

ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ АПОПТОЗУ ТА ПРОЛІФЕРАЦІЇ ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОЗІ ПЕЧІНКИ І СТЕАТОГЕПАТИТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О.С. Хухліна, І.С. Давиденко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: неалкогольний стеатоз печінки, стеатогепатит, цукровий діабет, апоптоз, проліферація.

Чисельність популяції клітин у організмі пов'язана із балансом двох протилежно спрямованих процесів: проліферації клітин та їхньої загибелі. Порушення контролю за цими процесами призводить до розладів гомеостазу й розвитку різних патологічних станів [3]. Високорегульовану форму програмованої смерті клітин із характерними морфологічними та біохімічними ознаками визначають як апоптоз. Апоптоз — це регульований енергозалежний процес самоликвідації клітин, що містять ядро, який відбувається без пошкодження клітинних мембран та органел, супроводжується дефрагментацією клітинної ДНК, індукується фізіологічними та деякими патологічними чинниками [4, 9].

Останні дослідження в гепатології вказують на істотну роль інтенсифікації апоптозу гепатоцитів у патогенезі хронічного алкогольного гепатиту, хронічних вірусних гепатитів В, С, первинного біліарного цирозу печінки [1, 3, 5]. На сьогодні відомо, що активація процесів апоптозу гепатоцитів передбачає розгалужений ланцюг біохімічних реакцій, метою яких є фрагментація ДНК та припинення життєдіяльності клітини або запобігання цим процесам. Встановлено послідовність реалізації процесів апоптозу, якому сприяють вірусна інфекція, вплив етанолу, екзотоксинів, активних форм кисню (АФК), що індукують активацію прозапальних цитокінів (трансформіного фактора росту β_1 (TGF- β_1), фактора некрозу пухлин α (TNF- α) тощо), експресію проапоптотичних білків (Fas (APO, CD95), Вах, p53) [9]. Розлади функціональної здатності мітохондрій є ключовою ланкою індукції та реалізації апоптозу. Клітинний білок Вах бере участь в утворенні пор у мітохондріальній мембрані, внаслідок чого падає їхній мембранний потенціал і відкриваються пори у внутрішній мембрані. Через ці пори з мітохондрій у цитоплазму надходять апоптозіндукуючий фактор (AIF) і цитохром С, які в комплексі із цитоплазматичними білками Араф-2 здійснюють активацію системи каспаз (інтерлейкіно-конвертуючих протеаз), зокрема каспази-3 [6]. Цим процесам протидіє система протиапоптотичних білків (Всі-2). Всі-2/p53-залежний шлях апоптозу реалізується у відповідь на ушкодження генома, дію цитотоксичних агентів, вплив АФК, пероксинітриду тощо [10]. Існує ще рецепторопосередкований шлях індукції апоптозу внаслідок зв'язування клітинних рецепторів Fas чи TNF- α з їхніми лігандами

із подальшою їхньою тримеризацією та утворенням комплексу DISK (смертьіндукуючий сигнальний комплекс), до якого приєднується внутрішньоклітинний білок FADD (Fas-асоційований домен смерті), або спершу утворюється білок TRADD (TNF-R-асоційований домен смерті) із подальшим приєднанням FADD [4]. Зміна конфігурації останнього призводить до активації каспази-8, а через неї — каспази-3 [6]. Це ключовий фермент, який здійснює деградацію клітинної ДНК-полімерази С, білкового компоненту рибонуклеопротеїну U₁, а також структурних білків мембран та цитоскелета, внаслідок чого ядро фрагментується, клітина набуває округлої форми і втрачає зв'язки із мікрооточенням. У разі ушкодження гепатоцитів вірусом чи ацетальдегідом, поряд із виявами некрозу, також реалізуються процеси апоптозу внаслідок гранзим-В-перфоринозалежного шляху індукції каспази-3. Виділений цитотоксичними Т-лімфоцитами та NK-клітинами гранзим В проникає в цитоплазму гепатоцита через пори у її плазмолемі, утворені перфорином, і безпосередньо активує каспазу-3. Індукція послідовного каскаду протеолітичних реакцій призводить до розщеплення білків ядерного матриксу, дестабілізації структури хроматину, фрагментації ДНК, втрати реплікативної здатності гепатоцита [7, 8].

Закономірності процесів апоптозу при печінковій маніфестації метаболічного синдрому — неалкогольному стеатозі печінки (НАСП) та стеатогепатиті (НАСГ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу — на сьогодні залишаються невивченими. Водночас дослідження механізмів індукції та гальмування апоптозу за умов периферійної тканинної інсулінорезистентності (ІР) відкриває можливості пошуку адекватних методів регулювання та корекції цих процесів у цього контингенту хворих.

Мета дослідження — встановити особливості процесів апоптозу гепатоцитів, а також їхню роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 140 хворих на субкомпенсований цукровий діабет 2 типу середньої тяжкості, серед яких було 70 хворих з неалкогольним стеатозом печінки та 70 хворих з неалкогольним стеатогепатитом віком від 35 до 60 років. Групу контролю склали 30 практично здо-

рових осіб (ПЗО) віком від 37 до 60 років. Діагноз НАСП та НАСГ встановлювали на підставі анамnestичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів ультразвукового та морфологічного досліджень. Хворі на хронічний стеатогепатит вірусної та алкогольної етіології у дослідження не включалися. Проаналізовано також 25 випадків смерті хворих на ЦД 2 типу, що померли від судинних ускладнень ЦД. У 14 померлих клінічно та морфологічно у печінці діагностовано НАСП, у 11 — НАСГ.

У зв'язку із потребою зберегти для імуногістохімічних (ІГХ) досліджень цілісність антигенів у структурах печінки виконували прижиттєву біопсію печінки та ранні розтини померлих — до години після встановлення факту біологічної смерті. Свіжий матеріал фіксували протягом 22 год у нейтральному забуференому 10% водному розчині формаліну, після чого здійснювали зневоднювання у висхідній батареї етанолу і заливали в парафін. Парафінові зрізи завтовшки 5 мкм монтували на неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus (Germany). Після депарафінізації зрізів та проведення біотинового та пероксидазного блоку здійснювали ІГХ визначення антигенів Bcl-2, Вах та PCNA за допомогою первинних моноклональних антитіл до цих протеїнів та стрептавідин-біотинової системи візуалізації LSAB2 (DakoCytomation, Denmark). Дофарбовували ядра за допомогою гематоксиліну Майєра. Підраховували відсоток PCNA-позитивності зафарбовування ядер або цитоплазми проводили шляхом отримання цифрових копій [2] (формат «Tagged Image File Format») оптичного зображення печінкової тканини (об'єктив мікроскопа × 40) та його аналізу за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми «ВидеоТест — Размер 5.0» (ООО Видеотест, Россия). Аналіз проводили на підставі зондових замірів (площа круглого зонда — 4 мкм²) інтенсивності забарвлення з обчисленням показника «середня оптична щільність» (СОЩ) в умовних одиницях (у. о.). З метою оцінки інтенсивності процесів апоптозу підраховували на площі 22 100 мкм² кількість структур, ідентифікованих як апоптозні тільця (АТ), та ядер з маргінацією хроматину (ЯМХ) печінкової тканини. Індекс апоптозу (ІА) визначали як кількість забарвлених тілець на тисячу клітин, помножену на 100%. Індекс проліферації (ІП) визначали як кількість забарвлених ядер на 300 клітин, помножену на 100%.

Вміст сироваткового розчинного маркера апоптозу Fas Apo-1 (CD95) визначали методом імуоферментного аналізу (ІФА) (DRG). З метою оцінки цитокінової індукції апоптозу вивчали вміст прозапальних цитокінів у крові — TGF-β₁ (DRG) та TNF-α (ELISA), а також одного із провідних факторів системи інтегринів α₃β₁ — фібронектину (DRG) методом ІФА.

Під час статистичної обробки даних після прийняття гіпотези про нормальність усіх виборок за допомогою критерію Хана—Шапіро—Уїлкі обчислювали середню арифметичну та її похибку. Достовірність різниці між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною при рівні значущості P ≤ 0,05. Статистичну обробку результатів та-

кож проводили за допомогою непараметричних методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням критерію Z Фішера.

Результати та їхнє обговорення

Аналіз досліджень засвідчив, що при ЦД виявлено значну різницю між групами хворих з НАСП та НАСГ. Стеатоз печінки на тлі ЦД характеризувався нерівномірною жировою дистрофією гепатоцитів мікро- та макровезикулярного характеру, відсутністю при цьому запальних змін (рис. 1). Часто зустрічалися ядра з очевидною маргінацією хроматину за відсутності ядерце (3,12 ± 0,164), що розцінюється як ранні морфологічні зміни (на світлооптичному рівні), характерні для апоптозу [6]. З меншою частотою (1,41 ± 0,112) зустрічалися АТ, які здебільшого групувалися по 2—3, мали різні розміри (значно менші за ядро) і виражену гіперхромію (див. рис. 1). Імуногістохімічно в цитоплазмі гепатоцитів з жировою дистрофією поза територією ліпідних крапель, а також у гепатоцитах без дистрофічних змін помічалося Вах-позитивне забарвлення (див. рис. 1), яке мало дрібногранулярний характер на тлі легкого дифузного профарбовування. Інтенсивність забарвлення (СОЩ) коливалася за площею гістологічного зрізу і у середньому становила (0,48 ± 0,012) у. о. При НАСП найвищий рівень апоптозу гепатоцитів встановлено в разі мембранної локалізації цього білка або його гранулярного нагромадження (у вигляді зерен) у мітохондріях. За такої локалізації експресії Вах частка клітин у стані апоптозу становила (49,7 ± 5,3)%, у той час як при гомогенній локалізації Вах у цитоплазмі ця величина дорівнювала (15,2 ± 4,2)% (P < 0,05). Мембранне чи мітохондріальне нагромадження Вах свідчить про готовність клітини завершити свій життєвий цикл. Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок високої

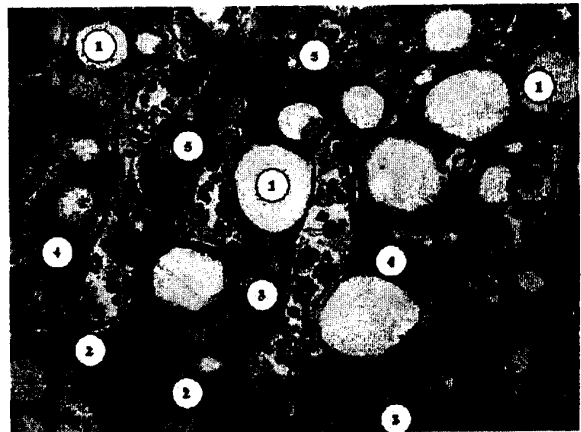


Рис. 1. Стеатоз печінки на тлі цукрового діабету:

- 1 — ліпідні краплі в гепатоцитах;
- 2 — нормальне ядро гепатоциту;
- 3 — ядро гепатоциту з маргінацією хроматину;
- 4 — позитивна реакція на протеїн Вах у цитоплазмі гепатоцитів;
- 5 — «апоптозні тільця».

Імуногістохімічне визначення протеїну Вах, дофарбовування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. Зб. 800

щільності між ІА та рівнем експресії Вах у гепатоцитах ($P < 0,05$).

Некрози гепатоцитів при ЦД мали низьку інтенсивність та обмежене поширення (індекс гістологічної активності — 7—9), причому їх можна охарактеризувати як стеатонекрози. При НАСГ на тлі ЦД, окрім переважно дрібнокраплинної жирової дистрофії гепатоцитів, помічалися розсіпні різних розмірів ділянки колікваційного некрозу гепатоцитів із лімфоцитами та поліморфноядерними лейкоцитами (рис. 2). Поза зоною некрозу гепатоцити із характерною ЯМХ та АТ траплялися рідко — відповідно $0,08 \pm 0,007$ (різниця від НАСП з рівнем достовірності $P < 0,001$) та $0,04 \pm 0,008$ (різниця від НАСП з рівнем достовірності $P < 0,001$).

У процесі порівняння рівнів експресії Вах у біоптатах печінки встановлено, що ступінь експресії білка Вах при НАСП та НАСГ поза зоною некрозів достовірно перевищує показник експресії у нормальній. Водночас у хворих з НАСП ступінь експресії проапоптичного білка Вах істотно перевищує такий при НАСГ — $(6,5 \pm 2,22)$ проти $(2,9 \pm 1,18)\%$ (відповідно $P < 0,05$). Середні значення ІА у біоптатах печінки хворих на НАСП також достовірно перевищували кількість таких при НАСГ поза зоною некрозу ($P < 0,05$).

На противагу наведеним даним, аналіз результатів дослідження експресії Bcl-2 у печінковій тканині хворих на ЦД вказує на істотний достовірний дефіцит системи антиапоптичних білків, чим і пояснюється високий рівень апоптозу гепатоцитів за умов НАСП та НАСГ. Зокрема, імуногістохімічне дослідження протеїну Bcl-2 засвідчило здебільшого відсутність експресії цього антигена, і лише в поодиноких гепатоцитах можна було візуалізувати слідове забарвлення — СОЩ дорівнювала $(0,09 \pm 0,002)$ у. о. Середній ступінь забарвлення на Bcl-2 у біоптатах печінки хворих на НАСП був нижчий від такого у нормі в 6,8 разу ($P < 0,05$).

(рис. 3), при НАСГ — відповідно у 2,7 разу ($P < 0,05$). Правильність постановки ІГХ реакції підтверджувалася високою експресією протеїну Bcl-2 в окремих лімфоцитах портальних шляхів ($0,59$ у. о. $\pm 0,003$ у. о.), що є нормальним [3]. Саме в цьому співвідношенні інтенсивності експресії проапоптичного антигена Вах та протиапоптичного антигена Bcl-2 при НАСП можна вбачати пояснення появи значних морфологічних змін у гепатоцитах, характерних для апоптозу.

Як було відомо, гепатоцити за нормальних умов не експресують маркер проліферації PCNA, що пов'язано із їхньою досить низькою мітотичною активністю [3].

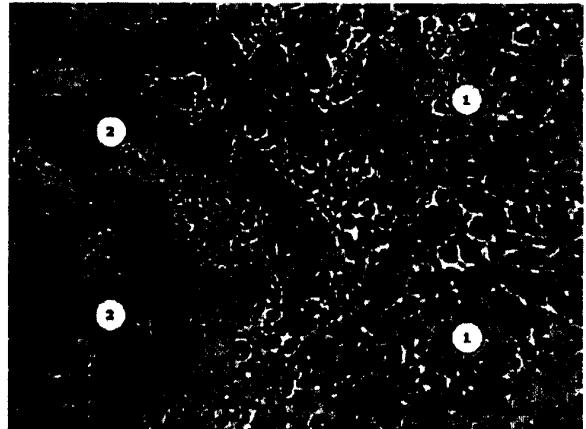


Рис. 2. Стеатогепатит на тлі цукрового діабету: 1 — ділянка колікваційного некрозу гепатоцитів з присутністю лімфоцитів; 2 — ділянка з мікроезикалярним стеатозом гепатоцитів.

Фарбування гематоксилином і еозином. Зб. 800

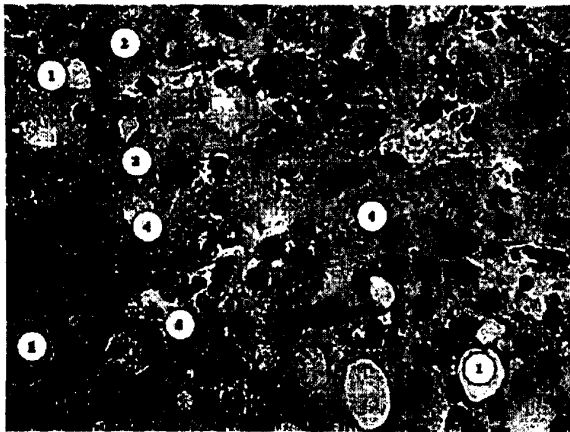


Рис. 3. Стеатоз печінки на тлі цукрового діабету:

1 — ліпідні краплі в гепатоцитах; 2 — нормальне ядро гепатоциту; 3 — ядро гепатоциту з маргінацією хроматину; 4 — негативна реакція на протеїн Bcl-2 в цитоплазмі гепатоцитів; 5 — «апоптозні тільця».

Імуногістохімічне визначення протеїну Bcl-2, дофарбовування клітинних ядер гематоксилином Майєра. Зб. 800

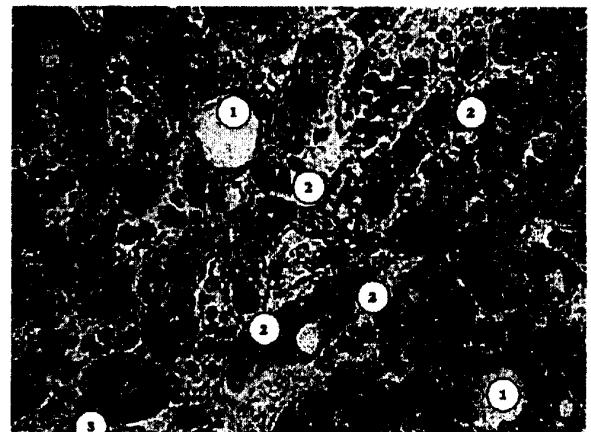


Рис. 4. Стеатоз печінки на тлі цукрового діабету:

1 — ліпідні краплі в гепатоцитах; 2 — позитивна реакція на протеїн PCNA в цитоплазмі гепатоцитів; 3 — двоядерний гепатоцит з обома PCNA-позитивними ядрами.

Імуногістохімічне визначення протеїну PCNA, адаптоване низькоконтрастне дофарбовування клітинних ядер гематоксилином Майєра. Зб. 800

При ІГХ дослідженні протеїну PCNA при НАСП позитивне забарвлення визначалося в середньому у $(2,2 \pm 0,03)\%$ ядер гепатоцитів (рис. 4). Причому воно ніколи не спостерігалось в ядрах з маргінацією хроматину чи в апоптотичних тільцях. У хворих з НАСГ ні в ділянках коліквацийного некрозу, ні поза ними не виявляли позитивної реакції на протеїни PCNA. Це означає, що при НАСГ на тлі ЦД кількість цих протеїнів у гепатоцитах розташована нижче від порога чутливості методики. Оскільки в нормі реакції на PCNA в ядрах гепатоцитів не спостерігається, то експресію даного антигена при НАСП можна пояснити так. PCNA є аббревіатурою від англ. «Proliferating Cell Nuclear Antigen», що перекладають як «Ядерний антиген клітинної проліферації» [8]. PCNA — це протеїн масою 36kD, який є кофактором для ДНК-полімерази-дельта в S-фазу та під час синтезу ДНК при її репарації в разі пошкодження. Оскільки період напівжиття PCNA становить 20 год, він може визначатися в клітинах також у G0-фазі. Отже, PCNA не можна асоціювати лише з мітотичним циклом та проліферацією. Поява його експресії може бути пов'язана також із процесами відновлення пошкодженої ДНК. На сьогодні відомо, що в людини посилена проліферація гепатоцитів супроводжується збільшенням відсотка двоядерних гепатоцитів [7]. Наші дослідження вказують на те, що при НАСП спостерігається не збільшення, а навіть зменшення кількості двоядерних гепатоцитів. Таким чином, при НАСП на тлі ЦД посилення експресії PCNA пов'язано скоріше зі спробами певних гепатоцитів відновити пошкоджену ДНК. Якщо ж репарація ДНК не вдається, то клітини вступають на шлях програмованої смерті.

Дослідження сироваткових маркерів апоптозу у хворих вказують на односпрямованість їхніх змін із тканинними маркерами. Зокрема, вміст CD₉₅ у сироватці крові хворих на НАСП перевищував показник у ПЗО у 12,2 разу ($P < 0,05$), у хворих на НАСГ — відповідно у 3,1 разу ($P < 0,05$) із наявністю достовірної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність високого ступеня між вмістом у крові розчинного маркера апоптозу CD₉₅ та тканинною експресією Вах ($P < 0,05$); CD₉₅ і показником ІА гепатоцитів ($P < 0,05$), а також негативний кореляційний зв'язок між показником вмісту CD₉₅ та тканинною експресією Vcl-2 ($P < 0,05$) у групі хворих з НАСП, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу.

Таким чином, для НАСП та НАСГ на тлі ЦД характерною є масова загибель гепатоцитів, однак механізми їхньої смерті відрізняються, внаслідок чого виникають різні морфологічні зміни в печінковій тканині.

Аналіз результатів досліджень вказує на істотну роль у інтенсифікації апоптозу гепатоцитів за умов НАСГ та НАСП підсилення активності прозапальних цитокінів і низки чинників клітинної адгезії, зокрема інтегринів $\alpha_3\beta_1$, які беруть участь у реалізації апоптозу. У хворих з НАСГ та НАСП із супровідним ЦД 2 типу до лікування спостерігалось значне достовірне підвищення вмісту прозапальних, профібrogenних цитокінів у крові — TGF- β_1 ($P < 0,05$) та TNF- α ($P < 0,05$). Зокрема, у хворих з НАСГ вміст TGF- β_1 перевищував показники у ПЗО у 5,7 разу ($P < 0,05$), у хворих же з НАСП збільшення показника було менш інтенсивне — у 5,1 разу ($P < 0,05$), однак різниці між груповими показниками

не помічено ($P > 0,05$). Вміст у крові TNF- α у хворих з НАСГ перевищував норму в 5,2 разу ($P < 0,05$), у хворих з НАСП — у 3,8 разу ($P < 0,05$) із наявністю достовірної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Водночас вміст у крові фібронектину — потужного фактора клітинної адгезії класу інтегринів $\alpha_3\beta_1$ — у хворих з НАСГ був вищий на 61,9% ($P < 0,05$) від контрольного показника та на 27,7% ($P < 0,05$) — від показника хворих з НАСП із наявністю достовірної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Таким чином, можна стверджувати, що у хворих з НАСГ найбільш істотну роль у процесах інтенсифікації апоптозу гепатоцитів відіграють прозапальні цитокіни та фактори клітинної адгезії. При НАСП, що виник на тлі ЦД 2 типу, участь зазначених чинників є доведено важливою, але не головною.

Результати наших досліджень вказують на те, що саме метаболічні розлади, периферична тканинна інсулінорезистентність, оксидантний стрес, порушення мікроциркуляції та гіпоксія, які супроводжують перебіг ЦД 2 типу, є провідними чинниками сприяння апоптозу гепатоцитів при стеатозі печінки. Зокрема, нами встановлено пряий кореляційний зв'язок високої щільності між вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну, індексом ІР HOMA-IR та вмістом CD95 ($r = 0,741$; $P < 0,05$; $r = 0,754$; $P < 0,05$ відповідно); вмістом тригліцеролів та CD₉₅ ($r = 0,723$; $P < 0,05$); вмістом ендотеліну-1 та CD₉₅ ($r = 0,825$; $P < 0,05$); вмістом у крові малонового альдегіду та CD₉₅ ($r = 0,854$; $P < 0,05$), а також зворотний кореляційний зв'язок між вмістом у крові монооксиду нітрогена (NO) та CD₉₅ ($r = 0,848$; $P < 0,05$); індексом деформабельності еритроцитів та вмістом CD₉₅ ($r = 0,733$; $P < 0,05$). На нашу думку, саме метаболічні зміни, тобто хронічна некомпенсована гіперглікемія із виявами глікозильовання гемоглобіну та порушенням його транспортних функцій, гіперінсулінемія, підвищення ступеня тканинної ІР, дисліпідемія із гіпертригліцеролемією, яка є патоморфологічною основою стеатозу печінки, істотна ендотеліальна дисфункція із переважанням вазоконстрикторних медіаторних впливів та дефіцитом природної ендотеліальної дилатації (NO), виражений оксидантно-протиоксидантний дисбаланс із нагромадженням у крові токсичних проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, внаслідок чого порушуються морфофункціональні, зокрема реологічні, киснево- та гормонтранспортні властивості еритроцитів, встановлені у пацієнтів із НАСП на тлі ЦД 2 типу, достовірно сприяють індукції апоптозу гепатоцитів.

Висновки

1. При неалкогольному стеатозі печінки на тлі цукрового діабету 2 типу відмирання гепатоцитів відбувається переважно за рахунок посилення апоптозу, що пов'язаний з пошкодженням ядерної ДНК вільними радикалами, токсичними продуктами метаболізму вуглеводів та ліпідів, внаслідок тканинної гіпоксії, що супроводжується неефективною репарацією гепатоцитів, посиленою продукцією проапоптотичного протеїну Вах на тлі дефіциту антиапоптотичного протеїну Vcl-2 у печінковій тканині.

2. При неалкогольному стеатогепатиті на тлі цукрового діабету 2 типу загибель печінкових клітин відбувається головним чином за рахунок некрозу і супро-

воджується низькою експресією протеїну Вах у цитоплазмі гепатоцитів, значною активацією системи прозапальних цитокінів і факторів клітинної адгезії та декомпенсацією процесів проліферації гепатоцитів.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні інших регуляторів загибелі та проліферації клітин при стеатозі печінки та стеатогепатиті на тлі цукрового діабету 2 типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вірстюк Н.Г. Експресія Fas Apo-1 (CD95) на лімфоцитах периферичної крові у хворих на алкогольну хворобу печінки // Галицький лікарський вісник.— 2001.— № 2.— С. 21—23.
2. Давиденко І.С. Напівавтоматичний кількісний комп'ютерний аналіз мікроскопічного зображення в гістопатології // Буковинський мед. вісник.— 2000.— Т. 4, № 2.— С. 165—169.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко О.Ю. и др. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 38—43.
4. Стародуб Є.М., Галицький В.А. Апоптоз при гастроентерологічних захворюваннях // Сучасна гастроентерологія.— 2002.— № 1.— С. 4—8.
5. Chen N.L., Bai L., Li L. et al. Apoptosis pathway of liver cells in chronic hepatitis // World J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 10, N 21.— P. 3201—3204.

6. Faouzi S., Burckhardt B.E., Hanson J.C. et al. Anti-Fas induces hepatic chemokines and promotes inflammation by an NF-kappa B-independent, caspase-3-dependent pathway // J. Biol. Chem.— 2001.— Vol. 276, N 52.— P. 49077—49082.
7. Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P. et al. Hepatocyte apoptosis and Fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology.— 2003.— Vol. 125, N 2.— P. 437—443.
8. Ribeiro P.S., Cortez-Pinto H., Sola S. et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients // Am. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 99, N 9.— P. 1708—1717.
9. Schultz D.R., Harrington W.J. Apoptosis: Programmed cell death at a molecular level // J. Seminars in Arthritis and Rheumatism.— 2003.— Vol. 32, N 6.— P. 345—369.
10. Zhang Z., Lapolla S.M., Annis M.G. et al. Bcl-2 homodimerization involves two distinct binding surfaces, a topographic arrangement that provides an effective mechanism for Bcl-2 to capture activated Bax // J. Biol. Chem.— 2004.— Vol. 279, N 42.— P. 43920—43928.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОЗЕ ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТЕ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.С. Хухлина, И.С. Давыденко

Изучена интенсивность процессов апоптоза гепатоцитов и вероятные механизмы его регуляции при неалкогольном стеатозе печени и стеатогепатите у больных сахарным диабетом 2 типа. При неалкогольном стеатозе печени отмирание гепатоцитов происходит путем усиления апоптоза вследствие метаболического дисбаланса и гипоксии, сопровождается неэффективной репарацией, усиленной продукцией проапоптотического протеина Вах на фоне дефицита антиапоптотического протеина Bcl-2 в гепатоцитах. При неалкогольном стеатогепатите гибель печеночных клеток происходит главным образом за счет некроза, что сопровождается низкой экспрессией протеина Вах в цитоплазме гепатоцитов, активацией провоспалительных цитокинов и факторов клеточной адгезии, декомпенсацией процессов пролиферации гепатоцитов.

THE INTENSITY OF HEPATOCYTES APOPTOSIS AND PROLIFERATION AT NONALCOHOLIC LIVER STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

O.S. Khukhlina, I.S. Davydenko

The intensity of the processes of hepatocytes apoptosis and possible mechanisms of its regulation have been studied at nonalcoholic liver steatosis and steatohepatitis in patients with diabetes mellitus of type 2. At nonalcoholic liver steatosis, the hepatocytes dying off takes place by the strengthening of apoptosis, because of metabolic imbalance and hypoxia, which is accompanied by ineffective reparation, increased production of the proapoptosis protein Bax against the background of deficit of antiapoptosis protein Bcl-2 in hepatocytes. At nonalcoholic steatohepatitis the death of hepatic cells takes place mainly due to the necrosis that is accompanied by low expression of Bax protein in the cytoplasm of hepatocytes, the activation of inflammatory cytokines and the factors of cellular adhesion, decompensation of the hepatocytes proliferation.