

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко

Институт терапии АМН Украины им. Л.Т. Малої, Харьков

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, белки, связывающие жирные кислоты, факторы транскрипции.

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислиппротеидемия и неалкогольная жировая печень — компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1,3,6]. Распространенность неалкогольной жировой печени в популяциях составляет от 14 до 24%, частота развития ожирения и диабета 2 типа в популяции сходна с таковой стеатоза печени. В этнических группах распространенность неалкогольной жировой печени к циррозу может значительно отличаться [9, 11, 12].

Неалкогольное жировое перерождение печени — клинико-патологический термин, включающий спектр метаболических нарушений от аккумуляции триглицеридов (ТГ) в печени, стеатоз печени, до стеатоза с инфильтрацией — стеатогепатита, фиброза и цирроза. Избыток ТГ в печени может быть связан с питанием, многочисленными генетическими дефектами метаболизма энергии, с лекарственными препаратами. Тем не менее наиболее общим нарушением, связанным со стеатозом печени, является ИР [14, 25, 34].

Жировая ткань — важный источник фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), который регулирует чувствительность к инсулину. Помимо этого, ФНО- α подавляет экспрессию белка, регулирующего захват жирных кислот (ЖК) и липогенез, тем самым вызывает повышение уровня свободных ЖК. ФНО- α снижает синтез белков, опосредующих эффекты инсулина: белок, связывающий жирные кислоты (FABP) α 2 адипоцитов, адипсин и белок, переносящий глюкозу в клетку — GLUT4.

ФНО- α также является промотором снижения экспрессии ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом гамма (PPAR- γ), обеспечивающих нормальную чувствительность клеток к инсулину. Концентрация сывороточного ФНО- α коррелирует со степенью ожирения и гиперинсулинемией. При неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) отмечена сверхэкспрессия мРНК ФНО- α и уровня белка в адипозной ткани, в печени. Роль других цитокинов, генерируемых адипо-

цитами, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) в ИР исследована недостаточно. Подобно ФНО- α , ИЛ-6 ингибирует липопротеинлипазу, но в отличие от ФНО- α , не стимулирует липолиз. Установлена значительная корреляция между ИР и уровнем ИЛ-6 при ожирении [2, 28, 36].

С.Р. Day и соавторы предложили двухэтапную модель прогрессирования неалкогольной болезни жировой печени. Первый этап включает накопление ТГ в цитоплазме гепатоцитов. При этом болезнь не прогрессирует, если не происходят события, следствием которых является воспаление, клеточная смерть, фиброз, по физиологическим признакам сходных с неалкогольным стеатозом [16].

Ряд молекулярных и физиологических изменений, происходящих при ИР, приводят к аккумуляции ТГ в печени. Причина аккумуляции ТГ состоит в том, что при ожирении и ИР повышается выхода свободных жирных кислот (ЖК) из адипоцитов. Увеличение адипозной массы и гидролиза ТГ путем активации гормончувствительной липопротеинлипазы отвечает за повышение плазменного уровня свободных ЖК. Степень захвата свободных ЖК печенью увеличивается пропорционально повышению их уровня в плазме. Основная метаболическая функция печени заключается в поддержании уровня глюкозы плазмы независимо от приема пищи или натошак. В условиях отсутствия недостатка энергии глюкоза превращается в ЖК через пируват, который поступает в цикл Кребса. Цитраты из цикла Кребса поступают в цитозоль, где они преобразуются в ацетил-СоА с помощью АТФ-цитратлиаза. Затем ацетил-СоА карбоксилаза превращает ацетил-СоА в малонил-СоА, который используется для синтеза ЖК в форме пальмитиновой кислоты (С16:0). Пальмитиновая кислота десатурируется стероил-СоА десатуразой до пальмитоолеиновой кислоты или дальнейшей элонгацией элонгазой ЖК до стеариновой кислоты (С18:0), которая также может десатурироваться до олеиновой кислоты (С18:1). Эти ЖК используются для синтеза ТГ — первичного источника сох-

ранения и транспорта энергии. В эксперименте на животных и у человека при стеатозе печени накапливается избыточное количество олеиновой кислоты — конечного продукта синтеза ЖК *de novo*, свидетельствующее о том, что при инсулинорезистентной печени уровень синтеза ЖК повышен [4, 5, 15, 39].

На моделях животных с неалкогольным стеатозом печени получены и представлены новые данные о молекулярных и физиологических изменениях, отвечающих за этапы прогрессирования стеатоза печени до стеатогепатита и рака печени.

Синтез *de novo* ЖК в печени независимо регулируется инсулином и глюкозой [25, 30, 31]. Способность инсулина активировать липогенез опосредуется мембранными транскрипционными факторами, к которым относится белок, связывающийся с элементом, регулируемым стеролом (в английском варианте *sterol regulatory element-binding protein 1c* — SREBP-1c), одной из трех форм SREBP, семейства bHLH-Zip транскрипционных факторов. В ядре SREBP-1c активирует транскрипцию всех генов, вовлеченных в липогенез [19]. Сверхэкспрессия SREBP-1c в печени трансгенных мышей ведет к развитию классической жировой инфильтрации печени в результате усиления липогенеза. Повышение уровня синтеза печенью ЖК у трансгенных мышей с ИР диабетом и ожирением вызывает развитие жировой печени. Гиперинсулинемия и повышение уровня продукции глюкозы печенью служит маркером резистентности к инсулину. Можно предположить, что при инсулинорезистентности SREBP-1c не активируется, но было установлено, что даже при значительной выраженности ИР инсулин стимулирует транскрипцию SREBP-1c в печени посредством повышения уровня синтеза ЖК *de novo* [24, 45]. Исследована связь SREBP-1c с аккумуляцией ТГ в ИР печени у *ob/ob* мышей с ожирением и ИР в результате мутации в гене лептина и стеатозом печени. Инактивирование SREBP-1 гена в печени *ob/ob* мышей приводит к 50% снижению ТГ печени. Таким образом, SREBP-1c играет значительную роль в развитии стеатоза печени в этой модели ИР [46, 48]. Помимо этой функции, SREBP-1c также способен активировать ацетил-СоА карбоксилазу (АКА2) — изоформу АКА, продуцирующую малонил-СоА в мембране митохондрий. Повышение уровня малонил-СоА вызывает снижение окисления ЖК вследствие ингибирования карнитинпальмитоилтрансферазы-1, которая переносит ЖК в митохондрии. Ключевая роль АКА2 в метаболизме ЖК была исследована у мышей с делецией в этом гене, вызывающей его инактивирование. Мыши с заблокированным геном были резистентны к ожирению даже в случае повышения активности карнитинпальмитоилтрансферазы-1, что в результате повышало уровень окисления ЖК. Стимуляция экспрессии малонил-СоА декарбоксилазы (фермента, расщепляющего малонил-СоА), вызванная аденовирусом, также усиливает β -окисление ЖК и приводит к снижению уровня ТГ печени [4,5].

Стимуляция липогенеза глюкозой осуществляется посредством вторичного транскрипционного фактора — белка, отвечающего за связывание с глюкозой, в английском варианте *carbohydrate response element binding protein* (ChREBP) [49]. Глюкоза активирует ChREBP, регулируя вход ChREBP в ядро из цитоплазмы и связывание фактора транскрипции с ДНК, стимулируя связывание ChREBP с E-блоком фрагмента в промотере печеночного типа пируваткиназы (L-ПК) — ключевого фермента гликолиза. L-ПК катализирует превращение фосфоэнтолапирувата в пируват, который поступает в цикл Кребса, где превращается в цитрат — источник ацетил-СоА, используемый для синтеза ЖК [26, 27]. У мышей с заблокированным ChREBP экспрессия L-ПК в печени снижается на 90%, а уровень мРНК всех ферментов синтеза ЖК — на 50%. Это доказывает, что ChREBP может независимо стимулировать транскрипцию всех генов липогенеза. Активация L-ПК стимулирует как гликолиз, так и липогенез. Глюкоза превращается в ЖК при условии избытка энергии. В то же время инактивация ChREBP снижает развитие жировой печени при ИР состоянии. Чрезмерная стимуляция липогенеза ChREBP может иметь значение только в случае гипергликемии.

Третьим транскрипционным фактором, участвующим в развитии стеатоза печени, признан PPAR- γ — один из членов семейства ядерных рецепторов гормонов, необходимых для нормальной дифференциации адипоцитов [18]. В норме в печени PPAR экспрессируются в незначительных количествах, в то время как в моделях животных с ИР и жировой печенью экспрессия PPAR- γ значительно повышена.

PPARs экспрессируются в сердце, скелетных мышцах, почках, печени, кишечнике и в жировой ткани. PPARs играют определенную роль в регуляции метаболизма липидов и гомеостазе энергии. PPARs вовлечены и в поглощение диетарных ЖК с длинными цепями в кишечнике, в пероксисомальное и митохондриальное бета-окисление и синтез ЖК в печени, а также в контроль воспаления. PPARs играют ключевую роль в дифференциации адипоцитов и модуляции ИР клетки. PPARs имеют довольно широкую лигандную селективность. Все три типа рецепторов (α/γ) связываются и активируются ненасыщенными ЖК [47]. Помимо этого, рецепторы активируются некоторыми эйкозаноидами: 15-диокси-12,14-простагландином J2, лейкотриеном B4 [25]. В последние годы синтезированы различные селективные компоненты, и некоторые из них применяются в клинике для коррекции различных нарушений: от диабета до рака. Подобно другим нестероидным ядерным рецепторам, PPARs ассоциируются с RXR (NR 2B1, NR 2B2, NR 2B3), формируя гетеродимеры, которые связываются с отдельными ответственными элементами в промоторной области генов-мишеней, действуя как лиганд-индуцибельные транскрипционные факторы. Данные об основных функциях факторов транскрипции генов, ответственных за метаболизм липидов представлены в таблице.

Таблица. Регуляция и функции факторов транскрипции, участвующих в развитии стеатоза печени

Фактор транскрипции	Основная функция	Активаторы фактора транскрипции
SREBP-1c — белок, связывающийся с элементом, регулируемым стеролом	Активирует транскрипцию всех генов липогенеза; повышает синтез ЖК печенью; активирует ацетил-СоА карбоксилазу	Повышение уровня инсулина, SOCS-1 и -3 (супрессоров цитокиновых сигналов)
ChREBP — белок, связывающийся с углеводородответственным элементом	Активирует транскрипцию генов липогенеза, печеночный тип пируваткиназы — ключевой фермент гликолиза	Повышение уровня глюкозы
PPARs — рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом	Дифференциация адипоцитов, регуляция метаболизма липидов, поглощение ЖК; модуляция ИР; регуляция транскрипции генов, кодирующих микросомальные, пероксисомальные и некоторые митохондриальные ферменты метаболизма ЖК в печени	Ненасыщенные ЖК, простагландин J2, лейкотриен B4, FABPs, SREBP-1c

Многие липофильные компоненты и их метаболиты связываются с белками семейства внутриклеточных липид-связывающих белков (iLBPs). Это семейство низкомолекулярных белков (от 14 до 15 кДа) включает CRBP-I, -II и девять известных изоформ FABPs. iLBPs отличаются эволюционной консервативностью, что указывает на важность его роли, но точно ее определить еще не удалось. Известна только основная функция iLBPs, которая заключается в солюбилизации и защите лигандов в водном пространстве, и функция содействия транспорту через цитозоль. В последние годы внесена некоторая ясность относительно роли iLBPs: помимо основной, она заключается в специфической функции этого белка — регуляции метаболизма и активации их лигандов. Установлено, что функция CRABP-II, но не CRABP-I, состоит в непосредственной доставке ретинойвой кислоты к ядерному рецептору, который активируется этим гормоном (RAR). CRABP-II-RAR представляет собой короткоживущий комплекс, быстро диссоциирующий после транспорта лиганда. Возможно также, что некоторые FABPs кооперируются с определенными подтипами PPARs в опосредовании активности транскрипции их общих лигандов. Установлено, что FABPs повышают уровень транскрипции PPARs. У линии генетически модифицированных мышей с ингибированной экспрессией FABP, как и у дикого типа при содержании их на диете с высоким содержанием жиров, развивается ожирение. Но в отличие от контроля, у них не развивается ИР и диабет. Интересен также тот факт, что у гетерозиготных по PPAR мышей, подобно нулевым по FABP, в сравнении с диким типом повышена чувствительность к инсулину. Несмотря на то что роль PPARs в регуляции чувствительности к инсулину окончательно не определена, сходство фенотипического проявления у нулевых мышей по

FABP и с дефицитом экспрессии PPARs показало, что эти два белка действуют сопряженно [29,38].

Также установлено, что SREBP-1c может активировать PPAR- γ , стимулируя продукцию активирующих лигандов ядерных рецепторов. Важность экспрессии PPAR- γ в развитии жировой печени была доказана при исследовании специфической делеции в гене Pparg- γ на двух разных ИР моделях: ob/ob линии мышей и мышей с генетически обусловленной липодистрофией — AZIP/F-1, являющихся ИР при почти полном отсутствии белой адипозной ткани и дефицитом лептина. Делеция гена Pparg- γ в печени ob/ob и AZIP/F-1 мышей снижает развитие стеатоза печени независимо от гиперинсулинемии или гипергликемии [35]. Точные молекулярные события, определяемые PPAR- γ , способствующие накоплению ТГ в печени не определены. Также остается неизвестным, повышено ли содержание PPARs в печени человека при стеатозе. Новый фармакологический препарат — AZ242, агонист PPAR- α/γ дозозависимо снижает ТГ, гиперинсулинемию и гипергликемию у ob/ob мышей [37,47]. Он восстанавливает чувствительность к инсулину, активирует PPAR- α и - γ в микромольных количествах, индуцирует дифференциацию клеток и повышает экспрессию белков, связывающих ЖК в печени.

Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФПК) представляет собой гетеродимерный белок, который является сенсором уровня клеточной энергии. АМФПК активируется при повышении уровня клеточного АМФ — маркера снижения энергетических запасов в клетке [26]. Активация АМФПК стимулирует катаболические процессы, сопровождающиеся продукцией АТФ, такие, как β -окисление жирных кислот, и ингибирует процессы, требующие затрат АТФ, таких как липогенез, в основном регулированием процессов

фосфорилирования, а также путем влияния на экспрессию генов, участвующих в этих процессах [22, 23, 50]. При изменении активности АМФПК состав ЖК печени также может сказываться на уровне аккумуляции ТГ в печени. У экспериментальных животных делеция в гене стероил-СоА-десатуразы-1 (SCD-1), отвечающего за синтез мононенасыщенных ЖК, защищает от развития жировой инфильтрации печени и ИР. В условиях отсутствия SCD-1 происходит активация АМФПК в результате фосфорилирования и ингибирования ацетил-СоА-карбоксилазы и ChREBP так же как при снижении уровня экспрессии SREBP-1c [17, 27].

Антидиабетический препарат метформин активирует АМФПК печени. Его применение у *ob/ob* мышей снижает симптомы стеатоза печени, а у человека с неалкогольной формой стеатоза печени улучшает показатели функционального теста печени, уменьшает размер печени. Другой класс антидиабетических препаратов, тиазолидинеоны, оказывают активирующее действие на PPAR-γ [37]. Некоторыми исследованиями установлено, что они одновременно могут активировать АМФПК. Исследования действия пиоглитазона и розиглитазона у человека показали эффективность этих препаратов в снижении содержания жира печени [20,43].

Многочисленные исследования свидетельствуют: ИР при ожирении связана с хроническим воспалением и повышенным уровнем цитокинов, которые способны индуцировать белки супрессоры сигнальных цитокинов (в английском варианте *suppressors of cytokine signaling-SOCS*) в ИР тканей. В печени *db/db* мышей с диабетом и ожирением уровень матричной РНК белков SOCS-1 и -3 повышен в 2—3 раза по сравнению с контролем. Сходные повышения экспрессии SOCS наблюдались при исследовании другой модели ИР мышей *ob/ob* с мутацией в гене лептина и у мышей, находящихся на высококалорийной диете. Провоспалительные цитокины стимулируют продукцию семейства SOCS-1-7. SOCS-1 и -3. SOCS белки представлены в качестве связующего звена между метаболическим синдромом и провоспалительными цитокинами. Сверхэкспрессия SOCS-1 и -3 в печени приводит к развитию ИР и повышению ключевых регуляторов синтеза ЖК в печени, в том числе SREBP-1c. Наоборот, ингибирование SOCS-1 и -3 у мышей с ожирением и диабетом улучшает чувствительность к инсулину, нормализует повышенную экспрессию SREBP-1c, в значительной степени улучшает стеатоз печени и снижает гипертриглицеридемию. У мышей с ожирением увеличение SOCS, в свою очередь, вызывает повышение экспрессии SREBP-1c путем антагонизирования STAT-3-опосредованного ингибирования промоторной активности гена SREBP-1C. Таким образом, SOCS белок играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома, конкордантно модулирует инсулиновый и цитокиновый сигналы [29].

К биологически важным липофильным компонентам, модулирующим уровень транскрипции

различных генов, помимо длинноцепочных ЖК и некоторых их активных метаболитов, относится ретиновая кислота. Эти молекулы активируют факторы транскрипции семейства гормональных ядерных рецепторов. Ретиновая кислота активирует рецепторы RARs. Транскрипционная активность длинноцепочных ЖК и их активных дериватов опосредуется определенными классами ядерных рецепторов. Наиболее изучены из них PPARs [44]. Эти компоненты взаимодействуют с клеточными мембранами посредством белков, связывающих ретиноивую кислоту — CRABP-II и FABPs. Повышение CRABP-II активирует транскрипцию RAR посредством связывания ретиноивой кислоты с рецептором.

В итоге, исследования показали: повышение липогенеза печенью является важным метаболическим нарушением в патогенезе стеатоза печени при ее ИР [7, 31]. Усиление липогенеза печенью может привести к двум существенным метаболическим нарушениям, ведущим к повышению ТГ в печени. Первое изменение, основное, происходит путем повышения синтеза ТГ, второе — через повышение продукции малонил-СоА, который ингибирует карнитинпальмитоилтрансферазу-1 и поступление ЖК в митохондрии в результате снижения β-окисления и повышения аккумуляции ЖК и ТГ.

Концепции о повышении эндогенного синтеза ЖК при стеатозе печени основываются на данных, полученных экспериментальным путем на моделях животных, в том числе генетически модифицированных. Исследования с применением стабильных изотопов у человека показали, что синтез ЖК *de novo* способствует только умеренному повышению синтеза ТГ в печени, хотя очевидно, что этот процесс значительно акцентирован при условии ИР. Делать окончательные выводы о роли этих процессов в развитии стеатоза печени преждевременно.

Согласно двухэтапной гипотезе, развитию стеатоза печени предшествуют ряд событий, ведущих к ее повреждению [16]. Несмотря на высокую степень распространенности неалкогольной жировой печени в популяции, до настоящего времени не установлены этиологические факторы, определяющие прогрессирование этой патологии к циррозу. Во-первых, неизвестно, как результаты, полученные на моделях животных, соотносятся с патологией человека. Во-вторых, ограничено количество неинвазивных методов исследования метаболизма у человека. В-третьих, биопсия печени, необходимая для идентификации пациентов с неалкогольным стеатозом печени, затрудняет проведение обширных популяционных исследований. В итоге, наши представления о механизмах, лежащих в основе прогрессирования стеатоза печени в НАСГ, основываются только на коррелятивных данных, полученных на животных. Неизвестно, как эти данные соотносятся с патологией при НАСГ у человека.

НАСГ гистологически сходен с индуцированным алкогольным стеатогепатитом, болезнью, которая

может прогрессировать к циррозу. Многие факторы, вовлеченные в развитие алкогольного стеатогепатита характерны и для НАСГ. Их можно объединить в две группы:

- факторы, усиливающие окислительный стресс;
- факторы, способствующие экспрессии провоспалительных цитокинов [25].

Несмотря на то что значительность событий в развитии НАСГ, обусловленных цитокинами доказана, предпочтение отдается значимости роли клеточного повреждения, индуцированного липидами в развитии этой патологии.

Окислительный стресс — результат дисбаланса между про- и антиоксидантными процессами, который ведет к окислительным повреждениям макромолекул клетки. ЖК метаболизируют в печени путем β -окисления в митохондриях и пероксисомах и ω -окисления в микросомах. Пероксисомальное β -окисление отвечает за метаболизм ЖК с очень длинными цепями и митохондриальное β -окисление отвечает за метаболизм коротких, средних и длинных цепей ЖК. ЖК с очень длинной цепью также метаболизируются β -окислительной системой цитохрома P450 CYP4A до дикарбоновых кислот. В результате как пероксисомального β -окисления, так и микросомального ω -окисления образуется H_2O_2 . Транскрипция генов, кодирующих пероксисомальные, микросомальные и некоторые митохондриальные ферменты, метаболизирующие ЖК в печени, регулируются PPAR-альфа/дельта. Активация PPARs у экспериментальных животных пролифератором пероксисом приводит к гепатоцеллюлярной карциноме. Этот эффект является следствием повышения транскрипционной активности регуляторных генов PPARs, что в результате приводит к избыточной генерации H_2O_2 [25].

Митохондриальное β -окисление является доминантным окислительным путем для превращения ЖК при нормальных физиологических условиях, но оно также может быть основным источником реактивных форм кислорода (РФК) [10]. Рядом исследований показаны ультраструктурные нарушения митохондрий при НАСГ. Аналогичные нарушения обнаружены также в биоптатах печени под влиянием 4,4-диэтиламиноэпоксигексестрола — препарата, который ингибирует активность дыхательной цепи митохондрий и β -окисление. Длительное применение этого препарата связано со стеатозом печени и стеатогепатитом. Препараты, полученные от экспериментальных животных, гистологически неотличимы от препаратов пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Ультраструктурные дефекты митохондрий при неалкогольной жировой болезни печени могут быть индикаторами дефективного окислительного фосфорилирования, помимо этого также снижается активность митохондриальной респираторной цепи (МРЦ) и нарушен синтез АТФ после фруктозного ответа [13, 41]. Дисфункция МРЦ может привести к продукции РФК. В случае нарушения электронного потока и некоторых фрагментов респиратор-

ной цепи электроны могут переходить на молекулярный кислород, в результате чего образуются пероксид-анионы и пероксид водорода. В случае нарушения оксидативной функции митохондрий активируется альтернативный путь окисления в пероксисомах и микросомах, что в результате приводит к формированию дополнительных РФК.

На начальных этапах пероксисомального β -окисления, гидропероксиды образуются под действием ацетил-СоА оксидазы, которая поставляет электроны к молекулярному кислороду. Микросомальное ω -окисление ЖК, катализируемое, в первую очередь, ферментами цитохрома P450: 2E1, 4A10 и 4A14, формирует РФК с помощью флавопротеиноопосредованного переносчика электронов к молекуле кислорода [42]. К тому же дикарбоновая кислота, другой продукт микросомального ω -окисления, может повреждать функцию митохондрий разобщением окислительного фосфорилирования. Цикл протонирования дикарбоновой кислоты от внутренней митохондриальной мембраны к внешней является результатом рассеивания протонного градиента митохондрий без сопутствующей продукции АТФ. Кумулятивный эффект немитохондриального окисления ЖК увеличивает окислительный стресс и повреждает митохондрии [32, 33].

РФК — короткоживущие молекулы с локальным эффектом действия, но они способны атаковать полиненасыщенные ЖК и инициировать липидную перекисидацию в клетке, которая приводит к образованию альдегида — транс-4-гидрокси-2-ноненаля (HNE) и малонового диальдегида. У этих молекул более длительный период полужизни и диффузный потенциал по сравнению с РФК, что объясняет их способность усиливать эффект окислительного стресса. Формирование HNE и малонового диальдегида происходит только в результате перекисидации полиненасыщенных ЖК. С увеличением двойных связей в полиненасыщенных ЖК их способность к перекисидации экспоненциально возрастает. Перекисидация полиненасыщенных ЖК также ведет к повышению пресекреторного протеолиза аполипопротеина-В, снижая тем самым секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью у экспериментальных животных [40]. Снижение секреции ЛПОНП может отвечать за аккумуляцию ТГ в печени. Вместе с этим повреждающие эффекты липидной перекисидации на функцию органелл заключаются и в формировании альдегидов через перекисидацию полиненасыщенных ЖК. Повреждаются ДНК и синтез белка, истощается природный антиоксидант глутатион, повышается продукция провоспалительного цитокина ФНО- α , который способствует входу факторов воспаления в печень и активирует звездчатые клетки печени, что вызывает накопление коллагена, фиброз, продолжительный воспалительный ответ. Эти эффекты потенциально могут индуцировать гибель гепатоцитов и некроз, воспаление и фиброз печени — все гистологические маркеры неалкогольного стеатоза печени [36, 28].

Таким образом, за последние 5 лет был сделан существенный прогресс в области идентификации молекулярных и физиологических изменений, вызывающих стеатоз печени. Главным нерешенным вопросом остается природа связи между стеатозом печени и НАСГ. Хотя многочисленные исследова-

ния подтверждают, что повышение ТГ печени ведет к увеличению окислительного стресса в гепатоцитах животных и человека, вопрос взаимосвязи между аккумуляцией ТГ в печени, окислительным стрессом, прогрессированием стеатоза печени при НАСГ остается не исследованным у человека.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я.* Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.
2. *Бабак О.Я., Фадеев Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М.* Стан системи цитокінів у хворих на хронічні гепатити з низьким ступенем активності запального процесу в тканині печінки // *Матеріали XV з'їзду терапевтів України*, Київ, 21—23 травня 2004 року.— К.: СГД Коляда О.П., 2004.— С. 116—117.
3. *Фадеев Г.Д.* Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение // *Сучасна гастроентерол.*— 2002.— № 3 (13).— С. 9—17.
4. *Abu-Elheiga L., Oh W., Kordari P., Wakil S.J.* Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 2003.— Vol. 100.— P. 10207—10212.
5. *An J.* Hepatic expression of malonyl-CoA decarboxylase reverses muscle, liver and whole-animal insulin resistance // *Nat. Med.*— 2004.— Vol. 10.— P. 268—274.
6. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* 2000.— Vol. 2346.— P. 1221—1231.
7. *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.
8. *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.
9. *Bellentani S.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // *Ann. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 132.— P. 112—117.
10. *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.
11. *Browning J.D., Kumar K.S., Saboorian M.H., Thiele D.L.* Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* 2004.— Vol. 99.— P. 292—298.
12. *Brunt E.M.* Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology // *Sem. Liv. Dis.*— 2001.— Vol. 21.— P. 3—16.
13. *Caldwell S.H., Harris D.M., Patrie J.T., Hespeneide E.E.* Is NASH underdiagnosed among African Americans? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97.— P. 1496—1500.
14. *Caldwell S.H.* Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.*— 1999.— Vol. 31.— P. 430—434.
15. *Cohen P.* Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss // *Science.*— 2002.— Vol. 297.— P. 240—243.
16. *Day C.P., James O.F.W.* Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology.*— 1998.— Vol. 114.— P. 842—845.
17. *Dobrzyn P.* Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 2004.— Vol. 101.— P. 6409—6414.
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. *Foretz M., Guichard C., Ferre P., Foufelle F.* Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 1999.— Vol. 96.— P. 12737—12742.
20. *Fryer L.G., Parbu-Patel A., Carling D.* The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 277.— P. 25226—25232.
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. *Hardie D.G.* Minireview: The AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status // *Endocrinology.* 2003.— Vol. 144.— P. 5179—5183.
23. *Hardie D.G., Scott J.W., Pan D.A., Hudson E.R.* Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system // *FEBS Lett.*— 2003.— Vol. 546.— P. 113—120.
24. *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.
25. *Jeffrey D., Browning Jay D.* Horton. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *Clin Invest.*— 2004.— Vol. 114.— № 2.— P. 147—152.
26. *Kawaguchi T., Takenoshita M., Kabashima T., Uyeda K.* Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 2001.— 98.— P. 13710—13715.
27. *Kawaguchi T., Osatomi K., Yamashita H. et al.* Mechanism for fatty acid «sparing» effect on glucose-induced transcription. Regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by Amp-activated protein kinase // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 277.— P. 3829—3835.
28. *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—751.
29. *Kohjiro U., Tansua Kondo, Yu-Hua Tseng, Kahn R.C.* Central role of suppressors of cytokine signaling protein in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 101.— № 28.— P. 10422—10427.
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.— P. E863—E873.
32. *Lieber C.S.* CYP2E1.— P. from ASH to NASH // *Hepatol. Res.*— 2004.— Vol. 28.— P. 1—11.
33. *Mannaerts G.P., Van Veldhoven P.P., Casteels M.* Peroxisomal lipid degradation via beta- and alpha-oxidation in mammals // *Cell Biochem. Biophys.*— 2000.— Vol. 32.— P. 73—87.

34. *Marchesini G.* Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes*.— 2001.— Vol. 50.— P. 1844—1850.
35. *Matsusue K.* Liver-specific disruption of PPARgamma in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 111.— P. 737—747.
36. *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.
37. *Neuschwander-Tetri B.A.* Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // *Hepatology*.— 2003.— Vol. 38.— P. 1008—1017.
38. *Ngua-Soon Tan, Natacha I., Shan S., Vinchekenbosch N. et al.* Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferation-activated receptors in regulation transcription // *Mol. Cell Biology*.— 2002.— Vol. 22.— N 14.— P. 5114—5127.
39. *Ntambi J.M.* Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 2002.— Vol. 99.— P. 11482—11486.
40. *Pan M.* Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 113.— P. 1277—1287.
41. *Perez-Carreras M.* Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*.— 2003.— Vol. 38.— P. 999—1007.
42. *Robertson G., Leclercq I., Farrell G.C.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis: II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2001.— Vol. 281.— P. G1135—G1139.
43. *Saha A.K.* Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2004.— Vol. 314.— P. 580—585.
44. *Shaw N., Elholt M., Noy N.* Retinoic acid is a high affinity selective ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta // *J. Biol. Chem.*— 2003.— Vol. 278.— P. 41589—41592.
45. *Shimomura I., Bashmakov Y., Horton J.D.* Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus // *J. Biol. Chem.*— 1999.— Vol. 274.— P. 3028—3038.
46. *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.
47. *Wolfum C., Borrmann C.M., Borchers T., Spener F.* Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha- and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 2001.— Vol. 98.— P. 2323—2328.
48. *Yahagi N.* Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in Lepob/Lepob mice // *J. Biol. Chem.*— 2002.— Vol. 277.— P. 19353—19357.
49. *Yang S.* Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress // *Arch. Biochem. Biophys.*— 2000.— Vol. 378.— P. 259—268.
50. *Zhou G.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.*— 2001.— Vol. 108.— P. 1167—1174.

ФАКТОРИ ТРАНСКРИПЦІЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ МЕДІАТОРИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ

Г.Д. Фадєєнко, Н.О. Кравченко

В огляді наведено дані про молекулярні події, причетні до стеатозу печінки і до неалкогольного стеатогепатиту. Синтез жирних кислот у печінці незалежно регулюється інсуліном і глюкозою за допомогою активації ліпогенезу зв'язаними з мембраною медіаторами транскрипції — білка, який зв'язується з регуляторним елементом стеролу-1с і білка, що зв'язується з карбогідрат-відповідним елементом. Третім фактором транскрипції, причетним до розвитку стеатозу печінки, визнано рецептор, який активується проліфератором пероксисом. Багато таких факторів можна об'єднати в дві великі категорії: фактори, які викликають підвищення окиснювального стресу і експресії прозапальних цитокінів.

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

G.D. Fadeenko, N.A. Kravchenko

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors — sterol regulatory element-binding protein-1c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines.