

**Патогенез неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа: место адипокинов**

**Журавлева Л.В., Огнева Е.В.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

В статье рассмотрены основные причины формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и освещено место медиаторов, вырабатываемых клетками жировой ткани-адипокинов (лептина, резистина и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ )) в патогенезе данного заболевания печени. Изучаемые адипокины участвуют в патогенезе нарушений углеводного и липидного обменов, способствуют запуску патогенеза НАЖБП и индуцируют воспалительные процессы в печени, дезадаптивную тканевую гипертрофию, фиброз и осуществляют свое влияние на различных этапах патогенеза НАЖБП. Их диагностическая роль требует пристального изучения, что может помочь разработать новые алгоритмы неинвазивной диагностики НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, лептин, резистин, фактор некроза опухолей-альфа.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) остается нозологией, которую чаще всего диагностируют среди хронических заболеваний печени во всех странах мира [1, 3]. В общей популяции западных стран распространенность НАЖБП оценивают как 20-30%, из них 2-3% случаев имеют прогрессирующее течение заболевания печени с трансформацией в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени (ЦП), гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [1, 17].

НАЖБП выделена как самостоятельная нозологическая единица, существует ряд факторов, являющихся причиной или способствующих развитию данной патологии печени. К их числу относится чрезмерное употребление углеводов, насыщенных жиров и холестерина, снижение физической активности, длительный прием определенных лекарственных

препаратов, быстрое снижение веса, некоторые заболевания кишечника и хирургические вмешательства, неравномерное жирораспределение, а также нарушение регуляции липогенеза или недостаточность липидного окисления в печени, в основе которых лежит генетическая предрасположенность [1, 30]. Но к наиболее важным факторам риска для развития данной патологии относят ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2 типа [1, 3, 6, 21, 22].

Увеличение распространенности НАЖБП параллельно эпидемии ожирения позволило для подтверждения жировой болезни печени использовать индекс массы тела (ИМТ). В то же время до 25% больных с НАЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства ИР [12].

В литературе описано четыре механизма накопления жира в печени: увеличение поступления жира и свободных жирных кислот (СЖК) с пищей и захвата их печенью из кровотока, усиление синтеза или угнетение процессов  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, что способствует усилению образования триглицеридов (ТГ), нарушение выведения ТГ из гепатоцитов; поступление в печень из кровотока избыточного количества углеводов, которые могут быть изменены на ЖК [3, 7].

Наиболее полно отражает патогенез НАЖБП теория так называемого «двойного удара», в которой ключевым фактором является ИР - одна из главных составляющих метаболического синдрома (МС). Именно она приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, что стимулирует печеночный липогенез, глюконеогенез, ингибирует липолиз в печени и приводит к накоплению жира гепатоцитами в результате воздействия адипокинов (цитокинов, вырабатываемых жировой тканью) [3, 33]. Одновременно увеличивается липолиз висцерального жира с высвобождением огромного количества СЖК. Существует и обратная связь между НАЖБП и ИР. Накопление СЖК снижает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов, формирует и усиливает ИР на уровне печени. Происходит стимуляция глюконеогенеза и возрастает продукция глюкозы печенью. НАЖБП может служить предвестником нарушений углеводного обмена, когда впоследствии диагностируется СД 2

типа [1]. «Первый удар» завершается формированием стеатоза - накоплением в гепатоцитах СЖК, замедлением их окисления, а также замедлением элиминации ТГ.

Повышение уровня гепатоцеллюлярных липидов связано с ИР ткани печени и приводит к усиленному отложению СЖК в печени. СЖК и адипоцитокينات вызывают активацию воспаления через протеинкиназу С, транскрипционный ядерный фактор кВ, c-Jun N-terminal kinase 1, что приводит к прогрессированию стеатоза к стеатогепатиту и циррозу [7, 8, 25].

Для прогрессирования стеатоза до стеатогепатита необходим «второй удар», который реализуется тремя путями. Оксидативный стресс увеличивает образование свободных радикалов и цитокинов. В результате перекисного окисления липидов образуются малональдегид и 4-гидроксиноненал, которые индуцируют воспаление, снижают антиоксидантную активность глутатиона, активируют звездчатые клетки печени (ЗКП), которые являются основными продуцентами коллагена, и, наконец, лептин, эндотоксины и перегрузка железом завершают формирование НАСГ [3].

Есть данные о генетических механизмах НАЖБП. Существует более 1060 генов, преимущественно ассоциированные с содержанием жира в печени, среди которых 419 прямо пропорционально коррелируют со стеатозом. [1, 21].

Адипоциты составляют наибольшую эндокринную ткань и синтезируют большое количество биологически активных веществ - адипоцитокитов (адипокинов). Подчеркивая, что одним из самых распространенных факторов риска НАЖБП является ожирение, преимущественно по абдоминальному типу, следует остановиться на особом значении эффектов медиаторов, продуцируемых клетками жировой ткани, и играют важную роль в патогенезе НАЖБП [16, 19].

Возможно, именно они станут недостающим звеном в цепи патогенеза нарушений углеводного и липидного обменов, которые, в свою очередь, приводят к развитию наиболее актуальных проблем современной медицины: кардиоваскулярных заболеваний, ИР, ожирения.

Многими авторами проведены исследования, которые указывают на особое значение дисбаланса адипокины в развитии ИР, в нарушении митохондриальной функции, проатерогенного профиля и процессов липолиза и липогенеза, что способствует накоплению жира в печени на начальных этапах патогенеза [15]. В частности, исследованы изменения состояния адипокины у больных СД 2 типа [4, 5, 18], а также доказано, что уровень некоторых адипокинов коррелирует с ИМТ и ИР как у больных ожирением [18], так и у лиц с нормальным весом [4].

В нашем исследовании мы решили остановиться на исследовании таких медиаторов жировой ткани, как лептин, резистин и фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Лептин - продукт экспрессии гена ожирения (*ob*), один из первых идентифицированных и наиболее изученных адипокинов. Он представляет собой циркулирующий белок с молекулярной массой 16 кДа, секретируется преимущественно адипоцитами белой жировой ткани. Кроме того, лептин может продуцироваться другими тканями, в частности, плацентой, скелетными мышцами и сосудистыми клетками. В ходе альтернативного сплайсинга образуются различные изоформы рецепторов лептина (*ObRs*), которые относятся к I классу суперсемейства цитокиновых рецепторов и делятся на короткую, длинную и растворимый формы. Все варианты рецепторов лептина имеют идентичный внеклеточный лигандсвязующий домен, тогда как внутриклеточная часть может быть представлена коротким доменом (в *ObRa*, *ObRc*, *ObRf* изоформах), не способных к трансдукции гормонального сигнала, или длинным доменом (только *ObRb* изоформы), способным к передачи гормонального сигнала. Связывание лептина с длинным цитоплазматическим доменом *ObRb* приводит к активации *Jak* (киназы Януса) и белков-активаторов транскрипции *STAT* (signal transducers and activators of transcription) [2].

Впервые лептин был определен как гормон, препятствующий ожирению, в связи с его способностью регулировать прием пищи через гипоталамус. У лиц с ожирением уровень циркулирующего лептина повышен по сравнению с таковым у худых людей, но в то же время у них наблюдается резистентность к

лептину, вероятно, на пострецепторном уровне [2, 5, 24]. Кроме того, лептин вовлечен в различные биологические процессы, включая размножение, ангиогенез, гемопоэз, иммунный ответ, предупреждение липотоксичности, что продемонстрировано многочисленными исследованиями на экспериментальных животных [2, 20].

Резистин - полипептидный гормон с молекулярной массой 12,5 кДа, принадлежащий к семейству малых, богатых цистеином, секреторных белков FIZZ (found in inflammatory zone-обнаружены в зоне воспаления) или RELMs (resistin-like molecules - резистиноподобные молекулы). Он был открыт тремя независимыми друг от друга исследовательскими группами, разными путями было установлено, что резистин является местом приложения противодиабетических препаратов тиазолидиндионов, продуктом секреции жировой ткани и гомологом провоспалительных белков. У грызунов резистин активно вырабатывается жировой тканью, и его содержание повышено при алиментарном или генетически обусловленном ожирении [2]. Кроме того, резистин является антагонистом инсулина [32], он функционирует как сигнал к снижению инсулин-стимулированного захвата глюкозы, поэтому снижение его концентрации влечет за собой снижение уровня глюкозы в крови и улучшение инсулиночувствительности и снижение ИР у мышей. С другой стороны, введение здоровым грызунам резистина приводит к нарушению толерантности к углеводам и ИР [32]. Также есть данные о роли резистина в угнетении митохондриальной функции [35], которая является важным регулятором накопления жира в печени [1]. Недавно появились данные о регуляторной роли резистина в метаболизме липидов на уровне гипофиза на основании экспериментальных доказательств *in vivo* и *in vitro* [29]. Некоторые ученые рассматривают резистин в качестве предвестника и маркера СД 2 типа [32].

Вероятно, этот гормон может регулировать массу жира и повышается при дифференциации адипоцитов [2]. На основании этих данных резистин рассматривают как связующее звено между ожирением и резистентностью к инсулину, а также как патогенный фактор для их развития. Но в некоторых исследованиях, проводившихся ранее, ассоциации между содержанием

резистина и ИР не были доказаны [9]. Противоречивые данные говорят о необходимости дальнейших исследований по изучению роли данного адипокина.

Еще один медиатор межклеточного взаимодействия, также производится клетками жировой ткани - ФНО- $\alpha$ . Представление о роли ФНО- $\alpha$  в регуляции энергетического обмена укрепилось после доказательства в 1993 г. его продукции жировыми клетками и способности снижать чувствительность тканей к инсулину. Как и ряд других адипокинов, ФНО- $\alpha$  стал рассматриваться как фактор, который связывает ожирение и ИР: повышенная секреция ФНО- $\alpha$  вызывает эти состояния [23].

Эту гипотезу подтверждают факты положительной корреляции уровня ФНО- $\alpha$  в крови с ожирением и ИР [14]. Длительная экспозиция с ФНО- $\alpha$  приводит к ИР как *in vitro* так и *in vivo* [23]. Описаны различные пути реализации эффектов ФНО- $\alpha$  на клеточном уровне. Во-первых, ФНО- $\alpha$  влияет на экспрессию генов в метаболически активных органах - жировой ткани и печени [13, 14].

В жировой ткани ФНО- $\alpha$  подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования неэстерификованных жирных кислот и глюкозы и повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза. В гепатоцитах ФНО- $\alpha$  подавляет экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в оксидации жирных кислот, и, кроме того, повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот [14]. Во-вторых, ФНО- $\alpha$  ослабляет проведение инсулинового сигнала. Этот эффект обусловлен активацией серинкиназы, что повышает фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора-1 и -2, снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина и ведет к его деградации [23]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  ослабляет действие инсулина, опосредованно, путем повышения уровня неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови, что ведет к ИР в тканях [23].

В настоящее время начинает преобладать мнение о том, что ФНО- $\alpha$  реализует свое влияние преимущественно ауто- и паракринным путем. Фракция

ФНО- $\alpha$ , связанная с клеточной мембраной, существенно повышена при ожирении и аутокринным путем вызывает известные сдвиги в функции адипоцитов [14]. Видимо, ФНО- $\alpha$ , секретируемый в жировой ткани адипоцитами и клетками стромы, реализует свои эффекты преимущественно локально в местах синтеза: снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, стимулирует липогенез и рост адипоцитов. Итак, ФНО- $\alpha$ , продуцируемый в жировой ткани при ожирении и склонности к развитию СД 2 типа, является одним из основных факторов, который отвечает за формирование как ИР, так и дисфункции  $\beta$ -клеток.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что адипокины играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма, от приема пищи до утилизации нутриентов на молекулярном уровне. Нарушение гормональной функции жировой ткани занимают важное место, если не определяющее, в развитии ИР и связанных с ней СД 2 типа, НАЖБП и МС в целом.

В связи с растущей распространенностью НАЖБП появляется необходимость изучения современных аспектов патогенеза данного заболевания. Согласно вышеизложенным данным, не возникает сомнений, что лептин, резистин и ФНО- $\alpha$  интересные для изучения показатели, существует необходимость более тщательного исследования их роли в патогенезе НАЖБП. Результаты исследований последних лет позволили прояснить некоторые объединяющие механизмы между развитием ожирения, ИР и нарушений функционального состояния печени. Выявлена роль адипоцитокинов не только в патогенезе нарушений углеводного и липидного обменов, что способствует запуску патогенеза НАЖБП. В настоящее время активно изучаются данные показатели как факторы, которые индуцируют воспалительные процессы в печени, дезадаптивных тканевую гипертрофию, фиброз и осуществляют свое влияние на различных этапах патогенеза НАЖБП [2, 10, 34].

Лептин играет важную роль в процессе фиброгенеза в печени. Некоторыми исследованиями показано профиброгенное действие адипокина в печени. Дефицит лептина или лептиновых рецепторов у лабораторных

животных сопровождалось значительным уменьшением фиброза в условиях экспериментального НАСГ, интоксикации тиоацетамидом, длительного воздействия четыреххлористого углерода и других моделей поражения печени. С другой стороны, введение лептина животным с острым или хроническим повреждением печени сопровождалось существенным усилением выработки проколлагена I типа и профиброгенного цитокина трансформирующего фактора роста-1 [2].

Согласно многочисленным исследованиям, посвященным изучению клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе профиброгенных эффектов лептина, этот адипокин влияет на различные группы клеток, такие как клетки Купфера, синусоидальные эндотелиоциты и миофибробластоподобные клетки. Он усиливает фагоцитарную активность и продукцию цитокинов купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [20]. Кроме того, лептин действует на ЗКП, экспрессирующие функционально активные рецепторы лептина. Образование ObRb значительно увеличивается при трансдифференциация ЗКП из покоящейся в миофибробластоподобную [8]. Под влиянием лептина ЗКП производят повышенное количество проколлагена I типа и потенцируют действие трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGF- $\beta$ 1). Более того, под действием лептина происходит уменьшение распада фибротического экстрацеллюлярного матрикса (ЭКМ), что характерно для фиброгенного процесса [8].

Одновременно с прямым действием на ЭКМ, лептин может влиять практически на все свойства активированных ЗКП. В частности, он может становиться митогеном и фактором выживания для клеток печени. Кроме этого, лептин способен усиливать воспалительный ответ в пораженной ткани печени, поскольку под его влиянием происходит NF- $\kappa$ B-ассоциированное усиление выработки ЗКП белков моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1) - хемокинов, отвечающих за привлечение моноцитов и активированных Т-лимфоцитов. MCP-1 также стимулируют миграцию ЗКП к местам поражения с помощью аутокринных механизмов, еще больше усиливая фиброгенный процесс [2, 20].



Была установлена роль лептина в процессе ангиогенеза в печени. Активация лептиновых рецепторов в ЗКП приводит к усиленной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [20], мощного стимулятора образования новых сосудов в ткани. Неоваскуляризация печеночной ткани является еще одним механизмом профиброгенного действия лептина и существенно влияет на прогрессирование поражения печени при различных хронических заболеваниях. С другой стороны, доказанная взаимосвязь между ангиогенезом и онкогенезом позволяет предположить возможное участие лептина в развитии рака печени. По последним данным, лептин вызывает прогрессирование ГЦК, поскольку под его влиянием происходит усиление пролиферации, миграции и инвазивной способности клеточных линий ГЦК (HepG2 и Huh7 колоний) [2, 27]. Было показано повышение уровня циркулирующего лептина при ЦП [20], что подтверждало гипотезу о влиянии лептина на прогрессирование поражения печеночной ткани. Установка тесной взаимосвязи между ожирением, метаболическими нарушениями и НАЖБП побудило многих исследователей начать изучение роли лептина в развитии этих состояний, особенно НАСГ. Однако данные оказались весьма противоречивыми. Одни исследования показали прямую корреляцию уровня лептина с выраженностью поражения печени и / или фиброза, тогда как в других исследованиях такой взаимосвязи не обнаружено. По данным некоторых авторов, у больных НАСГ повышается концентрация лептина в плазме, причем более высокий уровень адипокина отмечен у пациентов со стеатогепатитом [28]. Результаты, полученные в другом исследовании с привлечением 88 больных НАЖБП и соответствующей группы контроля [2], показали, что концентрация лептина коррелирует со степенью фиброза только в случае одномерного анализа, но эта корреляция нарушается при учете таких переменных, как возраст, пол, ИМТ.

Тем не менее, несмотря на неоднозначные результаты, влияние лептина на развитие НАЖБП очень вероятно. Таким образом, дальнейшие исследования, посвященные более глубокому изучению системного и внутрипеченочного лептина, а также оценке экспрессии рецепторов лептина,

позволят выяснить роль лептина в процессах развития хронических заболеваний печени.

Относительно резистина, большинство авторов главными клеточными источниками резистина человека считают клетки костномозгового происхождения и воспаления. Зафиксирована прямая корреляция между уровнем резистина в плазме и степенью воспаления [32].

Резистин упоминается некоторыми авторами как «внутрипеченочный цитокин», который влияет на биологию и создает провоспалительное действие в ЗКП, ключевых модуляторах фиброза [11].

Известно, что уровень резистина повышается при серьезном повреждении печени, например, при алкогольной болезни печени, вирусном гепатите С и НАСГ [2]. Секреция резистина при повреждении печеночной ткани положительно коррелирует с гистологическими маркерами воспаления, такими как инфильтрация CD43 клетками [2]. Потенциальный вклад резистина развития хронических заболеваний печени подтверждено несколькими исследованиями, в которых анализировали содержание резистина в сыворотке крови больных циррозом печени. Уровень адипокина был выше в группе пациентов с циррозом по сравнению с практически здоровыми и коррелировал с клинической стадией заболевания [9]. В одном из исследований отмечено повышение уровней резистина плазмы и мРНК данного адипокина в жировой ткани у больных НАЖБП по сравнению с группой контроля, причем концентрация резистина находилась в прямой взаимосвязи с оценкой по шкале НАСГ [26].

Вероятно, резистин может быть связан с резидентными клетками печени не только через кровотоки, но и с помощью паракринных механизмов - путем местного образования клетками воспаления. У пациентов с ожирением наблюдается гиперпродукция резистина, вероятно, в результате накопления воспаленной висцеральной жировой ткани с последующим разнесением адипокина через портальный кровоток. Это предположение подтверждается данными о более интенсивном образовании резистина салниковым и надбрюшинным подкожным жировым слоем, чем жировой тканью в области

бедер и груди [32]. Кроме этого, повышение уровня резистина может наблюдаться у худых пациентов с различными формами хронических заболеваний печени за счет печеночной гиперпродукции. Секрция резистина ЗКП отмечена только в колонии клеток, которые покоятся, изолированных от крыс. Активированные формы ЗКП или клетки, изолированные от мышей или человека, резистин не производят [32]. В то же время культивируемые человеческие активные формы ЗКП реагируют на введение резистина, что указывает на вероятность непосредственного влияния данного адипокина на процессы заживления в печени. Резистин стимулирует провоспалительные эффекты ЗКП, в частности выработку провоспалительных хемокинов MCP-1 и интерлейкина-8 (L-8), активацию и транспортировки NF-κB [32].

Влияние ФНО-α на функцию печени осуществляется за счет его способности проявлять цитотоксическое действие и стимулировать процессы апоптоза [13, 31]. ФНО-α экспрессируется не только в жировой, но и печеночной ткани, где влияет на регуляцию липидов и может индуцировать развитие стеатоза [13, 14]. А ухудшение микроциркуляции в результате увеличения гепатоцитов из-за накопления в них ТГ также имеет значение для развития воспалительных изменений в печени. При экспериментальных исследованиях на грызунах доказано, что ФНО-α играет важную роль в воспалении ЗКП и формировании НАСГ и фиброза [31].

Полученные в результате обобщения современной литературы данные позволяют пролить свет на роль некоторых адипокинов (лептина, резистина, ФНО-α) в развитии и прогрессировании таких заболеваний, как СД 2 типа, ожирения и МС в целом, а также на их участие в патофизиологических процессах в печени, особенно в механизмах развития НАЖБП.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния этих показателей на свойства клеток печени для расширения представлений о патогенетической роли лептина, резистина и ФНО-α в механизмах развития НАЖБП.

## Список литературы

- 1.Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна Гастроентерологія. – 2010. – №4 (54). – С. 8-16.
- 2.Бабак О.Я. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 5(49). — С. 5-11.
- 3.Драпкина О.М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // РМЖ. Болезни органов пищеварения. - 2011. - №19 (28). - С. 1717–1721.
- 4.Ройтберг Г.Е. Роль адипокинов в прогрессировании метаболических нарушений у пациентов без ожирения с инсулинорезистентностью / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. –Т. 13(5). – С.
- 5.Соколова М.А. Сравнительное исследование содержания лептина при сахарном диабете и у лиц с избыточной массой тела / М.А. Соколова, Г.Ю. Бабаджанова // Тер. архив. – 2008. - №3. - 69–71.
- 6.Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно следственный континуум / Ю.П. Успенский // Consilium medicum. – 2009. - №1. – С. 41-46.
- 7.Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП / Ю.О. Шульпекова // РЖГГ. – 2012. - №1. – С. 45–56.
- 8.Aleffi S. Upregulation of proinflammatory and proangiogeniccytokines by leptin in human hepatic stellate cells / S. Aleffi, I. Petrai, C. Bertolani // Hepatology. - 2005. - Vol. 42. - P. 1339-1348.
- 9.Bahr M.J. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not the insulin resistance / M.J. Barh, J. Ockenga, Boker K.H. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 291.- P. 199-206.

10. Baranova A. Noninvasive markers for hepatic fibrosis / A. Baranova, L. Priyanka, B. Aybike et al. // *BMC Gastroenterology*. —2011. — Vol. 11. — P. 91.
11. Bertolani C. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells / C. Bertolani, P. Sancho-Bru, P. Failli, R. Bataller, S. Aleffi, R. DeFranco, B. Mazzinghi, P. Romagnani, S. Milani, P. Ginés // *Am J Pathol.* - 2006. - Vol. 169 (6) - P. 2042-53.
12. Chalasani N. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl, et al. // *HEPATOLOGY*. – 2012. - Vol. 55(6). - P. 2005-2023.
13. Chen F.L. Adipophilin affects the expression of TNF-alpha, MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages / F.L. Chen, Z.H. Yang, X.C. Wang et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. - Vol. 337. – P. 193–199.
14. Chen X. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator / X. Chen, K. Xun, L. Chen, Y. Wang // *Cell Biochem. Funct.* – 2009. - Vol. 27(7). - P. 407–416.
15. Deng Y. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome / Y. Deng, P.E. Scherer // *Ann NY Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1212:E1–E19.
16. Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // *QJM.* - 2010. - Vol. 103. - P. 71–83.
17. Ertle J. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis / J. Ertle, A. Dechêne, J.P. Sowa et al. // *International Journal of Cancer* - 2011. -Vol. 128(10). - P. 2436–2443.
18. Gnacinska M. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska, S. Malgorzewicz, W. Lysiak-Szydłowska, K. Sworczak // *Endokrynol. Pol.* – 2010. – Vol. 61(1). – P. 36–41.
19. Hagymasi K. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racz, Z. Tulassay // *Orv. Hetil.* – 2009. - Vol.150 (48). – P. 2173–2181.

20. Kitade M. Leptin mediated neo vascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats / M. Kitade, H. Yoshiji, H. Kojima et al. // *Hepatology*. - 2006. - Vol. 44. - P. 983-999.
21. Kotronen A. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors / A. Kotronen, M. Peltonen, A. Hakkarainen et al. // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 865-872.
22. Kusminski C.M. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity / C.M. Kusminski // *Apoptosis*. - 2009. - Vol. 14 (12). - P. 1484–95.
23. Mirzaa S. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross-sectional study / S. Mirzaa, M. Hossain, C. Mathews, P. Martineza et al. // *J. Cytokine*. - 2012. - Vol. 57(1). - P. 136–142.
24. Munzberg H. Leptin-signaling pathways and leptin resistance / H. Munzberg // *Forum Nutr*. - 2010. - Vol. 63. - P. 123–132.
25. Musso G. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // *Progress in lipid research*. - 2013. - Vol. 52(1). - P. 175-91.
26. Pagano C. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance / C. Pagano, G. Soardo, C. Pilon et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2006. - Vol. 91. - P. 1081-1086.
27. Paradis V. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis / V. Paradis, S. Zalinski, E. Chelbi et al. // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 49. - P. 851–859.
28. Rahmouni K. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases / K. Rahmouni, W.G. Haynes // *Curr. Diab. Rep*. — 2005. — Vol. 5. — P. 260 —266.
29. Rodriguez-Pacheco F. Resistin Regulates Pituitary Lipid Metabolism and Inflammation In Vivo and In Vitro / F. Rodriguez-Pacheco, M.G. Novelle, M.J. Vazquez, E. Garcia-Escobar, et al. // *Mediators of Inflammation*. - 2013. - Vol. 2013. - P. 8.
30. Shi L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle / dietary habits, among university faculty and staff in Chengdu / L. Shi, Z.W.

- Liu, Y. Li, C. Gong, H. Zhang, L.J. Song, et al. // Biomedical and environmental sciences. – 2012. – Vol. 25(4). – P. 383-91.
- 31.Singhal S. Tumour necrosis factor-alpha and soluble Fas ligand as biomarkers in non-acetaminophen-induced acute liver failure. S. Singhal, A. Chakravarty, B.C. Das, P. Kar // Biomarkers. – 2009. – Vol. 14. P. 347–353.
- 32.Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity / A. Stofkova // Endocr. Regul. – 2010. - Vol. 44(1). – P. 25–36.
- 33.Tacer F.K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation / F.K. Tacer, D. Rozman // Journal of Lipids. — 2011. -Vol. 2011— P. 1-14.
- 34.Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis / H. Tilg // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16(17). – P. 1893-1895.
- 35.Zhou L. Resistin reduces mitochondria and induces hepatic steatosis in mice by the protein kinase C/protein kinase G/p65/PPAR gamma coactivator 1 alpha pathway / L. Zhou, X. Yu, Q. Meng, H. Li et al. // Hepatology. – 2013. – Vol. 57(4). – P. 1384-1393.

## **ПАТОГЕНЕЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: МІСЦЕ АДИПОКІНІВ**

**Журавльова Л.В., Огнєва О.В.**

У статті розглянуті основні причини формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та висвітлено місце медіаторів, що виробляються клітинами жирової тканини – адипокінів (лептину, резистину та фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ )) в патогенезі даного захворювання печінки. Вивчаємі адипокіни беруть участь в патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, що сприяє запуску патогенезу НАЖХП та індукують запальні процеси в печінці, дезадаптивну тканинну гіпертрофію, фіброз та здійснюють свій вплив на різних етапах патогенезу НАЖХП. Їхня діагностична роль вимагає пильного вивчення та дослідження, це допоможе розробити нові алгоритми неінвазивної діагностики НАЖХП.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, лептин, резистин, фактор некрозу пухлин-альфа.

## **PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ADYPOKINS PLACE**

**Zhuravlyova L., Ogneva O.**

The article presents the main causes of the formation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 and highlights the place of mediators, which produce by adipose tissue cells – adyposytokins or adypokins (leptin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )) in pathogenesis of this liver disease. These adypokins involve in the pathogenesis of carbohydrate and lipid metabolism disorders, which run the pathogenesis of NAFLD and induce the inflammation in the liver, tissue hypertrophy, fibrosis and exercise their influence at different stages of NAFLD pathogenesis. Their diagnostic role requires the careful study, that may help to develop a new algorithms for non-invasive diagnosis of NAFLD.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, leptin, resistin, tumor necrosis factor-alpha.