

РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Частина I

О.С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: інсулінорезистентність, неалкогольна жирова хвороба печінки, ліпідний обмін, ядерні фактори транскрипції генів.

На початку XXI століття особливої актуальності у медицині набула проблема інсулінорезистентності (ІР), яка причинно-наслідково пов'язана із ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, гіпер- та дисліпідемією, атеросклерозом, артеріальною гіпертензією [19, 26]. Інсулінорезистентність — це патологічний стан, який характеризується нормальним або підвищеним синтезом інсуліну одночасно із порушенням біологічної чутливості периферійних тканин до його ефектів [34]. Під ІР розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням утилізації глюкози, хронічною гіперглікемією та компенсаторною гіперінсулінемією [26]. Метаболічний синдром поєднує групу обмінних та клінічних синдромів: ІР, гіперінсулінемію, абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та/або ЦД 2 типу, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, порушення гемостазу, гіперурикемію, мікроальбумінурію [28]. Печінковою маніфестацією метаболічного синдрому є розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [31].

Рецептори інсуліну належать до трансмембранних рецепторів плазматичної мембрани [1]. Зв'язування гормону із позаклітинним сегментом рецептора призводить до димеризації останнього і активації на внутрішньоклітинному сегменті зв'язаної з ним протеїн-тирозинкінази. Рецептори інсуліну за умови їхньої активації автофосфорилують залишки у власному цитозольному сегменті, субстратні протеїни інсулінового рецептора (IRS) та активують подальші шляхи передачі сигналу з активацією інозитол-кВ-кінази (ІКВ) та ядерного фактора транскрипції кВ (NF-кВ) включно [1]. Таким чином, кінцевими мішенями впливу протеїнкіназ є фактори транскрипції генів, що кодують певні ланки метаболізму. До проміжних ланок каскаду активації NF-кВ належить низка внутрішньоклітинних сигнальних молекул (3',5'-цАМФ; 3',5'-цГМФ; 1,2-діацилгліцерол; інозитол-1,4,5-трифосфат та Ca^{2+}), названих вторинними месенджерами, синтез яких посилюється в разі зв'язування ліганда з рецептором [6]. Зростання внутрішньоклітинної концентрації цих молекул у відповідь на зв'язування гормону рецептором сприяє зміні активності ферментів. Метаболічні функції, що їх контролюють індуковані інсуліном вторинні месенджери, включають утворення та утилізацію глюкози, зберігання та мобілізацію ліпідів,

секрецію різних клітинних продуктів метаболізму тощо [1]. Ці молекули також контролюють проліферацію, диференціювання клітин за допомогою регулювання транскрипції специфічних генів [2]. Дефіцит, блокування чи деградація лігандів, вторинних месенджерів, або інактивація лігандозв'язувального рецептора не забезпечує клітинну відповідь на позаклітинний сигнал гормону [34]. Оскільки каталітична активність протеїнкіназ модулюється процесами фосфорилування шляхом прямого зв'язування з іншими протеїнами [44], можливий розвиток дисфункції і цього етапу передачі сигналу [1]. Активність протеїнкіназ опонується активністю протеїнфосфатаз [53], зростання активності яких сприяє видаленню фосфатних груп зі специфічних субстратних протеїнів інсулінових рецепторів [45]. Хоча остаточної концепції розвитку ІР досі не з'ясована, серед ймовірних причин ІР розглядають низку рецепторних та/або пострецепторних дефектів дії інсуліну [52]. Рецепторні дефекти пояснюють змінами конформаційної структури внаслідок впливу ендотоксинів, ліпотоксинів, ОМБ та/або глікозилювання структурних протеїнів рецептора [32, 36, 39]. Серед пострецепторних розладів переважають зниження активності протеїнкінази, порушення транспорту та метаболізму глюкози внаслідок зниження активності інсулінозалежних ферментів: глікогенсинтази та піруватдегідрогенази [41, 43]. Чимало авторів указує на пре- та посттранскрипційну мутацію NF-кВ [1].

Центральним кроком у індукції ІР різноманітними чинниками є медійовані ІКВ зміни фосфорилування (переважання серинового фосфорилування над тирозиновим) IRS-1, 2 мембран [1], що призводить до руйнування передачі внутрішньоклітинних сигналів у процесі зв'язування інсуліну та рецептора. Нещодавно встановлено одну із причин погіршення чутливості печінки до інсуліну. Це гальмування активності фосфатидил-інозитол-3-кінази (PI-3-K) [1]. Зміни шляху сигналізації інсуліну збігаються зі значним пригніченням активності ER-60 — цистеїнової протеази, пов'язаної з аполіпропротеїном В (apoB) в HepG₂ клітинах, яка відіграє важливу роль у деградації apoB у ендоплазматичній сітці. Висловлено гіпотезу про те, що послаблення трансдукції сигналів інсуліну в гепатоцитах спричинює гальмування експресії ER-60, а це може сприяти зростанню стабільності та збільшенню секреції apoB [37].

Порушення впливу інсуліну на гепатоцит за умов ІР характеризується відсутністю реалізації його гальмівного впливу на процеси глюконеогенезу, що сприяє підвищенню продукції глюкози печінкою. Важливу роль у розвитку гіперглікемії відіграє резистентність жирової тканини до дії інсуліну [55]. Нездатність інсуліну пригнічувати процеси окиснення ліпідів призводить до вивільнення великої кількості ВЖК, що своєю чергою гальмує окиснення глюкози в м'язах [21]. Реалізація ефектів ліпотоксичності під впливом надлишкової кількості ВЖК погіршує зв'язування інсуліну печінкою і сприяє підтриманню гіперінсулінемії. Надлишок ВЖК також активізує процеси глюконеогенезу [42]. Вплив ВЖК на синтез ліпопротеїнів у печінці призводить до підвищення утворення ЛПДНГ та ТГ, а також зниження рівня ЛПВГ [51].

У літературі широко обговорюють роль периферійної тканини ІР, а також чинників, що її зумовлюють та супроводжують (порушень вуглеводного обміну, гіперглікемії, гіперінсулінемії, десенситизації інсулінових рецепторів, гіпер- та дисліпідемії), у патогенезі розвитку та прогресування первинної НАЖХП [35]. Водночас слід враховувати, що печінка відіграє ключову роль у обміні вуглеводів, ліпідів, білків. У ній відбуваються процеси синтезу та розпаду ендogenous полімеру глюкози — глікогену, що забезпечує стабільний гомеостаз глюкози в організмі, глюконеогенез [40]. Порушення функцій печінки за умов алкогальної чи НАЖХП може сприяти виникненню розладів вуглеводного обміну на тлі гіперінсулінемії, зумовленої зниженням інтенсивності знешкодження інсуліну в печінці, та прогресуванню периферійної ІР [50].

Порушення синтезу, транспортування, взаємодії з рецепторами інсуліну та наслідкова гіперглікемія у хворих на ЦД призводять до змін вмісту різних класів ліпопротеїнів у плазмі крові [46]. При ЦД 1 типу із дефіцитом секреції інсуліну за умов декомпенсації вуглеводного обміну спостерігають кетоацидоз, збільшення вмісту триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу (ХС) та зниження вмісту в крові ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ). Інсулінозамісна терапія сприяє компенсації цих розладів. Порушення ж обміну ліпідів у хворих на ЦД 2 типу переважно зумовлює зростання рівнів ТГ, ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) й дуже низької густини (ЛПДНГ) та зниження вмісту ЛПВГ [38]. Крім того, ЛПНГ перетворюються на менші частинки, названі дрібними щільними ЛПНГ, що володіють значно більшими атерогенними властивостями. На відміну від ЦД 1 типу, згаданий фенотип зазвичай не коригується засобами для компенсації глікемії [49]. Зазначену дисліпідемію часто спостерігають також при ПТГ у пацієнтів із синдромом ІР із нормальним вмістом глюкози у крові натще [12]. Таким чином, саме відносна недостатність ефектів інсуліну (а не гіперглікемія) сприяє дисліпідемії [12].

Багатьма авторами при синдромі ІР встановлено істотні розлади контролю інсуліном процесів депонування ліпідів у тканинах та вивільнення з них вільних жирних кислот (ВЖК) [13]. У постпрандіальний період спостерігається системна міграція ліпідів з вісцеральних жирових депо (ВЖД) до м'язів та паренхіматозних органів [54]. Витік ВЖК із ВЖД унаслідок високої ліполітичної активності відіграє головну роль у

зростанні вмісту в крові ВЖК, які реалізують біологічні ефекти в тканинах, що не депонують жири [47]. Гіпертріацилгліцеролемія при ІР виникає через гіперпродукцію ЛПДНГ і зменшення їхнього кліренсу внаслідок дефіциту інсуліну або недостатнього глікемічного контролю. Іншими важливими особливостями дисліпідемії при ІР є низький вміст ЛПВГ і збільшення рівня так званих дрібних, щільних ЛПНГ, що є вторинним стосовно до зростання вмісту ЛПДНГ [8]. Синтез у печінці ЛПДНГ регулюється підвищеним вмістом ВЖК. Водночас є повідомлення про зниження вмісту ВЖК під час навантаження глюкозою, а також підвищення їхнього вмісту в разі збільшення фізичної активності та тривалого голодування. Фракційний витік ВЖК з печінкової тканини не характерний для ЦД 1 типу [54].

Можливими факторами, що сприяють розвитку діабетичної дисліпідемії, є розлади впливу інсуліну на синтез печінкою аполіпропротеїнів, регулювання активності печінкової ліпази (ПЛ), ліпопротеїнліпази (ЛПЛ), протеїну, що транспортує ефіри ХС, а також недостатнє регулювання впливу інсуліну на жирову тканину та м'язи [57]. У низці досліджень з кінетики ліпідного обміну при ЦД 2 типу продемонстровано істотне підвищення синтезу печінкою ароВ — головного білкового компоненту ЛПДНГ та ЛПНГ [36]. За низького вмісту інсуліну в плазмі крові або ІР при ЦД 2 типу в адипоцитах зростає інтенсивність ліполізу та вивільнення ВЖК, які надходять до печінки і спричинюють збільшення секреції ЛПДНГ [29]. Таким самим чином ВЖК регулюють секрецію печінкою ароВ. Другою ланкою регуляції є прямий вплив інсуліну на синтез печінкою ароВ та інших білків, що беруть участь у розщепленні циркулюючих ЛП. М. Charlton і співавтори показали, що інсулін безпосередньо сприяє розпаду синтезованого гепатоцитами ароВ [37]. Отже, дефіцит інсуліну або печінкова ІР сприяє збільшенню секреції ароВ. Інсулін також регулює синтез ароС₃, що супроводжується збільшенням вмісту в крові ЛПДНГ, запобігаючи впливу ЛПЛ та гальмуючи захоплення ЛП протеїном, зв'язаним із рецептором ЛПНГ [22]. Результати окремих досліджень засвідчують зниження активності печінкової ліпази за умов дефіциту інсуліну, що призводить до зниження кліренсу ремнантних частинок ЛП і продовження терміну їх циркулювання в системному кровообігу. Рівень ХС у крові збільшується також завдяки зменшенню захоплення ремнантних ЛП печінкою через шлях, опосередкований протеогліканами [56].

Ліпопротеїнліпаза є головним ферментом, що гідролізує ТГ хіломікронів та ЛПДНГ із утворенням ВЖК. Активність ЛПЛ регулюється інсуліном [48]. Згідно з даними R.H. Unger, у хворих на ЦД 1 та 2 типу знижується активність ЛПЛ, оскільки при ЦД можуть змінюватися кілька етапів синтезу ЛПЛ, а також її транспорт до ендотелію [30]. Згідно з даними J. Lopez-Miranda, інсулін та глюкоза стимулюють активність ЛПЛ жирової тканини і гальмують ЛПЛ м'язів, забезпечуючи пільговий постпрандіальний перерозподіл ВЖК на користь ВЖД і зниження їхньої утилізації у м'язах [48]. При ожирінні та ЦД 2 типу активація інсуліном ЛПЛ у жировій тканині загальмована, водночас як активність ЛПЛ у м'язах зростає [14]. Порівняно з нормою хворим на ЦД 2 типу властивий повільніший

кліренс хіломікронів з крові. У хворих на компенсований ЦД 1 типу таких порушень в постпрандіальний період не помічено [16]. Після взаємодії хіломікрона з ЛПЛ на ендотеліальних клітинах капілярів м'язів та жирової тканини утворені ЖК захоплюються цими тканинами через транспортер ВЖК — CD36, а звільнений від ТГ хіломікрон перетворюється на малу ремнантну частинку. Доведено, що ремнантні частинки ЛПНГ найбільш атерогенні [49]. Вони руйнуються в печінці, куди потрапляють шляхом взаємодії із протеогліканами, зокрема гепарансульфатом та з рецепторами ЛПНГ. Ремнантні частинки містять урізану форму ароВ — ароВ₄₈, який не взаємодіє з цими рецепторами, тому зазначені вище взаємовідносини опосередковує ароЕ [49]. При ЦД збільшується ступінь атеросклеротичного пошкодження ендотелію судин у мишей з недостатністю ароЕ [1]. У хворих на ЦД синтез ПЛ та гепарансульфату знижений [22]. Ліпази (ЛПЛ та ПЛ) також взаємодіють із протеїнами, зв'язаними з рецептором ЛПНГ, кількість яких істотно зменшується при ЦД [22, 48]. Збільшенню синтезу ЛПДНГ у печінці може сприяти значне надходження до печінки ЖК завдяки зростанню активності гормоночутливої ліпази (ГЧЛ) у жировій тканині та стимулювальний вплив інсуліну безпосередньо на синтез ароВ [17]. Завдяки недостатності ЛПЛ або аполіпропротеїнів (С₁, С₃, або Е) зменшується утворення ЛПНГ [22]. При ЦД також зростає кількість глікозильованих та дрібних щільних ЛПНГ, які зв'язуються з рецепторами ЛПНГ не так активно, як немодифіковані [22]. Через це дрібні щільні ЛПНГ вважаються одним зі специфічних маркерів діабетичної дисліпідемії. Ступінь ожиріння та ІР прямо корелюють з вмістом дрібних щільних ЛПНГ у крові [4].

Щодо механізмів регулювання транспорту ЖК при синдромі ІР у літературі ведеться гаряча дискусія. Ідентифікований нещодавно скевенджер-рецептор CD36 виступає в якості рецептора/транспортера ЖК зі значною експресією в жировій тканині, серцевому та скелетних м'язах, але з низькою експресією в нирках та печінці [22]. Дефіцит CD36, ймовірно, лежить у основі метаболічних розладів при ІР і пов'язаний з порушенням клітинного транспорту ВЖК. Трансгенна експресія CD36 у експерименті знижує ступінь ІР та вміст ВЖК у сироватці крові, поліпшуючи захоплення ВЖК жировою тканиною. Синтез стимулювального ацилювання протеїну (ASP) — продукту протеолітичного розщеплення 3-го компонента комплексу посилюється хіломікронами і є важливим регулятором естерифікації ВЖК у адипоцитах, збільшуючи активність діацилгліцерацилтрансферази через залежний від протеїнкінази С шлях [42]. При ожирінні вміст у крові ASP зростає і чутливість адипоцитів до ASP зберігається. Доведено, що витікання ВЖК з адипоцитів у системний кровообіг пропорційний розмірам ВЖД. Вісцеральні адипоцити чутливіші, ніж клітини підшкірної основи, до ліполітичних ефектів катехоламінів і менш чутливі до антиліполітичних ефектів інсуліну. Крім того, венозний плин крові від ВЖД спрямований безпосередньо в портальну вену, що призводить до значнішого надходження ВЖК до печінки у хворих на вісцеральне ожиріння, ніж хворих на зовнішнє ожиріння. Логічним наслідком збільшення інтенсивності ліполізу і зниження естерифікації ВЖК

при ІР є підвищене надходження ВЖК у паренхіматозні органи: печінку, міокард, β-клітини підшлункової залози [42].

При ІР виникають розлади естерифікації та реестерифікації ВЖК у жировій тканині, зниження інсулінозалежного гальмування активності ГЧЛ — фермента, що обмежує мобілізацію ТГ з жирової тканини [57]. Збільшення надходження ВЖК до печінки при ІР збільшує депонування ТГ у гепатоцитах. У разі гіперінсулінемії та ІР зростає кількість синтезованих де novo ЖК у гепатоцитах, і процеси естерифікації ВЖК значно переважають процеси їхнього окиснення. Естерифіковані ВЖК депонуються у гепатоцитах у вигляді ТГ або включаються у синтез ЛПДНГ. Високі плазмові концентрації ВЖК та залишків ЛПДНГ сприяють збільшенню інфільтрації гепатоцитів ліпідами, таким чином утворюючи динамічне зачароване коло [50]. Досі не досягнуто консенсусу щодо впливу інсуліну на синтез ЛПДНГ, однак у більшості досліджень продемонстровано, що інсулін гальмує синтез ЛПДНГ. Хворі на ожиріння та ЦД 2 типу резистентні до інгібуючого впливу інсуліну на синтез ЛПДНГ [50]. Встановлено і зворотну залежність між тканинною ІР, антиліполітичною дією інсуліну та величиною секреції ЛПДНГ. Звільнення нагромаджених ЖК адипоцитами вимагає трансформації ТГ у ЖК та моногліцероли, тобто форми, яка може переходити через плазматичну мембрану клітини. За це перетворення відповідає фермент ГЧЛ. Активність ГЧЛ гальмує інсулін, який зменшує фосфорилування її молекули [49]. Чимало авторів заперечують твердження, що підвищена норма транспорту ВЖК під час голодування у хворих на ЦД 2 типу відбувається завдяки опосередкованому інсуліном гальмуванню активності ГЧЛ, і доводять, що головним розладом є ухилення ВЖК від естерифікації в жировій тканині [54]. У хворих на ожиріння жирова тканина зберігає негативний постпрандіальний баланс ВЖК. Естерифікація ВЖК в адипоцитах залежить від постачання гліцеролу-3-фосфату, який утворюється внаслідок гліколізу в адипоцитах, водночас як інсулінозалежна утилізація глюкози за умов ІР зменшується. Обговорюється також вплив інсуліну на ферменти естерифікації, зокрема ацил-КоА-діацилгліцерацилтрансферазу, яка каталізує завершення у синтезу ТГ [49].

Дисрегуляція метаболізму ліпідів є ранньою ознакою ІР і значно передре розвитку маніфестованої гіперглікемії при ЦД 2 типу [11]. Механізм цієї дисрегуляції не встановлений. Збільшення виділення ВЖК із жирової тканини та спрямування їх до паренхіматозних органів шкідливо впливає на процеси регулювання інсуліном метаболізму вуглеводів і є причиною підвищення вмісту ТГ у крові за умов ІР, сприяє їхньому нагромадженню у цитозолі гепатоцитів і несприятливо впливає на ендотелій, міокард та клітинну проліферацію [46]. Одним із механізмів розладів метаболізму глюкози під впливом ВЖК є феномен конкуренції субстратів, уперше описаний P.J. Randle [49]. Згідно з цією концепцією, обмежується захоплення глюкози тканинами, які як енергетичний субстрат можуть використовувати і ВЖК, і глюкозу, внаслідок задоволення потреб тканин у енергії переважно за рахунок ВЖК. Деякі автори вказують на гексозаміновий механізм як один із механізмів розладів мета-

болізму глюкози у м'язах, індукованих ВЖК [51]. Це енергозалежний процес, пов'язаний з глікозилюванням інсулінозалежних сигнальних молекул або факторів транскрипції. Іншим механізмом, за допомогою якого ВЖК індукують розлади метаболізму глюкози, є оксидативний стрес [5, 15]. ВЖК сприяють посиленню генерації АФК унаслідок їхньої мітосомальної та мітохондріальної пероксидації, а також непрямо — через біосинтез гексозамінів [46]. Водночас оксидативний стрес індукується гіперглікемією та гіперінсулінемією [7, 25]. Усі біохімічні механізми індукованої оксидативним стресом ІР невідомі, проте відомо, що АФК можуть впливати як на сигнальну трансдукцію, так і на експресію генів через модифікацію окисно-відновного потенціалу сигнальних молекул [33]. Відомо, що і оксидативний стрес, і глюкозаміновий шлях можуть індукувати активацію протеїнкіназ, ІКкВ та серин-треонін-кінази, що фосфорилують IRS, але гальмують їхнє фосфорилування тирозинкіназою. Це пояснює механізм індукованого ВЖК гальмування передачі інсулінових сигналів. Із оксидативним стресом та надмірним синтезом керамідів також пов'язана активація індукційної синтази NO (iNOS), яка індукує нітрозитивний стрес [36].

Класична гіпотеза P.J. Randle поступово доповнюється додатковою інформацією, в тому числі про індуковане ВЖК стимулювання глюконеогенезу [23]. Пальмітинову, стеаринову та олеїнову ЖК використовують для синтезу ТГ — первинного джерела збереження і транспорту енергії. При стеатозі у печінці нагромаджується надмірна кількість олеїнової кислоти — кінцевого продукту синтезу ЖК *de novo*. Але свідчить про те, що при ІР у печінці рівень синтезу ЖК підвищений [24]. Хронічна гіперінсулінемія і гіперглікемія стимулюють синтез *de novo* ЖК в печінці шляхом активації ферментів ліпогенезу та збільшення транскрипції генів синтази ЖК і ацетил-КоА-карбоксилази [27]. Здатність інсуліну активізувати ліпогенез зумовлена активацією мембранних факторів транскрипції, зокрема елементозв'язувального білка-1с, що регулюється стеролом (SREBP-1с), однієї з трьох форм SREBP родини bHLH-Zip факторів транскрипції. В ядрі SREBP-1с активує транскрипцію всіх генів, відповідальних за ліпогенез. Зростання експресії SREBP-1с у печінці трансгенних мишей призводить до розвитку класичної ЖХП унаслідок підсилення ліпогенезу [47]. На сьогодні доведено взаємозв'язок SREBP-1с з акумуляцією ТГ у печінці у *ob/ob* мишей з ожирінням через мутацію гена лептину. Інактивація SREBP-1с гена призводить до зниження вмісту ТГ у печінці на 50%. Таким чином, SREBP-1с відіграє значну роль у розвитку НАСП при ІР [46]. Стимулювання ліпогенезу глюкозою здійснюється за допомогою вторинного фактора транскрипції — білка, що відповідає за зв'язування з глюкозою (ChREBP) [27]. Глюкоза активує ChREBP, регулюючи його вхід у ядро з цитоплазми і взаємодію з ДНК, стимулюючи зв'язування ChREBP з E-блоком фрагмента промотора піруваткінази печінкового типу (L-PK) — ключового ферменту гліколізу [10]. L-PK каталізує перетворення фосфоенілпірувату на піруват, який надходить у цикл Кребса, перетворюючись у цитрат — джерело ацетил-КоА, що його використовують для синтезу ЖК. Активація L-PK стимулює як

гліколіз, так і ліпогенез. Глюкоза перетворюється на ЖК за умов надлишку енергії. Водночас інактивація ChREBP знижує темпи розвитку ЖХП при ІР [42].

Третім фактором транскрипції, що бере участь у розвитку стеатозу печінки, визнаний ядерний активований рецептор-проліфератор пероксисом (PPAR) [42], який бере участь у регулюванні метаболізму ліпідів та енергетичному гомеостазі: забезпечує всмоктування ВЖК з довгими ланцюгами, їхній транспорт через мембрану, пероксисомальне, мітосомальне та мітохондріальне β -окиснення, синтез ЖК у печінці, а також контролює інтенсивність запалення. PPAR відіграє ключову роль у модуляції ІР клітини, має широку лігандну селективність. Усі три типи рецепторів (α , δ , γ) зв'язуються та активуються поліненасиченими ЖК, P γ J₂, лейкотріеном B₄ [45]. PPAR зв'язуються з ядерним ретиновим X рецептором (RXR), формуючи гетеродимери, які своєю чергою здатні зв'язуватися з окремими відповідальними елементами в промоторній ділянці генів-мішеней і діяти як лігандо-індукційні фактори транскрипції [42]. PPAR- γ контролюють гени, що беруть участь у процесах ліпогенезу, диференціювання преадипоцитів та забезпечення адекватної чутливості їх до інсуліну внаслідок індукції білків розщеплення, які прискорюють споживання внутрішньоклітинної енергії і знижують вміст депонованих у клітинах ТГ [45]. Автори вважають захисним цей механізм, за допомогою якого нагромадження жиру самообмежується. Омега-3-поліненасичені ЖК, які активують PPAR, на відміну від насичених, зменшують нагромадження ТГ і збільшують чутливість клітин до інсуліну [45]. Деякі білки, що зв'язують ЖК (FABPs), кооперуються з певними підтипами PPAR в опосередкованні активності транскрипції їхніх спільних лігандів. Встановлено, що FABPs підвищують рівень транскрипції PPAR [42]. Хоча роль PPAR у регулюванні чутливості до інсуліну остаточно не визначена, схожість фенотипових ознак у «дефіцитних» мишей за FABP і з дефіцитом експресії PPAR засвідчило, що ці два білки діють разом [27]. Доведено, що SREBP-1с може активувати PPAR- γ , стимулюючи продукцію активуючих лігандів ядерних рецепторів [42]. Важливість експресії PPAR- γ у розвитку ЖХП доведено в дослідженні специфічної делеції в гені PPAR- γ на моделях ІР, яка знижує розвиток стеатозу печінки незалежно від гіперінсулінемії або гіперглікемії [45]. До сьогодні не визначені молекулярні механізми PPAR- γ , що запобігають нагромадженню ТГ у печінці. Нова група фармакологічних препаратів — тіозалідиндіони, які є агоністами PPAR- γ , знижують вміст у крові ТГ, гіперінсулінемію та гіперглікемію, відновлюють чутливість тканин до інсуліну, підвищують експресію білків, що зв'язують ЖК у печінці [55].

Активована АМФ-протеїнкіназа (АМФ-ПК), яка є сенсором рівня клітинної енергії, стимулює катаболічні процеси, котрі супроводжуються утворенням АТФ (β -окиснення ВЖК), та гальмує ліпогенез шляхом регулювання процесів фосфорилування, а також впливу на експресію генів, що беруть участь у цих процесах [11]. За зміни активності АМФ-ПК склад ЖК печінки також впливає на рівні акумуляції ТГ у печінці. В експериментальних тварин делеція гена стероїл-КоА-десатурази-1 (SCD-1), що відповідає за синтез мононенасичених ЖК, захищає від розвитку

ЖХП та ІР. До біологічно важливих агентів, які активують фактори транскрипції родини гормональних ядерних рецепторів та RXR, належить ретиноева кислота [33]. PPAR регулюють транспорт ВЖК за допомогою білків, що зв'язують ретиноеву кислоту, — CRABP-II і FABPs [55].

Доведеними на сьогодні механізмами, які сприяють виникненню зачарованого кола між периферійною ІР та розвитком НАЖХП, можна вважати: хронічну активацію ІКкВ, яка зумовлює активацію фактора транскрипції NF-κB, відповідального за синтез прозапальних цитокінів (TNF-α) та відповідь на них [51]; зниження кліренсу інсуліну за умов стеатозу печінки із розвитком гіперінсулінемії, що своєю чергою збільшує ступінь ІР. Центральним кроком у стимулюванні ІР різноманітними факторами є медіовані ІКкВ зміни фосфорилування IRS-1, котрі призводять до руйнування передачі внутрішньоклітинних сигналів у процесі зв'язування інсуліну із рецептором [1]. ІКкВ активується посиленням інтенсивності оксидативного стресу в печінці внаслідок посилення мітохондріального, пероксисомального, мікросомального окиснення ВЖК [58], гіперекспресією прозапальних цитокінів (TNF-α) [3]. Ця обставина немов замикає зачароване коло, за допомогою якого TNF-α активує ІКкВ, яка спонукає синтез TNF-α ліпоцитами та макрофагами [42]. Стимулювання TNF-α фосфорилування серину в IRS-1 також ініціюється с-Jun NH₂-термінальною кіназою та кількома ізоформами протеїнкінази С. Дані, що вказують на головну роль TNF-α у розвитку ІР, підтверджуються результатами дослідження моделей мишей з дефіцитом TNF-α, у яких не виникає ІР у відповідь на індукцію ожиріння [50]. У хворих на НАЖХП значно зростає експресія TNF-α у жировій тканині та печінці, а рівень TNF-α у сироватці крові корелює зі ступенем ІР [46]. Хоча численні дослідження підтверджують, що підвищення вмісту ТГ у печінці призводить до збільшення інтенсивності оксидативного стресу в гепатоцитах, питання взаємозв'язку між акумуляцією ТГ в печінці, TNF-α, ІР та прогресуванням ЖХП залишається не дослідженим.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вайнтрауб Б.Д. Молекулярная эндокринология: фундаментальные исследования и их отражение в клинике: Пер. с англ.— М: Медицина, 2003.— 493 с.
2. Вульф Н., Вотерспун А., Янг М. Основы патологии: Пер. с англ.— Эдинбург; Лондон; Нью-Йорк; Филадельфия; Сент-Луис; Сидней; Торонто, 2002.— 720 с.
3. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Попович Ю.Ю. Цитокіни. Біологічні функції цитокінів // Нове в гематол. та трансфузіол.— 2004.— Вип. 1.— С. 9—23.
4. Горшунська М.Ю. Показники оксидативного стресу та ліпопротеїнового спектра крові у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— К., 2002.— 20 с.
5. Груздева О.В., Суслова Т.Е., Федерова Т.С. Неферментативное звено антиоксидантной системы и окислительная резистентность липопротеинов низкой плотности при метаболическом синдроме // Клин. мед.— 2004.— Т. 82, № 10.— С. 14—16.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии.— СПб: Элби, 2000.— 688 с.
7. Каримов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // Лабор. діагност.— 2005.— № 1 (31).— С. 7—13.

Втрата чутливості до інсуліну в периферійних тканинах-мішенях зменшує можливість місцевого впливу інсуліну внаслідок виходу із системної циркуляції і запускає компенсаторне підвищення панкреатичної секреції інсуліну [11]. Результуюче збільшення плазмових концентрацій інсуліну підтримує дисбаланс обміну глюкози в ранніх фазах захворювання. У цій стадії ІР та гіперінсулінемія є оборотними. Прогресуючий перехід від ІР до необоротного ПТГ і розвитку 2 типу ЦД, прискорений розвитком дисфункції β-клітин, маніфестується втратою першої фази секреції інсуліну. Порушення функції β-клітин індукується комбінацією впливу хронічної ліпемії ВЖК та гіперглікемії [18]. Хронічне підвищення вмісту ВЖК та глюкози гальмує синтез інсуліну та глюкозозалежну секрецію інсуліну β-клітинами. Наслідками реалізації ліпо- та глюкозотоксичності є порушення транспорту глюкози в β-клітини за рахунок зниження активності глюкокінази, гальмування біосинтезу інсуліну, розлади функціонування калієвих каналів і прискорення апоптозу β-клітин [9, 20]. Об'єднуючою ланкою патогенезу дисфункції β-клітин є індукція білка-2, що розщеплює ВЖК (UCP-2). Індукція експресії UCP-2 зменшує вміст АТФ у цитоплазмі, таким чином гальмуючи залежну від глюкози секрецію інсуліну. З іншого боку, цілеспрямоване гальмування UCP-2 у мишей індукує гіперінсулінемію та гіпоглікемію. Ці спостереження свідчать, що тривале підвищення вмісту в крові ВЖК перешкоджає острівцевій секреції інсуліну через індукцію UCP-2. У пацієнтів з ожирінням та ризиком розвитку ЦД прогресуюча втрата функціональної здатності β-клітин у разі зростання периферійної ІР сприяє збільшенню натщесерцевої та постпрандіальної гіперглікемії. Послідовне зниження секреції інсуліну та маси острівців Лангерганса зумовлює прогресуюче ПТГ і розвиток ЦД 2 типу [26]. Таким чином, роль інсулінорезистентності в патогенезі НАЖХП доведено. Водночас існує потреба стосовно дослідження інших механізмів індукції ІР в напрямку розвитку НАЖХП, пошуку адекватних способів їхньої профілактики та лікування.

8. Комариця О.Й., Панчишин М.В. Метаболізм тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької густини у хворих на хронічні вірусні гепатити // Експер. та клін. фізіол. і біохім.— 2004.— № 1.— С. 87—95.
9. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз).— М.: Медицина, 2001.— 190 с.
10. Маев І.В., Говорун В.М. Достижения молекулярной генетики в области гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— Т. 14, № 3.— С. 13—17.
11. Малижєв В.О., Анастасій Л.В., Ларін О.С. та ін. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія.— 2005.— № 1, Т. 10.— С. 3—25.
12. Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х., Авезов С.А. и др. Некоторые показатели углеводного и липидного обмена при неалкогольном стеатогепатите // Клин. мед.— 2005.— Т. 83, № 6.— С. 47—50.
13. Медведева И.В., Дороднева В.Ф., Пугачева Т.А. и др. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестным нарушением углеводного обмена // Тер. арх.— 2003.— Т. 75, № 10.— С. 21—23.
14. Мітченко О.І. Метаболічний синдром та дисліпідемії // Нова медицина.— 2003.— № 4.— С. 42—44.

15. Павлова Е.В. Содержание продуктов липопероксидации в сыворотке крови как показатель дислипидемических расстройств // *Клин. лабор. диагност.*— 2004.— № 3.— С. 11—16.
16. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Диабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування // *Укр. мед. часопис.*— 2005.— № 1 (45).— С. 26—33.
17. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Жуков Н.А. и др. Цитоклинові механізми в формуванні запальних захворювань печінки // *Гепатологія.*— 2005.— № 1.— С. 4—7.
18. Соколова Л.К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии // *Журн. практ. лікаря.*— 2005.— № 1.— С. 44—47.
19. Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // *Журн. АМН України.*— 2004.— № 1.— С. 16—34.
20. Терещенко И.В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения // *Клин. мед.*— 2002.— Т. 80, № 7.— С. 9—14.
21. Титов В.Н. Инсулин — гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции // *Вестн. Рос. АМН.*— 2005.— № 2.— С. 3—8.
22. Титов В.Н. Функциональные свойства семейства рецепторов липопротеидов низкой плотности. Нарушение рецепторного поглощения клетками насыщенных жирных кислот (обзор литературы) // *Клин. лабор. диагност.*— 2004.— № 2.— С. 8—15.
23. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Иные представления об образовании кетонных тел, кинетике β -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза // *Клин. лабор. диагност.*— 2005.— № 3.— С. 3—19.
24. Титов В.Н., Лисицын Д.М., Разумовский С.Д. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) // *Клин. лабор. диагност.*— 2005.— № 4.— С. 3—10.
25. Томова А.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Роль фактора некроза опухоли- α во взаимодействии макро- и микроорганизма // *Вест. Рос. АМН.*— 2005.— № 1.— С. 24—29.
26. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому.— К., Чернівці: Поліграфіст, 2005.— 185 с.
27. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени // *Укр. тер. журн.*— 2005.— № 1.— С. 100—106.
28. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X.— Харьков: Гриф, 2002.— 247 с.
29. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // *Тер. арх.*— 2005.— Т. 77, № 2.— С. 15—18.
30. Adams L.A., Lindor K.D. Treatment of hyperlipidemia in nonalcoholic fatty liver disease: fat for thought // *Indian J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 23, N 4.— P. 127—128.
31. Amarapurkar D.N., Patel N.D. Prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic and non-cirrhotic patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Trop. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 25, N 3.— P. 125—129.
32. Annuzzi G., De Natale C., Iovine C. et al. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2004.— Vol. 24, N 12.— P. 2397—2402.
33. Bahcecioglu I.H., Yalniz M., Ilhan N. et al. Levels of serum vitamin A, alpha-tocopherol and malondialdehyde in patients with non-alcoholic steatohepatitis: relationship with histopathologic severity // *Int. J. Clin. Pract.*— 2005.— Vol. 59, N 3.— P. 318—323.
34. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia.*— 2005.— Vol. 48, N 4.— P. 634—642.
35. Bugianesi E., Zannoni C., Vanni E. et al. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? // *Dig. Liver Dis.*— 2004.— Vol. 36, N 3.— P. 165—173.
36. Carvalho-Filho M.A., Ueno M., Hirabara S.M. et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/AKT: A novel mechanism of insulin resistance // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54, N 4.— P. 959—967.
37. Charlton M., Sreekumar R., Rasmussen D. et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 35, N 4.— P. 898—904.
38. Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89, N 8.— P. 3949—3955.
39. Day C.P., da Silva N.F., Harte A.L. et al. Chronic endotoxemia in NAFLD: a potential role in the development of insulin resistance/diabetes and in liver disease progression? // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42, suppl. N 2.— P. 25.
40. Donaldson P.T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis // *Gut.*— 2004.— Vol. 53, N 4.— P. 599—608.
41. Dong H., Maddux B.A., Altomonte J. et al. Increased hepatic levels of the insulin receptor inhibitor, PC-1/NPP1, induce insulin resistance and glucose intolerance // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54, N 2.— P. 367—372.
42. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity // *Diabetes.*— 2004.— Vol. 53, suppl. N 1.— P. S43—S50.
43. Haluzik M., Yakar S., Gavrilova O. et al. Insulin resistance in the liver-specific IGF-1 gene-deleted mouse is abrogated by deletion of the acid-labile subunit of the IGF-binding protein-3 complex. Relative roles of growth hormone and IGF-1 in insulin resistance // *Diabetes.*— 2003.— Vol. 52, N 10.— P. 2483—2489.
44. Hampson L.J., Agius L. Increased potency and efficacy of combined phosphorylase inactivation and glucokinase activation in control of hepatocyte glycogen metabolism // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54, N 3.— P. 617—623.
45. Ireland H., Flavell D.M., Stephens J.W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54, N 2.— P. 582—586.
46. Kelley D.E., McKolanis T.M., Hegazi R.A. et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2003.— Vol. 285, N 4.— P. E906—E916.
47. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Endocrine Reviews.*— 2002.— Vol. 23, N 2.— P. 201—229.
48. Lopez-Miranda J., Cruz G., Gomez P. et al. The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89, N 9.— P. 4721—4728.
49. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89, N 2.— P. 447—452.
50. Ranganathan S., Kern P.A., Li C. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 280, N 5.— P. E745—E751.
51. Romics L. Jr., Kodys K., Dolganiuc A. et al. Diverse regulation of NF-kappaB and peroxisome proliferator-activated receptors in murine nonalcoholic fatty liver // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 40, N 2.— P. 376—385.
52. Rockey D.C., Shah V. Nitric oxide biology and the liver: report of an AASLD research workshop // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 39, N 1.— P. 250—257.
53. Sanderson S.O., Smyrk T.C. The use of protein tyrosine phosphatase 1B and insulin receptor immunostains to differentiate nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis in liver biopsy specimens // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2005.— Vol. 123, N 4.— P. 503—509.

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

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

56. *Tong J., Fujimoto W.Y., Kahn S.E. et al.* Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at

5- and 10-year follow-ups in nondiabetic Japanese Americans // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54, N 4.— P. 985—990.

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

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

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Часть I

О.С. Хухлина

В обзоре приведены современные представления о роли инсулинорезистентности в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Проанализированы данные о значении нарушений регуляции углеводного, липидного, энергетического обмена, экспрессии ядерных факторов транскрипции генов, интенсификации свободнорадикального окисления липидов в формировании неалкогольной жировой болезни печени.

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

Part I

O.S. Khukhlina

The review demonstrates the modern views on the role of insulin resistance in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. The information about the value of violations of carbohydrate, lipid, power exchange adjusting, the expression of nuclear factors of genes transcription, intensification of free-radical lipid oxidation in forming of nonalcoholic fatty liver disease has been analyzed.