

УДК 616.36-004.2-092:577.155.08

Н.А. Кравченко

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

МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Тип или «качество» жира играет центральную роль не только как регулятор чувствительности к инсулину и развития жировой печени, но и воспалительных процессов, клеточной смерти, фиброгенеза и фиброза. Аккумуляция триглицеридов в печени может быть защитным механизмом против индуцированной липидами токсичности. Свободные жирные кислоты являются важными медиаторами липотоксичности через рецепторы смерти, митохондриально-лизосомальный путь и стресс эндоплазматического ретикулума. Рецептор TLR4 является связующим звеном между насыщенными жирными кислотами и воспалением печени, индуцированным ожирением. Лучшее понимание роли липидов, а также их возможного взаимодействия в регулировании спектра нарушений при неалкогольной жировой болезни печени может помочь в разработке новых диагностических маркеров, а также обеспечить более рациональные стратегии предупреждения прогрессирования к более тяжёлым формам.

Ключевые слова: *стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, холестерин, триглицериды.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает широкий спектр состояний от простого стеатоза до неалкогольного воспалительного стеатогепатита (НАСГ) – метаболических нарушений, связанных с чрезмерным накоплением липидов в печени, повреждением клеток печени, воспалением и с различной степенью фиброза [1–3]. Распространённость НАЖБП в популяции составляет 20–30 %. У большей части пациентов НАЖБП не прогрессирует. НАСГ является наиболее клинически важной формой НАЖБП, его распространённость составляет 2–3 % в общей популяции и 37 % среди лиц с морбидным ожирением. У 25 % лиц прогрессирование заболевания связано с риском развития цирроза и его осложнений. Основным вопросом, который интенсивно исследуется, заключается в том, почему у одних пациентов заболевание не прогрессирует, в то время как у других развиваются стеатогепатит и конечная стадия болезни печени [4].

Накопление липидов в печени предшествует развитию НАЖБП. Включение жирных

кислот (ЖК) в триглицериды (ТГ), а также их окислительная деградация защищают печень от липотоксичности. Механизмы, лежащие в основе развития стеатоза, и потенциальные связующие звенья между стеатозом и повреждением печени в процессе прогрессирования НАЖБП к НАСГ и циррозу не исследованы, в то время как их значение очень важно. Результаты исследования этих механизмов позволят определить новые мишени для фармакотерапии.

Потенциальные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. Основная часть липидов печени сохраняется в форме ТГ [5], другие липидные метаболиты, такие как различные свободные жирные кислоты (СЖК), диацилглицерол, свободный холестерин (СХС), эфиры холестерина (ЭХС), церамиды и фосфолипиды также аккумулируются в печени [4]. У пациентов с НАЖБП перегрузка печени липидами происходит в основном за счёт поступления СЖК из кровотока [6]. Другие потенциально важные механизмы, отвечающие за накопление липидов

© Н.А. Кравченко, 2012

в печени, заключаются в окислении СЖК митохондриями, липогенезе *de novo* из глюкозы и экспорте ТГ в форме липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1, 6, 7]. Экспериментальными исследованиями установлено, что компартментация липидов в гепатоцитах играет центральную роль в прогрессировании болезни [1]. Эта новая концепция очень важна для развития альтернативной стратегии лечения пациентов с НАЖБП. Также уделяется внимание исследованию потенциальной роли липидных метаболитов, хранящихся в печени, в процессе развития НАЖБП.

Триглицериды печени – «хороший» жир. Аккумуляция ТГ в печени происходит в ответ на перегрузку организма липидами и рассматривается как первая ступень в развитии НАЖБП [8]. Накопление ТГ и ЖК связывают с развитием системной и печёночной инсулинорезистентности (ИР) [1–3]. Но исследованиями последних лет продемонстрировано, что аккумуляция ТГ в печени не является определяющей причиной возникновения ИР. У мышей со сверхэкспрессией фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы-2, катализирующего финальный этап синтеза ТГ, развивается стеатоз, но при этом плазменный уровень глюкозы и инсулина не увеличивается, системная или печёночная ИР не развивается [9]. По мнению С.Д. McClain et al. [8], аккумуляция ТГ *per se* не приносит вреда гепатоцитам, более того, может оказывать защитный эффект от индуцированной СЖК липотоксичности. В различных экспериментальных системах показано, что экспозиция культуры клеток с ненасыщенными ЖК повышает внутриклеточное содержание липидов, но не снижает жизнеспособность клеток. Клетки, инкубированные с насыщенными ЖК, в значительной степени подвергаются апоптотической смерти на фоне отсутствия аккумуляции ТГ внутри клеток [10]. Доказательства протективной роли аккумуляции печени ТГ также получены *in vivo* [11]. У дефицитных по рецептору лептина мышей db/db (генетическая модель ожирения и стеатоза на фоне метионин- и холиндефицитной диеты – МХДД) развивается стеатоз печени, происходит повреждение клеток печени и апоптоз, увеличивается продукция реактивных форм кислорода и развивается фиброз. Степень повреждения печени усиливается

с продолжительностью диеты, содержание ТГ печени имеет тенденцию к снижению. Блокирование синтеза ТГ ингибированием экспрессии диацилглицерол-ацилтрансферазы-2 вызывало снижение аккумуляции липидов в печени, значительное повышение содержания СЖК, оксидативный стресс, апоптоз клеток печени, усугубляло воспалительный процесс и фиброз печени.

Свободные жирные кислоты печени – «плохой» жир. Избыток СЖК в клетках, отличных от гепатоцитов, приводит к развитию метаболических нарушений, ведущих к дисфункции, вызванной липотоксичностью, и к апоптотической клеточной смерти [10]. СЖК индуцируют эти эффекты посредством нескольких механизмов, которые могут отличаться в разных типах клеток. Ключевые аспекты связи между избыточным накоплением СЖК гепатоцитами, апоптозом клеток печени и повреждением печени описаны в работе [12]. Продемонстрировано, что основным определяющим фактором повреждения клеток после поступления в клетку экзогенных СЖК является отношение ненасыщенных ЖК к насыщенным. Таким образом, структура ЖК, а не их количество определяют стресс печени. Используя различные модели НАЖБП и клеточные модели *in vitro* перегрузки липидами, установили значимую роль стериол-КоА-десатуразы-1 (СКоАД-1), фермента, превращающего насыщенные ЖК в мононенасыщенные. СКоАД-1 является лимитирующим ферментом синтеза мононенасыщенных ЖК из насыщенных, необходимых для нормального синтеза ТГ, ЭХС и фосфолипидов. Активность фермента зависит от многих факторов, в том числе диетарных. Экспрессия гена регулируется полиненасыщенными ЖК и ХС. Мыши, мутантные по гену *Scd1*, кодирующему этот фермент, в меньшей степени аккумулируют липиды в жировой ткани, у них ниже уровень ТГ и ЭХС в печени по сравнению с диким типом. Они защищены от ожирения, индуцированного диетой или дефицитом лептина.

Генетические или фармакологические ингибиторы СКоАД-1 сенсibiliзируют гепатоциты к апоптозу, индуцированному ненасыщенными ЖК. У мышей с оглушённым геном *Scd1*, находящихся на МХДД, аккумуляция ТГ в печени снижалась, но при этом

повышались степень апоптоза и повреждения клеток печени.

Таким образом, поступление большого количества СЖК в печень сопровождается повышением экспрессии и активности СКоАД-1, процессов, которые обеспечивают перевес баланса в сторону образования мононенасыщенных ЖК, сохранения ТГ, адаптации печени и развития изолированного стеатоза печени. В случае дефицита СКоАД-1 печень накапливает избыточное количество ненасыщенных ЖК, способствующих апоптозу клеток печени, повреждению печени и развитию стеатогепатита.

Свободные жирные кислоты и рецепторы клеточной смерти. Апоптоз гепатоцитов является известным морфологическим и патогенетическим признаком НАСГ [13]. Апоптоз может происходить из-за активации рецепторов клеточной смерти (Fas, DR5), расположенных на поверхности мембраны, и вследствие внутриклеточных причин, связанных с повреждением клеточных органелл [14, 15]. При активации рецепторов естественными лигандами запускается каскад внутриклеточных реакций, активирующих протеолитические ферменты (каспазы), индуцирующие смерть клетки. СЖК способны индуцировать экспрессию рецепторов смерти Fas и DR5 [16, 17]. Повышение экспрессии этих рецепторов является одним из потенциальных механизмов, с помощью которого СЖК могут повысить чувствительность клеток печени к апоптотической смерти. Экспрессия рецепторов Fas и DR5 повышается в случае НАСГ [13, 17]. У мышей диета с высоким содержанием углеводов вызывает стеатоз и некоторые признаки метаболического синдрома человека. Также происходит повышение экспрессии Fas в гепатоцитах, повышается чувствительность клеток к Fas-опосредованному апоптозу и повреждению печени [16].

Свободные жирные кислоты и митохондриально-лизосомальные механизмы. Митохондрии вовлечены во многие процессы, важные для выживания клеток печени, включая продукцию энергии, редокс-контроль, гомеостаз кальция и другие метаболические и биосинтетические процессы [18], а также играют важную роль в механизмах клеточной смерти [14, 15]. Повреждение функции митохондрий является центральным про-

цессом, отвечающим за прогрессирование простого стеатоза к стеатогепатиту [19, 20]. Инкубация гепатоцитов с СЖК ведёт к дозозависимой и зависимой от насыщения ЖК дисфункции митохондрий [13]. Насыщенные СЖК индуцируют проницаемость мембран митохондрий и рост продукции кислородных радикалов. Другими исследователями было показано, что насыщенные ЖК индуцируют JNK-зависимый липоапоптоз гепатоцитов, активируя проапоптотические белки Bim и Bax – триггеры митохондриального апоптотического механизма [17].

Помимо митохондриальной дисфункции, важную роль в апоптозе играет проницаемость лизосом. Катепсин В, основная лизосомальная цистеиновая протеиназа, высвобождается в цитозоль в ответ на воздействие СЖК на клетки в системе *in vitro*. Перераспределение катепсина В в цитоплазме также отмечено в тканях печени у пациентов с НАЖБП [21]. Проницаемость лизосом и высвобождение катепсина В в цитозоль предшествуют деполяризации мембран митохондрий и выходу цитохрома С в цитозоль [12]. Фармакологическое ингибирование катепсина В значительно снижает дисфункцию митохондрий, вызванную СЖК.

В процессе развития НАЖБП происходит стресс внутриклеточной системы мембран эндоплазматического ретикулума (ЭР), сохраняющего огромное количество секреторируемых и мембранных белков клетки. Следствием различных нарушений клеточных механизмов является накопление в цитозоле «неупакованных» белков [22]. Эти белки проявляют тенденцию к образованию агрегатов, активирующих компенсаторный ответ клетки, который приостанавливает клеточный цикл, синтез белков, индуцирует шапероны ЭР и связанные с ЭР белки деградации. В дальнейшем все эти события могут вести к изменению гомеостаза ЭР, индуцирующего апоптоз.

Чрезмерная аккумуляция СЖК вызывает стресс в ЭР и приводит к апоптозу [23, 24]. Инкубация клеток гепатомы крыс с СЖК (пальмитиновой или стеариновой) повышает стресс ЭР, индуцирует экспрессию апоптотических митохондриальнозависимых генов CHOP, GADD34 и GRP78, вызывающих впоследствии смерть клетки. Эти механизмы не активировались ненасыщенными ЖК

(олеиновой, линолевой), более того, ненасыщенные ЖК нивелировали стресс ЭК, вызванный насыщенными ЖК. Эксперименты *in vivo* с использованием модели НАЖБП, вызванной диетой, подтвердили результаты, полученные в условиях *in vitro* [23].

Авторы [25] проверяли потенциальную роль стресса ЭР у пациентов с НАЖБП. Они показали различную степень активации ответа на «неупакованные» белки в биоптатах печени пациентов с НАЖБП и НАСГ по сравнению с метаболическим синдромом и с гистологически нормальной печенью.

Сфинголипиды являются структурными компонентами биологических мембран. Церамидам уделяют пристальное внимание в связи с их динамической ролью в клеточном стрессе и смертью [26]. По структуре они сходны со сфинголипидами и синтезируются *de novo* в ЭР. Интенсивность их синтеза зависит от наличия ненасыщенных ЖК с длинной цепью, поэтому ожирение связано с повышением продукции церамидов. Они также образуются со сфингомиелином с помощью сфингомиелазы [27, 28]. Церамиды вовлечены в процесс апоптоза, индуцируя такие лиганды смерти, как ФНО- α и Fas [35]. Церамиды также играют роль в развитии ИР, ингибируя захват глюкозы клетками, индуцированный инсулином, снижают транслокацию переносчика глюкозы GLUT4 и синтез гликогена. Зависимость синтеза церамидов от насыщенных ЖК и их роль в развитии ИР дают основание считать эти сфинголипиды связующим звеном между липидной перегрузкой, развитием метаболического синдрома и НАЖБП. Тем не менее, роль церамидов в патогенезе НАЖБП не исследована. Известно, что гены, имеющие отношение к реализации эффектов и метаболизму церамидов, положительно ассоциируются со степенью стеатоза печени у лиц с НАЖБП [30], а данные экспериментальных исследований свидетельствуют о роли церамидов в стрессе ЭР, индуцированного ненасыщенными ЖК, и в апоптозе [24].

Новые свойства свободного холестерина. Данные исследований последних лет свидетельствуют, что аккумуляция СХС повышает чувствительность гепатоцитов к апоптозу, индуцированному ФНО- α и Fas, способствуя прогрессированию стеатоза в НАСГ. В работе [31] показано, что ХДД или

2%-ный ХС + холат натрия повышают уровень ТГ или ХС в печени. Исследование роли перегрузки гепатоцитов ТГ и СХС в ответ на ФНО- α свидетельствует, что сочетание этих факторов вызывает апоптоз, повышенное образование радикалов кислорода и повреждение печени только в случае присутствия избытка ХС, но не ТГ. Повышение чувствительности клеток к ФНО- α было вторичным по отношению к снижению содержания глутатиона в митохондриях. Отмечают прогрессивное повышение уровня СХС в печени от контроля к простому стеатозу и НАСГ [32, 33]. Аторвастатин снижает уровень СХС в митохондриях и повышает уровень глутатиона. Авторами [34] исследована экспрессия факторов транскрипции ферментов, регулирующих гомеостаз ХС. Экспрессия факторов транскрипции стеролрегулируемого элемента связывающего протеина SREBP-2 и StAR-транспортиера ХС с внешней стороны мембраны митохондрий на внутреннюю была выше у лиц с НАСГ по сравнению с лицами с простым стеатозом. Эти данные подтверждают роль СХС митохондрий в прогрессировании заболевания от стеатоза к стеатогепатиту.

Рецептор TLR4 и иммунная система. Рецепторы TLRs (toll-like) играют критическую роль в иммунной системе, активируя провоспалительные реакции в ответ на патогенные микроорганизмы. TLR4 связывается с липополисахаридами клеточной стенки грамотрицательных бактерий и запускает сигнальный каскад, ведущий к активации NF- κ B и экспрессии провоспалительных генов [35]. Мыши, мутантные по гену рецептора TLR4, защищены от развития воспаления при стеатозе [36], активация TLR4 специфическими лигандами повышает повреждение печени и индуцирует экспрессию цитокинов воспаления у мышей, находящихся на диете с дефицитом холина и метионина [37]. СЖК, включая пальмитат, могут индуцировать NF- κ B через TLR4. Образцы печени мышей, не экспрессирующих TLR4, демонстрируют отсутствие экспрессии воспалительных генов на фоне диеты с высоким содержанием жиров [38]. Результаты этих экспериментов позволяют определить потенциальную связь между СЖК и активацией TLR4 в патогенезе воспаления печени, индуцированного ожирением.

Таким образом, на различных экспериментальных моделях продемонстрирована роль гиперлипидемии в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Понимание молекулярных механизмов, роли липидов и липотоксичных медиаторов в повреждении клеток печени позволит не только изменить взгляд на проблему, но и открыть новое направление в разработке методов коррекции метаболических нарушений.

Важным фактором риска прогрессирования заболевания печени является «качество» накопившегося жира. Не только количество, но и насыщенность СЖК определяют степень липотоксичности через рецепторы кле-

ток печени, митохондриально-лизосомальные механизмы и стресс эндоплазматического ретикулума. Синтез триглицеридов защищает клетки от липотоксичности, индуцированной липидами. Рецепторы TLR4 могут быть связующим звеном между СЖК и воспалением печени, индуцированным ожирением, а сфинголипиды и церамиды – связующим звеном между избыточным накоплением липидов, развитием метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Снижение уровня СХС может быть новым терапевтическим направлением в лечении неалкогольной жировой болезни печени.

Список литературы

1. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
2. *Brunt E. M.* Pathological features of NASH / E. M. Brunt, D. G. Tiniakos // *Front Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 1475–1484.
3. *Wieckowska A.* Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review / A. Wieckowska, A. E. Feldstein // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2005. – Vol. 17. – P. 636–641.
4. *Cheung O.* Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease / O. Cheung, A. J. Sanyal // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 351–359.
5. *Browning J. D.* Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 147–152.
6. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K. L. Donnelly, C. I. Smith, S. J. Schwarzenberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1343–1351.
7. *Alkhoury N.* Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal / N. Alkhoury, J. L. Dixon, A. E. Feldstein // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 445–451.
8. *McClain C. J.* Good fat/bad fat / C. J. McClain, S. Barve, I. Deaciuc // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1343–1346.
9. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver / M. Monetti, M. C. Levin, M. J. Watt [et al.] // *Cell. Metab.* – 2007. – Vol. 6. – P. 69–78.
10. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity / L. L. Listenberger, X. Han, S. E. Lewis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 3077–3082.
11. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1366–1374.
12. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity / Z. Li, M. Berk, T. M. McIntyre [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1495–1503.
13. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway / A. E. Feldstein, N. W. Werneburg, A. Canbay [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 185–194.
14. An introduction to the molecular mechanisms of apoptosis / S. Delhalle, A. Duvoix, M. Schneckeburger [et al.] // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1–8.
15. *Yuan J.* A first insight into the molecular mechanisms of apoptosis / J. Yuan, H. R. Horvitz // *Cell.* – 2004. – Vol. 116. – P. S53–S56.

16. Diet associated hepatic steatosis sensitizes to Fas mediated liver injury in mice / A. E. Feldstein, A. Canbay, M. E. Guicciardi [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 978–983.
17. Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis / H. Malhi, S. F. Bronk, N. W. Werneburg [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 12093–12101.
18. *Bouchier-Hayes L.* Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death / L. Bouchier-Hayes, L. Lartigue, D. D. Newmeyer // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2640–2647.
19. Mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease / S. H. Caldwell, C. Y. Chang, R. K. Nakamoto, L. Krugner-Higby // *Clin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 8. – P. 595–617.
20. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH / B. Fromenty, M. A. Robin, A. Igoudjil [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2004. – Vol. 30. – P. 121–138.
21. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization / A. E. Feldstein, N. W. Werneburg, Z. Li [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. G1339–1346.
22. Transgenic mouse model for monitoring endoplasmic reticulum stress in vivo / C. Mao, D. Dong, E. Little [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1013–1014.
23. *Wang D.* Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis / D. Wang, Y. Wei, M. J. Pagliassotti // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147. – P. 943–951.
24. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells / Y. Wei, D. Wang, F. Topczewski, M. J. Pagliassotti // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291. – P. 275–281.
25. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease / P. Puri, F. Mirshahi, O. Cheung [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 568–576.
26. *Mari M.* Sphingolipid signalling and liver diseases / M. Mari, J. C. Fernandez-Checa // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27. – P. 440–450.
27. *Kolesnick R. N.* Regulation of ceramide production and apoptosis / R. N. Kolesnick, M. Kronke // *Ann. Rev. Physiol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 643–665.
28. Sphingolipids and cell death / A. Morales, H. Lee, F. M. Goni [et al.] // *Apoptosis.* – 2007. – Vol. 12. – P. 923–939.
29. *Summers S. A.* Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity / S. A. Summers // *Prog. Lipid Res.* – 2006. – Vol. 45. – P. 42–72.
30. Gene expression in human NAFLD / D. Greco, A. Kotronen, J. Westerbacka [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. G1281–1287.
31. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis / M. Mari, F. Caballero, A. Colell [et al.] // *Cell. Metab.* – 2006. – Vol. 4. – P. 185–198.
32. *Duncan R. E.* Regulation of HMG-CoA reductase in MCF-7 cells by genistein, EPA, and DHA, alone and in combination with mevastatin / R. E. Duncan, A. El-Sohemy, M. C. Archer // *Cancer. Lett.* – 2005. – Vol. 224. – P. 221–228.
33. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease / P. Puri, R. A. Baillie, M. M. Wiest [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1081–1090.
34. Enhanced free cholesterol, SREBP-2 and StAR expression in human NASH / F. Caballero, A. Fernandez, A. M. De Lacy [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 789–796.
35. *Medzhitov R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 135–145.
36. *Igolnikov A. C.* C3H/HEJ mice with mutations of the toll-like receptor 4 (TLR-4) are resistant to the methioninecholine deficient (MCD) diet induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / A. C. Igolnikov, R. M. Green // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. A404.
37. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4 / G. Szabo, A. Velayudham, L. Jr. Romics, P. Mandrekar // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 140S–145S.
38. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3025.

Н.О. Кравченко

МЕХАНІЗМИ І РОЛЬ ЛІПОТОКСИЧНОСТІ В РОЗВИТКУ Й ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Тип або «якість» жиру відіграє центральну роль не тільки як регулятор чутливості до інсуліну й розвитку жирової печінки, але й у запальних процесах, клітинній смерті, фіброгенезі та фіброзі. Акумуляція тригліцеридів печінки може бути захисним механізмом проти індукованої ліпідами токсичності. Вільні жирні кислоти є важливими медіаторами ліпотоксичності через рецептори смерті, мітохондріально-лізосомальний шлях та стрес ендоплазматичного ретикулуму. Рецептор TLR4 здійснює зв'язок між насиченими жирними кислотами та запаленням печінки, індукованим ожирінням. Краще розуміння ролі ліпідів, а також їх можливої взаємодії в регулюванні спектра порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки може допомогти у розробці нових діагностичних критеріїв, а також забезпечити більш раціональні стратегії запобігання прогресування до більш тяжких форм хвороби.

Ключові слова: *стеатоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, жирні кислоти, холестерин, тригліцериди, запалення.*

N.A. Kravchenko

MECHANISMS AND ROLE OF LIPOTOXICITY IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The type or «quality» of lipids appear to play a central role not only as regulators of insulin sensitivity and development of fatty liver, but also in the inflammatory process, cell death, fibrogenesis, and fibrosis. Hepatic triglyceride accumulation may be a protective mechanism against lipid induced toxicity. Free fatty acids are important mediators of lipotoxicity through death receptors, the mitochondrial-lysosomal pathway, and endoplasmic reticulum stress. Receptors TLR4 may provide a link between saturated fatty acids and obesity-induced hepatic inflammation. A better understanding of the role lipids as well as their possible interactions to regulate the spectrum of disorders seen in nonalcoholic fatty liver disease may help in the development of novel diagnostic markers as well as more rational treatment strategies to halt the progression to the more severe forms of the disease.

Key words: *steatosis, nonalcoholic fatty liver disease, fatty acids, cholesterol, triglyceride, inflammation.*

Поступила 06.01.12