация системы ФНО- α вызывает инсулинорезистентность (ИР), ингибируя стимулированный инсулином транспорт глюкозы в скелетных мышцах — первичное метаболическое нарушение при ИР и СД 2 типа. Механизм ингибирования ФНО- α сигнала инсулина осуществляется путем фосфорилирования серина субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1). Индукция фосфорилирования серина IRS-1 осуществляется также окисленными жирными кислотами (ЖК) через активацию воспалительного медиатора ИкКиназы β (ИКК β) и ядерного фактора каппа-В. В передаче воспалительного сигнала также участвует Jan-киназа (JNK) и протеинкиназа с (PKC).

ганды, предотвращая гибель клетки. Некоторые факторы, ведущие к повышению РФК, такие как лекарственные препараты и алкоголь, вызывают экспрессию лигандов Fas гепатоцитами. Лиганды одной клетки могут взаимодействовать с рецепторами другой, вызывая апоптоз гепатоцитов [40, 41]. РФК также повышают синтез ФНО- α . У пациентов с НАСГ отмечен высокий уровень мРНК этого фактора. Помимо того, при ожирении ФНО- α также синтезируют перегруженные липидами адипоциты, он может высвобождаться купферовскими клетками, индуцированными бактериальными эндотоксинами при сверхэкспрессии их рецепторов на поверхности клеток. Взаимодействие рецептора Fas с лигандом, ФНО- α — с соответствующим рецептором активирует превращение прокаспазы-8 в активную форму, которая разрезает ВНЗ, взаимодействуя с агонистом домена смерти (Bid). Встраивание в митохондриальную мембрану усеченного Bid повышает проницаемость этой мембраны. Bid также индуцирует конформационные изменения в Bcl-2 — ассоциированном протеине X (Bax) и в молекуле его аналога Bak, который транслоцируется в митохондрии, формируя каналы во внешней мембране митохондрий. Повышение проницаемости наружной мембраны приводит к высвобождению цитохрома из межмембранного пространства митохондрий, блокируя поток электронов в респираторной цепи и увеличивая образование митохондриальных РФК. Последние влияют на другие митохондрии и открывают поры внутренних мембран, вызывая вытекание матрикса, разрушение внутренней мембраны. При увеличении проницаемости внешней мембраны и разрушении внутренней мембраны цитохром с и другие проапоптотические факторы выходят в межмембранное пространство и активируют каспазу-9 в цитозоле. Каспаза-9 в свою очередь активирует эфektor каспаз, который является триггером процесса апоптоза. Апоптоз иг-

рает важную роль как при АСГ, так и при НАСГ. Помимо того, увеличение проницаемости мембран митохондрий может приводить к некрозу. В случае повреждения синтеза АТФ в митохондриях при повышении проницаемости мембран происходит некроз клеток [19].

ФИБРОЗ

Фиброз гепатоцитов происходит в результате активации купферовских и звездчатых клеток печени. Активированные купферовские клетки высвобождают трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), который в свою очередь стимулирует звездчатые клетки печени к синтезу коллагена. В настоящее время доказано, что РФК и пероксидация липидов играют ключевую роль в инициации и прогрессировании фиброза [44, 45] (рис. 4). Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) участвуют в процессе фиброгенеза при стеатогепатите, повышая продукцию макрофагами ТФР- β , с одной стороны, и продукцию коллагена, активируя звездчатые клетки, с другой. Подтверждение роли ПОЛ при стеатозе как триггера процесса фиброза получено в экспериментальных условиях [37]. Применение витамина Е ингибировало фиброз у мышей, находящихся на метионин/холин-дефицитной диете в моделях НАСГ. В пилотных исследованиях НАСГ у человека витамин Е снижал уровень ТФР- β плазмы крови и вызывал тенденцию к снижению фиброза печени. На процесс фиброгенеза оказывает влияние лептин. Этот адипокин воздействует на купферовские и синусоидальные клетки, стимулируя в них синтез ТФР- β , а также повышает экспрессию рецептора этого фактора в звездчатых клетках. Помимо этого, отмечено свойство лептина повышать синтез коллагена звездчатыми клетками. Активирование звездчатых клеток приводит в дальнейшем к формированию рецепторов лептина и высвобождению этого адипокина, который может действовать в клетках по аутокринному механизму [46]. Поэто-

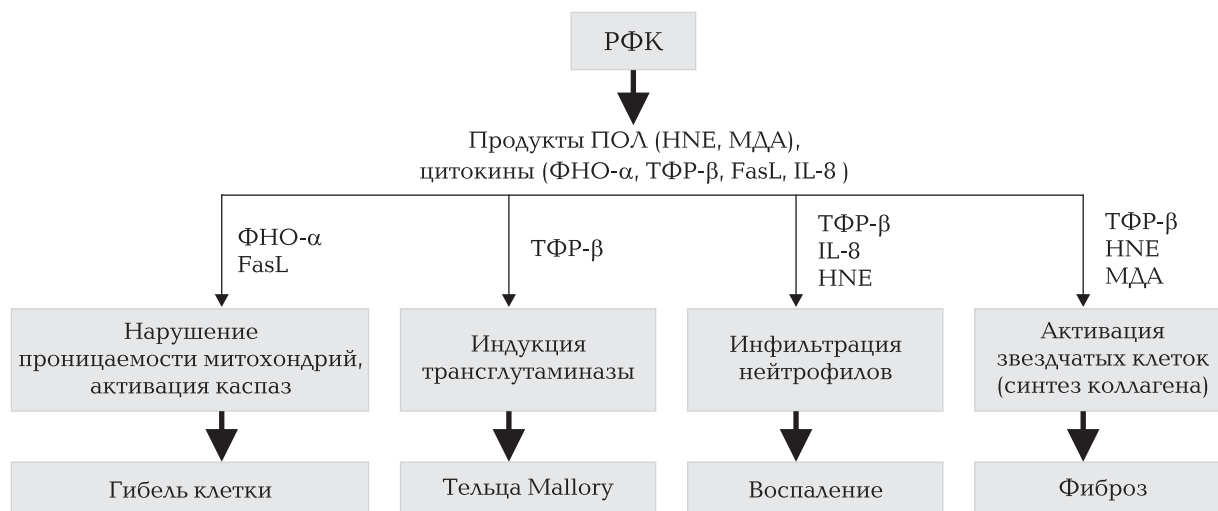


Рис. 4. Роль избыточного образования кислородных радикалов и перекисного окисления липидов в патологии печени. Избыточная продукция реактивных форм кислорода (РФК) и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — 4-гидроксиноненаля (HNE) и малонового диальдегида (MDA) — способствуют повышенной экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 8 (IL-8), а также Fas лиганда (FasL) и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), накопление которых вызывает повреждение гепатоцитов.

му плазменный уровень лептина у пациентов с ожирением повышен. Его профибротическое действие играет значительную роль в патогенезе НАСГ у пациентов с ожирением. Установлена корреляция между гиперлипидемией и фиброзом или воспалением. Последующие исследования должны конкретизировать роль лептина в фиброгенезе при НАСГ и выяснить молекулярные механизмы этого процесса [32].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СТЕАТОЗА И СТЕАТОГЕПАТИТА

При избыточном весе или ИР у некоторых пациентов развивается стеатоз, в то время как у других — стеатогепатит и цирроз. Некоторые случаи прогрессирования болезни могут быть объяснены полиморфизмом генов. В частности, полиморфизм гена ФНО- α в промоторной области и гена МТБ играют значительную роль в стеатозе и НАСГ. Аллель А гена ФНО- α отвечает за повышенную экспрессию гена купферовскими клетками и связан с риском ИР и стеатозом печени неалкогольной этиологии. ФНО- α может повреждать сигнальные пути инсулина в различных тканях и повышать синтез ЖК в печени. На культуре миоцитов было показано, что ФНО- α индуцирует вырождение митохондриальной ДНК (мтДНК) через РФК-зависимые механизмы [42]. Если такой же механизм реализуется в печени, то это в некоторой степени может объяснить истощение мтДНК, выявляемое у пациентов с НАСГ. Наконец, повышение экспрессии ФНО- α при НАСГ связано с повышением экспрессии мРНК рецептора p55 ФНО- α [2, 19].

Полиморфизм гена МТБ, снижающий активность белка, может вызывать снижение секреции ЛПОНП и экскреции липидов печенью. У пациентов с НАСГ, гетерозиготных по полиморфизму гена HFE (дефекта, отвечающего за гемохроматоз),

наблюдается повышение уровня железа в печени. У носителей этой мутации может быть повышен риск фиброза, который является следствием окислительного стресса и ПОЛ, вызванного накоплением железа в печени. Наконец, идентифицированы мутации, способные повышать риск как АСГ, так и НАСГ. К ним относятся мутации рецептора эндотоксина MD14 и диморфизм в последовательности мтДНК — MnSOD [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ряд генетических факторов, образ жизни, привычки в питании могут играть значительную роль в патогенезе НАСГ. Преобладание в рационе насыщенных жиров и дефицит полиненасыщенных способствует повышению риска НАСГ. Снижение веса у пациентов с ожирением уменьшает аккумуляцию жира печенью. В то же время, быстрое снижение веса у пациентов с ожирением, значительные изменения в диете могут оказывать противоположный эффект, способствуя развитию НАСГ. Строгая диета или тотальное повышение липолиза адипоцитами и массивное высвобождение ЖК приводят к повышению пула жира в печени. Это может привести к повреждению митохондриального дыхания. Пост также может вызвать истощение эндогенного антиоксиданта глутатиона и повышение перекисаации липидов или цитокин-опосредованную гибель клеток. Быстрое снижение веса при голодании, строгая диета, ... или гастропластика парадоксально повышает воспаление в печени и фиброз. В последнее время на основании данных экспериментальных и клинических исследований было показано, что лекарственные препараты, применяемые с целью предотвращения или лечения НАСГ, в том числе метформин и розиглитазон, повышают чувствительность печени к инсулину, некоторые гиполлипидемические пре-

параты (такие как фибраты, пробукол и бетаин) могут улучшать секрецию ЛПОНП печенью. Особое внимание заслуживает L-карнитин — фак-

тор, опосредующий окисление длинноцепочечных ЖК, который способствует удалению окисленных эндогенных метаболитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.
2. Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Значения генетичних чинників для розвитку і прогресування стеатозу печінки // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— № 4.— С. 107—114.
3. Фагеевко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— № 3.— С. 88—95.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2000.— Vol. 2346.— P. 1221—1231.
5. Araya J. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Clin. Sci. (Lond).— 2004.— Vol. 106.— P. 635—643.
6. Bajaj M. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes // Diabetes.— 2003.— Vol. 52.— P. 1364—1370.
7. Bergamini C.M., Gambetti S., Dondi A., Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage // Curr. Pharm. Des.— 2004.— Vol. 10.— P. 1611—1626.
8. Bjorbaek C., El-Hashimi K., Frantz J.D. et al. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance // J. Biol. Chem.— 1999.— Vol. 274.— P. 30059—30065.
9. Bogenhagen D.F. Repair of mtDNA in vertebrates // Am. J. Hum. Genet.— 1999.— Vol. 64.— P. 1276—1281.
10. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology // Sem. Liv. Dis.— 2001.— Vol. 21.— P. 3—16.
11. Chalasani N., Gorki J.C., Asghar M.S. et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology.— 2003.— Vol. 37.— P. 544—550.
12. Chavin K.D., Yang S., Lin H. et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion // J. Biol. Chem.— 1999.— Vol. 274.— P. 5692—5700.
13. Charlton M., Sreekumar R., Rasmussen D. et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology.— 2002.— Vol. 35.— P. 898—904.
14. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G. et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome // Hepatology.— 2002.— Vol. 35.— P. 373—379.
15. De Craemer D., Pauwels M., Van den Branden C. Alterations of peroxisomes in steatosis of the human liver: a quantitative study // Hepatology.— 1995.— Vol. 22.— P. 744—752.
16. Croteau D.L., Stierum R.H., Bohr V.A. Mitochondrial DNA repair pathways // Mutat. Res.— 1999.— Vol. 434.— P. 137—148.
17. Echtay K.S., Roussel D., St-Pierre J. et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins // Nature.— 2002.— Vol. 415.— P. 96—99.
18. Fajas L. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1.— P. implications for adipocyte differentiation and metabolism // Mol. Cell. Biol.— 1999.— Vol. — P. 5495—5503.
19. Fromenty B., Robin M.A., Igoudjil A. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH // Diabetes Met.— Vol. 30, N 2.— 2004.— P. 121 — 138.
20. Fromenty B., Pessayre D. Inhibition of mitochondrial β -oxidation as a mechanism of hepatotoxicity // Pharmacol. Ther.— 1995.— Vol. 67.— P. 101—154.
21. Gavrilova O. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass // J. Biol. Chem.— 2003.— Vol. 278.— P. 34268—34276.
22. Hiroshumi J., Tuncman G., Chang L. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance // Nature.— 2002.— Vol. 420.— P. 333—336.
23. Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver // J. Clin. Invest.— 2002.— Vol. 109.— P. 1125—1131.
24. Hotamisligil G.S. Inflammatory pathways and insulin action // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.— 2003.— Vol. 27.— Suppl. 3.— S53—S55.
25. Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B. et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes // J. Clin. Invest.— 2002.— Vol. 109.— P. 1321—1326.
26. Jeffrey D., Browning J., Horton D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // Clin Invest.— 2004.— Vol. 114, N 2.— P. 147—152.
27. Kern P.A., Rananathans S., 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.— P. E745—E751.
28. Kim J.K., Kim Y.J., Fillmore J.J. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate // J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 108.— P. 437—446.
29. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance // Curr. Drug. Targets.— 2004.— Vol. 5, N 3.— P. 241—250.
30. Koo S.-H., Dutcher A.K., Towle H.C. Glucose and insulin function through two distinct transcription factors to stimulate expression of lipogenic enzyme genes in liver // J. Biol. Chem.— 2001.— Vol. 276.— P. 9437—9445.
31. Lam T.K.T. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.— 2003.— Vol. 284.— E863—E873.
32. Matsusue K., Haluzik M., Lambert G. et al. Liver specific disruption of PPAR-g in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes // J. Clin. Invest.— 2003.— Vol. 111.— P. 737—747.
33. Mishima Y., Knyama A., Tada A. et al. Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract.— 2001.— Vol. 52.— P. 119—123.
34. Musso G., Gambino R., De Michieli F. et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology.— 2003.— Vol. 37.— P. 909—916.
35. Nakatani T., Tsuboyama-Kasaoka N., Takahashi M. et al. Mechanism for peroxisome proliferator-activated receptor- α activator-induced up-regulation of UCP-2 mRNA in rodent hepatocytes // J. Biol. Chem.— 2002.— Vol. 277.— P. 9562—9569.
36. Obei F., Hurel S., Newkirk J. et al. Effects of engineering human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM // Diabetes.— 1996.— Vol. 45.— P. 881—885.
37. Pan M. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic adipoprotein B degradation and VLDL production // J. Clin. Invest.— 2004.— Vol. 113.— P. 1277—1287.

38. *Perez-Carreras M.* Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*.— 2003.— Vol. 38.— P. 999—1007.
39. *Perlemuter G, Sabile A, Letturon P. et al.* Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // *FASEB J.*— 2002.— Vol. 16.— P. 185—194.
40. *Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2002.— Vol. 282.— P. G193—G199.
41. *Rashid A., Wu T., Huang C. et al.* Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver // *Hepatology*.— 1999.— Vol. 29.— P. 1131—1138.
42. *Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // *Gastroenterology*.— 2001.— Vol. 120.— P. 1183—1192.
43. *Savage D.B., Petersen K.F., Shulman G.I.* Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation // *Hypertension*.— 2005.— Vol. 45.— P. 828—833.
44. *Sepulveda-Flores R.N., Vera-Cabrera L., Flores-Gutierrez J.P. et al.* Obesity-related non-alcoholic steatohepatitis and TGF-beta1 serum levels in relation to morbid obesity // *Ann. Hepatol.*— 2002.— Vol. 1, N 1.— P. 36—39.
45. *Sethi J.K., Hotamisligil G.S.* The role of TNF alpha in adipocyte metabolism // *Semin. Cell. Dev. Biol.*— 1999.— Vol. 10.— P. 19—29.
46. *Stejskal D., Ruzicka V., Adamovska S. et al.* Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomou Czech Repub.*— 2003.— Vol. 147, N 2.— P. 167—172.
47. *Stoeckman A.K., Towle H.C.* The role of SREBP-1c in nutritional regulation of lipogenic enzyme gene expression // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 277.— P. 27029—27035.
48. *Weltman M.D., Farrell G., Hall P. et al.* Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*.— 1998.— Vol. 27.— P. 128—133.
49. *Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al.* Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta // *Science*.— 2001.— Vol. 293.— P. 1673—1677.

РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТІ У РОЗВИТКУ СТЕАТОГЕПАТИТУ

О.Я. Бабак, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова

Резистентність до інсуліну та компенсаторна гіперінсулінемія знижують ліполіз, що спричинює ожиріння. Накопичення жирних кислот у гепатоцитах, окислювальний стрес, зростання рівня фактора некрозу пухлини α , порушення функції мітохондрій та виродження мітохондріальної ДНК відіграють важливу роль у розвитку неалкогольного стеатогепатиту.

ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN STEATOHEPATITIS PROGRESSION

O.Ya. Babak, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova

Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia decrease lipolysis that cause the obesity. The increment of fatty acids in hepatocytes, oxidative stress, increase of tumour necrosis factor- α level, mitochondrial function disorders, and depletion of mitochondrial DNA play a significant role in the progression of nonalcoholic steatohepatitis.