

Патогенетична роль адипоцитокінів у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури)

І.О. Костіцька

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. В огляді літератури розглянуто роль адипоцитокінів у патогенетичних механізмах розвитку стеатогепатозу у хворих на метаболічний синдром. Жирова тканина як ендокринний орган здійснює адипостатичну функцію; внаслідок тривалого позитивного енергетичного балансу та збільшення маси тіла розвивається стан дисфункції адипоцитів, який спричиняє порушення процесів метаболізму з прогресуванням неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: адипоцитокіни, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, стеатогепатоз, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром.

В останні десятиріччя встановлено, що печінкова маніфестація метаболічного синдрому (МС) — це поєднання основних кластерів синдрому інсулінорезистентності (ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, інсулінорезистентність (ІР), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія тощо), які чітко асоційовані з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

НАЖХП залишається нозологією, яку найчастіше діагностують серед хронічних захворювань печінки у всіх країнах світу. У 63% осіб, хворих на ЦД, наявний стеатоз печінки, а при ожирінні — у 93% обстежених (Драпкина О.М., 2008; Ткач С.М., 2009). Статистичні дані свідчать, що поширеність стеатогепатозу серед популяції у межах 10–25%, з них у 57–75% стеатогепатоз наявний в осіб із морбідним (індекс маси тіла (ІМТ) >30–35 кг/м²) ожирінням і майже у 100% з ожирінням і ЦД 2-го типу. Динаміка розвитку патологічних змін при НАЖХП різноманітна. За даними Р. Trombini та Р.А. Ferritin (2007) у 12–14% пацієнтів із діагнованим стеатогепатозом розвивається стеатогепатит, в 13% стеатоз відразу трансформується у цироз, у 5–10% обстежених — у виражений фіброз, тоді як лише в <5% фіброз переходить у стеатогенний цироз печінки. Таким чином, НАЖХП можна вважати ще одним кластером МС, який все частіше погіршує якість життя пацієнтів.

У патогенетичній моделі розвитку жирової інфільтрації печінки (мікроевезикулярного стеатозу) розглядають декілька чинників, пов'язаних із первинною та вторинною дисфункцією мітохондрій. Внаслідок порушення цілісності ліпідного шару мітохондріальних мембран виникає оксидативний стрес гепатоцитів, активно синтезуються продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які потенціюють механізми апоптозу (Nieto N., 2006; Marra F. et al., 2006; Kawata S., 2008). У результаті мітохондріальних порушень процесів β-окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) розвивається

мікроевезикулярний стеатогепатоз, пов'язаний із накопиченням найдрібніших ліпідних везикул — тригліцеридів (ТГ) у цитоплазмі та активацією функції зіркових клітини, які відіграють провідну роль у процесах фіброгенезу, розвитку цирозу печінки. Тоді як з патофізіологічної точки зору в результаті запуску каскаду запальних реакцій через опосередковану дію фактора некрозу пухлин (ФНП)-α і нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат (НАДФ)-стимульоване ПОЛ спостерігається заокиснення цитозолу гепатоцитів, порушується рівновага між β-окисненням і енергозабезпеченням клітини. А також внаслідок пришвидшеного бактеріального росту надходить велика кількість токсинів у порталну вену, активуючи функцію ФНП-α, прогресує запалення печінкової тканини.

Протягом тривалого періоду вважали, що підшкірножирова клітковина є відносно інертне енергетичне депо. На сьогодні жирова тканина — активний ендокринний орган, який виконує ряд ендокринних, паракринних і аутокринних функцій: синтезує естрогени (ароматаза адипоцитів сприяє синтезу естрогенів із надниркових андрогенів), ангіотензиноген, простагландини, ФНП-α, інтерлейкін (ІЛ)-6, лептин, резистин, адипонектин, вісфатин, васпін, інсуліноподібний фактор росту (ІПФР)-1, інгібітор активатора плазміногену (ІАП)-1, апелін, оментин, ретинолзв'язувальний протеїн (РЗП)-4 та інші хемокини (MCP-1, RANTES). У людини основною структурною одиницею жирової тканини є високоспеціалізовані клітини — адипоцити (Дедов І.І. і соавт., 2005; Малишев В.О., 2007; Чубриєва С.Ю. і соавт., 2008).

Адипоцитокіни (адипокіни, ліпоцитокіни) — група поліпептидних гормонів, що синтезуються клітинами жирової тканини, які на центральному і периферичному рівнях регулюють функції різних органів і тканин (Шварц В., 2009). Існує два типи гормонів жирової тканини: специфічні біо-

логічно активні речовини (лептин, адипонектин) — справжні адипокіни та неспецифічні, які секретуються при дисфункції адипоцитів. Умовно ще ліпоцитокіни поділяють на сенсibiliзатори (адипонектин і лептин) та антагоністи (ФНП-α, ІЛ-6, резистин та ін.) інсуліну. Відомо, що вони відіграють важливу роль у регуляції функції печінки, підшлункової залози, метаболізму глюкози, жирів та відновленні чутливості тканин до інсуліну, а порушення їх балансу може лежати в основі формування МС (Bertolani C., Marra F., 2008; Hill M.J. et al., 2009; Wozniak S.E. et al., 2009). Доведено, що адипоцитокіни приймають безпосередню участь у патогенетичних механізмах розвитку стеатозу печінки, а за їх рівнем у сироватці крові можна передбачити стадію НАЖХП. Тому шлунково-кишковий тракт вважають своєрідною «бойовою ареною», де на початкових стадіях запускаються основні патогенетичні ланцюги розвитку синдрому ІР. Морфогенез різних захворювань, пов'язаних із дисфункцією жирової тканини, зумовлений порушенням взаємодії гепатоцитів і забезпеченням функціональної активності системи синусоїдальних клітин чи відсутністю об'єднаних зв'язків між ними. Важливу роль у прогресуванні НАЖХП відіграють також печінкові X-рецептори — стирольні датчики, які регулюють внутрішньоклітинний рівень холестерину, процеси перетворення його на жовчні кислоти, збільшуючи вміст холестерину у жовчі, що секретується. Ці властивості печінкових рецепторів привертають увагу багатьох науковців, оскільки вони сприяють прогресуванню дисліпідемії (Cha J.Y., Vera J.J., 2007). Проводяться експериментальні розробки нових лікарських засобів агоністів до печінкових X-рецепторів, які б пригнічували процеси печінкового ліпогенезу, зменшували синтез ТГ і атерогенних фракцій холестерину, що беруть безпосередню участь у процесах розвитку стеатогепатозу, проте ще не досягнуто успіху

(Wang Y.Y. et al., 2006). Перспективи подальшого вивчення проблеми будуть висвітлені у майбутніх наукових роботах.

Лептин — гормон білкової природи, який секретується виключно в адипоцитах, був ідентифікований науковцями Рокфеллерівського університету під керівництвом J.M. Friedman у 1995 р. Назва лептину походить від грецького слова *leptos*, що в перекладі означає «тонкий» (Friedman J.M., 2009). Отримано дані, що лептинові рецептори кодуються геном ЦД (*db gene*), а також виявлено довгу і коротку ізоформи (Bloomgarden Z.T., 2002; Скибчик В.А., Скибчик Я.В., 2007). Лептин виділяється у кров в основному адипоцитами білої жирової тканини, прямо пропорційно ІМТ, процентному співвідношенню жиру в організмі та до харчової поведінки людини. Секреція лептину має пульсовий характер з коливанням протягом доби. Його максимальний рівень у крові після опівночі (22.00–03.00), а мінімальна концентрація — в обід. Лептинові рецептори розташовані в аркуатному ядрі й вентромедіальному гіпоталамусі, де локалізуються центри голоду, насичення і терморегуляції. Невелику кількість рецепторів до лептину виявлено і в периферичних тканинах: печінки, підшлункової залози, яєчниках, ендометрії, трупобласті плаценти.

Патогенетична роль лептину у регуляції вуглеводного, жирового обміну пов'язана з його дією на гепатоцити. Важливими є результати досліджень К. Ікеїма та співавторів (2005), згідно з якими лептин виявляє антистеатогенні властивості, схожі до ефектів інсуліну, регулює і контролює внутрішньоклітинний гомеостаз глюкози та ВЖК, попереджає розвиток глюкотоксичності й ліпотоксикозу. Таким чином, інсулінозалежний ефект лептину характеризується дією на процеси глікогенолізу, а глюкагоноподібна дія — на глюконеогенез, при цьому змінюючи процеси окиснення вуглеводів на окиснення ліпідів (Musso G. et al., 2005; Mohammed J., Zobair Y., 2008; Косыгина А.В., Васюкова О.В., 2009). Фізіологічна концентрація лептину сироватки крові пригнічує другу фазу інсулінової секреції та експресію мРНК препроінсуліну. Ці ефекти оцінюють як один із проявів інгібіторної дії жирової тканини для уникнення надмірної стимуляції експресії препроінсулінового гена у відповідь на інкретини (глюкагоноподібний пептид-1) та глюкозу для запобігання розвитку гіперінсулінемії (ГІ). За результатами наукових досліджень (Маммаев С.Н. і соавт., 2008; Bertolani C., Motta F., 2008; Гончаров Н. П., 2009) багатифункціональний гормон жирової тканини вважають активним супресором третьої сигнальної системи цитокінів, який сприяє розвитку лептинової резистентності (ЛР) й ожиріння. Гіперлептинемія супроводжується змінами в експресії гена, що кодує фермент глюконеогенезу — фосфоенолпіруват-карбоксікіназу, яка потенціює процеси глюконеогенезу та глікогенолізу, сприяючи підвищенню екскреції глюкози печінкою. Внаслідок цього у пацієнтів із надлишковою масою тіла чи при початкових стадіях ожиріння спостерігається

активація процесів глюконеогенезу, а синтез ендогенної глюкози не зростає через одночасне пригнічення процесів печінкового глікогенолізу (Баранова А.В., 2008; Munzberg H., 2010).

Отже, при зростанні концентрації лептину плазми крові можна запідозрити запуск на печінковому рівні патогенетичних ланцюгів, внаслідок чого пригнічується дія інсуліну на процеси глюконеогенезу, який має гальмівний вплив на фосфорилування тирозину — субстрату інсулінового рецептора м'язової тканини. У пацієнтів із печінковою формою МС розвивається компенсаторна гіперлептинемія. Тоді як при ожирінні підвищення вмісту лептину сироватки крові спричинено резистентністю гіпоталамусу до центральної дії ліпоцитокіну за механізмами від'ємного зворотного зв'язку чи дефектів транспортування через гематоенцефалічний бар'єр. Проте дія лептину на периферичні тканини зберігається, тому можна запідозрити наявність селективної ЛР. Резистентність тканин до лептину розвивається поступово, активуючи ріст жирової тканини.

До етіологічних чинників ЛР відносять:

- порушення синтезу білка, який зв'язує лептин у сироватці крові;
- патологія лептинових рецепторів;
- секреція адипоцитами біологічно неактивних форм лептину;
- порушення транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр.

Часто ЛР зумовлена ІР. ГІ збільшує вміст лептину внаслідок зниженої регуляції кількості рецепторів до лептину у гіпоталамусі. При ожирінні характерне помірне зростання рівня кортизолу, який як контррегуляторний гормон також сприяє розвитку резистентності до лептину (Tups A., 2009; Munzberg H., 2010; Polyzos S.A. et al., 2010). На сьогодні не викликає сумніву патогенетична роль лептину у механізмах розвитку МС, оскільки в експериментальних умовах підтверджено зниження чутливості до інсуліну при екзогенному введенні лептину в організм людини (Дедов І.І. і соавт., 2005; Демидова Т.Ю. і соавт., 2006; Dogru T. et al., 2009).

Отже, ЛР — це стан відносної лептинової недостатності, внаслідок якої клітина припиняє чи сповільнює утилізацію ВЖК у достатній кількості, сприяючи розвитку гіпертригліцеридемії, яку вважають одним із пускових механізмів розвитку жирової інфільтрації печінки. За результатами досліджень *in vitro* та *in vivo* (Rahmouni K., Haynes W.G., 2005; Abiru S. et al., 2006) встановлено наявність тісного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові та розвитком фіброзу печінки, що свідчить про профіброгенний ефект досліджуваного адипоцитокіну. Все вищевикладене дає підстави вважати ЛР не лише додатковим незалежним компонентом МС, а й, можливо, патогенетичним чинником у розвитку НАЖХП.

Антагоніст лептину — «гормон голоду» **грелін** (*ghrelin*), який був відкритий у 1999 р. японськими вченими під керівництвом Masayasu Kojima, складається з 28 амінокислотних залишків, синтезується клітинами шлунку, тонкого кишечника

і діє на клітини гіпофізу, де виробляється гормон росту. Встановлено, що грелін частково пригнічує дію лептину на гіпоталамічні центри, при цьому стимулює апетит (Zhang J.V. et al., 2005; Малиновська Т.М., 2009; Chen C.Y. et al., 2009). Американські фармакологи у 2000 р. спостерігали у лабораторних мишей, яким вводили грелін, швидке збільшення маси тіла. На думку експертів, рівень цього гормону в крові періодично збільшується, що і підсилює бажання їсти, саме тому люди із надмірною масою тіла найчастіше не можуть дотримуватися дієти. Найближчим часом, мабуть, патогенетично будуть обґрунтовані фізіологічні взаємозв'язки досліджуваного гормону з іншими адипоцитокінами, а подальші дослідження в цьому напрямку зможуть допомогти у створенні ефективних лікарських препаратів для схуднення та уникнення прогресування жирової інфільтрації печінки у хворих на ЦД 2-го типу.

Одним із гормонів жирової тканини, якому на сьогодні приділяють значну увагу, є **адипонектин** (*adipo Q*, *apM-1* — *adipose most abundant gene transcript 1*, *Acrp30* — *adipocyte complement related protein of 30 kDa*, *GBP28* — *gelatine binding protein of 28 kDa*) колагеноподібний білок, який містить 244 амінокислотних залишки. В результаті пошуку продуктів транскрипції генів жирової тканини у проєкті «Геном людини» цей адипоцитокін був отриманий чотирма незалежними групами дослідників (1995–1996 рр.). Молекула адипонектину містить 4 домени, з яких С-кінцевий відповідає за такі ефекти, як зниження рівня глюкози у крові та підвищення процесів окиснення ВЖК у м'язах. Тільки повна молекула адипонектину здатна посилювати інсулін-індуковане сповільнення продукції глюкози у печінці, а не її кінцевий домен (Панков Ю.А., 2006). В обох випадках механізм дії цього ліпоцитокіну пов'язаний з його здатністю стимулювати аденосинмонофосфаткіназу (АМФК) із подальшою інгібіцією ацетил-КоА карбоксилази. У м'язах АМФК стимулює окислення ВЖК, утворення глюкози та лактату. У гепатоцитах цей процес веде до зменшення концентрації ферментів глюконеогенезу, які знижують надходження печінкової глюкози у периферичну кров. Внаслідок активації процесів окиснення ВЖК адипонектин пригнічує синтез внутрішньоклітинних ТГ у мітохондріях гепатоцитів і м'язових клітин. На думку С. Auguin та співавторів (2006), у результаті накопичення ТГ у портальній вені спостерігається прогресування ІР на печінковому рівні. Отже, за рахунок фізіологічних ефектів адипоцитокіну — зниження вмісту ТГ у клітинах, зберігається чутливість інсулінових рецепторів гепатоцитів і м'язової тканини.

Біологічна активність адипонектину здійснюється на рецепторному рівні. Існує два типи рецепторів: адипоР1, які локалізовані у скелетних м'язах, та адипоР2 — у печінці. Зниження концентрації рецепторів асоціюється із ІР (Kaser S. et al., 2005).

На сьогодні адипонектин — головний кандидат на роль захисника організму від розвитку НАЖХП у хворих на МС. Цей ліпоцитокін володіє антиатерогенними

та протизапальними властивостями (Кобалава Ж.Д. і соавт., 2009; Пальцева Е.М. і соавт., 2009). Підвищуючи експресію мРНК і синтез білка тканинного інгібітора металопротеїнази у макрофагах через індукцію синтезу ІЛ-10 має протекторні властивості щодо атеросклеротичної бляшки, уникаючи її розриву шляхом пригнічення функції матричної металопротеази через індукцію ІЛ-10-залежного синтезу тканинного інгібітора металопротеїнази. На підставі даних клінічних та експериментальних досліджень доведено, що гіперлептинемія стимулює розвиток НАЖХП, зокрема фіброз, тоді як у свою чергу адипонектин може запобігати ураженню печінки, пригнічуючи активність зіркових клітин (Magni P. et al., 2010). Гіпоадипонектинемія сприяє пришвидшенню процесів проліферації, апоптозу гепатоцитів внаслідок активації альфа клітин міоцитів та ядерного антигену проліферуючих клітин. Крім того, на печінковому рівні адипонектин пригнічує синтез головних ферментів глюконеогенезу — глюкозо-6-фосфатази і фосфоенолпіруват-карбоксілази, посилюючи супресивну дію інсуліну на синтез глюкози. У м'язовій тканині посилює транслокацію транспортера глюкози GLUT-4 на клітинну мембрану, потенціюючи утилізацію глюкози. Ці обнадійливі дані дають можливість застосування адипонектину при лікуванні фіброзу печінки (Чубриєва С.Ю. і соавт., 2008; Catalán V. et al., 2009).

Антиатеросклеротичні властивості адипонектину як інгібітора фактора росту пов'язані із гальмуванням процесів проліферації гладком'язових клітин судин, індукованих соматотропіном, сповільненням індукованої ФНП- α адгезії моноцитів до ендотелію, фагоцитозу, утворенням пінстих клітин у стінці артерій, а також стимулюванням NO-продукції у культурі ендотеліальних клітин (Kamada Y. et al., 2007; Magni P. et al., 2010).

Оскільки справжні адипокіни володіють антагоністичними властивостями на процеси запалення і фіброзування печінки, можна стверджувати, що їх співвідношення у сироватці крові хворих на МС — чутливий діагностичний маркер розвитку стеатогепатиту, ніж визначення їх рівня окремо (Dogru T. et al., 2009; Zaletel J. et al., 2010; Wysocki H., 2010). Цей коефіцієнт не залежить від класу ожиріння, а має прямий кореляційний зв'язок із атерогенезом у хворих на ЦД 2-го типу. А також зростання коефіцієнта між досліджуваними адипокінами є критерієм ступеня ІР при декомпенсації ЦД в результаті гіперглікемії. Зниження концентрації адипонектину сироватки крові у поєднанні із зростанням вмісту ФНП- α та ІАФ-1 потенціюють прогресування складових МС із розвитком метаболічних, судинних порушень на печінковому рівні. Отже, гіпоадипонектинемія — додатковий маркер синдрому ІР.

У 2001 р. синтезований новий пептид жирової тканини — **резистин**, до складу якого входить 114 амінокислотних залишків. Резистин секретується преадипоцитами, макрофагами та ендокринними клітинами шлунково-кишкового тракту у вигляді

дисульфідзв'язаного димеру. При вивченні біологічних ефектів резистину було доведено, що він індукує печінкову і периферичну ІР (Bertolani C. et al., 2006). М. Gnancińska та співавтори (2010) встановили, що в експерименті при введенні у культури адипоцитів рекомбінованого резистину порушується стимульоване інсуліном поглинання глюкози, тоді як антиплатдорезистину гальмують цей ефект. Крім того, досліджуваний адипокін нейтралізує гальмівну дію інсуліну на продукцію глюкози печінкою і знижує поглинання її скелетними м'язами. Патогенетична роль резистину у механізмах розвитку ІР недостатньо вивчена, адже не знайдено його рецептора. Низка повідомлень вказує на гіперрезистинемію у хворих на ЦД з ожирінням (Utzschneider K.M. et al., 2005; Wong V.W. et al., 2006; Nagymási K. et al., 2009; Stofkova A., 2010). Тоді як у дослідженнях харківських учених — М.Ю. Горшунської та співавторів (2007) доведено відсутність суттєвої ролі циркулюючого резистину у формуванні ІР у хворих на ЦД 2-го типу та МС. Встановлено, що при зниженні вмісту резистину сироватки крові покращується гомеостаз глюкози внаслідок гальмування процесів глюконеогенезу у печінці. Цей ефект частково здійснюється через збільшення активності АМФ-активованої протеїнкінази і зниження експресії ензимів глюконеогенезу в печінці. Отримано нові результати щодо центральної анорексигенної дії резистину. При інтрацеребровентрикулярному введенні рекомбінованого резистину спостерігається зниження апетиту, експресії орексигенних нейропептидів дугоподібного ядра гіпоталамусу — білку AgRP (agouti-related protein) і нейропептиду Y та підвищення експресії анорексигенного нейропептиду CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) і зменшення маси тіла (Polyzos S.A. et al., 2010; Tilg H., 2010). Групою вчених, яку очолював Y. Kamada (2007), було встановлено, що печінка є головним органом-мішенню дії резистину, який сприяє розвитку ІР на печінковому рівні у мишей, тоді як дія на людський організм його є досить сумнівною.

Не можна не назвати й **вісфатин** (нікотинамід-фосфорибозил-трансфераза), який був виділений у 2004 р. групою японських вчених — адипоцитокін, що продукується виключно вісцеральними адипоцитами та володіє інсуліноміметичними властивостями. Метою цього дослідження була ідентифікація нових адипокінів вісцеральної жирової тканини, з якою пов'язаний розвиток МС. А. Fukuhara та співавтори (2005) довели, що раніше ідентифікований фактор росту попередників В-лімфоцитів також синтезується у кістковому мозку, печінці, скелетних м'язах, вісцеральній жировій тканині. Досліджувана речовина отримала назву вісфатин. Під час введення рекомбінованого вісфатину підтверджено його аналогічну дію, схожу до дії інсуліну на інсуліновий рецептор. Проте цей ліпоцитокін має інші місця зв'язування із поверхнею клітинних рецепторів, ніж інсулін, і не конкурує з ним. При ранніх стадіях запальної реакції збільшується кількість лімфо-

цитів, які регулюють апоптоз нейтрофілів. Вісфатин — це пре- β -клітинний специфічний фактор, що володіє інсуліноміметичною активністю, а його фізіологічний рівень регулює гомеостаз глюкози. У хворих з ожирінням наявна гіпервісфатинемія, а у практично здорових добровольців у стані гіперглікемії також спостерігається зростання концентрації вісфатину (Nüsken K.D. et al., 2009; Saddi-Rosa P. et al., 2010). Для вивчення фізіологічних властивостей вісфатину, його участі у процесах регуляції вуглеводного обміну, потрібні додаткові дослідження. Встановлено, що вміст мРНК вісфатину у моноядерних клітинах крові хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням у декілька разів вищий, ніж у пацієнтів із недостатньою масою тіла чи у практично здорових добровольців. Концентрація вісфатину у циркулюючих клітинах крові має пряму кореляційну залежність із ІМТ, об'ємом талії та коефіцієнтом ІР. Вважають, що цей адипоцитокін бере участь у патогенезі судинних ускладнень ЦД та процесах атерогенезу (Musso G. et al., 2005; Varma V. et al., 2007; Lemoine M. et al., 2010). Отже, досконале вивчення ефектів вісфатину відкриє нові діагностичні та лікувальні алгоритми при синдромі ІР. Можливо, ця молекула стане ключем до вирішення проблеми лікування хворих на ЦД із стеатогепатозом.

Апелін (ligand for the angiotensin receptor-like 1) — пептид, ідентифікований у 1998 р. командою на чолі з професором М. Фьюно, секретується ендотеліальними і жировими клітинами людини і мишей. Також у невеликій кількості синтезується такими органами, як серце, легені, нирки, шлунково-кишковий тракт, мозок, наднирникові залози, ендотелій і плазма крові людини. Фізіологічно активною формою є апелін 36. В інших випадках гіперапелінемія детермінована такими факторами як збільшення маси жирової тканини чи вживання продуктів із високим вмістом жирів. Пригнічення секреції апеліну виявляється внаслідок голодання, а при подальшому прийомі їжі рівень цього ліпоцитокіну знову зростає. Доведено, що інсулін безпосередньо контролює експресію генів жирової тканини і регулює синтез адипоцитами апеліну (Abiru S. et al., 2006; Bertolani C., Marra F., 2008; Gade W. et al., 2010). У пацієнтів із ожирінням діагностують ГІ та зростання вмісту апеліну у сироватці крові та наявність кореляційного зв'язку між ними. Отже, інсулін, контролюючи секрецію апеліну, впливає на його метаболізм через опосередковані ефекти, а безпосередньо його дія на апелін пов'язана із контролем у адипоцитах експресії генів, відповідальних за його синтез. Окремі науковці (Шварц В., 2009; Ткач С.М., 2009; Пальцева Е.М. і соавт., 2009) вважають, що апелін є медіатором кардіоваскулярного контролю і одним із стимуляторів скорочення серцевого м'язу, а також бере участь у процесах відновлення кардіомиоцитів. Гіперапелінемія діагностується у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, ознаками гіпертрофії лівого шлуночка, а також у осіб із НАЖХП при стеатогепатиті (Duvnjak L., Duvnjak M., 2009; Matsuzawa Y., 2010).

ФНП- α (ендотоксин-індукований сироватковий фактор), відкритий у 1985 р., належить до цитокінів, які відіграють провідну роль в ініціації імунзапальних реакцій. Це мономер молекулярною масою 26 кДа, що секретується адипоцитами, фагоцитами, серцевим і скелетними м'язами у вигляді тримера і зв'язується із плазматичною мембраною за допомогою рецепторів. Показано, що цей гормон здатен впливати на інсулінові рецептори і транспортери глюкози, індукуючи IP. Але патогенетичні механізми взаємозв'язків ФНП- α та IP залишаються не до кінця вивченими. Рецептори до ФНП- α є двох типів — ФНП-R1 і ФНП-R2, які відрізняються своїми біологічними ефектами. ФНП-R1 — медіатор практично усієї біоактивності цього цитокіну: цитотоксичність, проліферація фібробластів, бактеріальна резистентність, антивірусна активність тощо; а ФНП-R2 проводить сигнали лише до деяких типів клітин і відповідає за активацію проліферації Т-клітин, некроз дерми та IP. Існує ще два типи розчинних рецепторів — рФНП-R1 і рФНП-R2, які утворюються шляхом виділення екстраклітинних рецепторів у циркуляцію (Tomita K. et al., 2006; Epdo M. et al., 2007; Chen X. et al., 2009).

ФНП- α виявляє ауто- і паракринну дію, знижує активність ліпопротеїнази жирової тканини, стимулює ліполіз, гальмує диференціювання адипоцитів, що сприяє зниженню кількості жиру. Ці властивості ФНП- α відображаються і в його першій назві — кахектин. Дисфункція адипоцитів не лише спричинюється плейотропною дією цитокіну, а й бере пряме відношення до розвитку IP на адипоцитарному рівні та системно — в інших тканинах та органах організму, зокрема у печінці і м'язах. ФНП- α на рівні гепатоцитів пригнічує експресію генів, які беруть участь в утилізації і метаболізмі глюкози, процесах окиснення ВЖК, а також потенціює експресію генів, які сприяють синтезу *de novo* загального холестерину і ВЖК. ФНП- α сповільнює проведення інсулінового сигналу шляхом активації серин/треонин кінази, яка активізує фосфорилування серину у субстраті інсулінового рецептора-1 і -2, знижуючи активність тирозинкінази інсулінового рецептора, сприяючи його деградації. Крім того, цей адипоцитокін опосередковано пригнічує дію інсуліну внаслідок зростання вмісту ВЖК у сироватці крові. Розвиток прандіальної гіперглікемії у хворих на МС також пов'язаний із опосередкованою дією ФНП- α та інших цитокінів на активацію процесів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (Tokushige K. et al., 2007). За результатами проспективного популяційного дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) встановлено зростання сироваткового рівня прозапальних цитокінів, ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, які підвищують ризик розвитку і є важливими чинниками у патогенезі ЦД 2-го типу. Тому в результаті ожиріння ФНП- α посилює активність ІАП-1, ІЛ-6 і продукцію лептину.

ІЛ-6 — прозапальний цитокін, що синтезується багатьма клітинами організму і частково жировою тканиною.

Секреція ІЛ-6 вісцеральними адипоцитами у 2–3 рази вища, ніж у підшкірній жировій клітковині. При короткотривалій взаємодії із гепатоцитами ІЛ-6 виявляє гепатопротекторні властивості (Jin X. et al., 2006). Зокрема, ІЛ-6 інгібує продукцію ІЛ-1 та ФНП- α , які є активними індукторами синтезу ліпоцитокіну. Крім того, ІЛ-6 через гіпоталамо-гіпофізарний регуляторний ланцюг посилює синтез кортизолу, що діє на клітини печінки, підвищуючи індукцію ІЛ-6 і гострофазних білків, але інгібує експресію гена ІЛ-6, як і гени інших прозапальних цитокінів. На печінковому рівні цей ліпоцитокін стимулює виділення глюкози і пригнічує синтез глікогену шляхом активації глікогенфосфорилази (Nieto N., 2006; Малижев В.О., 2007; Yamaguchi K. et al., 2007). Після 3-годинного внутрішньовенного введення ІЛ-6 людині спостерігається посилення процесів ліполізу, зростання рівня ВЖК і гліцеролу сироватки крові без змін рівня у плазмі крові адреналіну, інсуліну та глюкагону (Musso G. et al., 2005; Marga F. et al., 2006; Tilg H., 2010). Розвиток МС у результаті фізіологічної дії цього цитокіну доведено лише щодо відношення до печінкової та жирової тканин, тоді як на рівні нервової та м'язової тканин він бере участь у зниженні ознак IP. Діагностовано зростання рівня ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів із НАЖХП (Yamaguchi K. et al., 2007; Драпикна О.М., 2008; Hagymási K. et al., 2009; Lemoine M. et al., 2010), що відображає прогресування запальних процесів — розвиток стеатогепатиту, який, у свою чергу, потенціює ріст вмісту інших маркерів запалення, зокрема С-реактивного білка, ФНП- α і лептину.

В останні роки значну увагу дослідників привертає **адипофілін** (ADFP — adipose differentiation-related protein) — білок із молекулярною масою 50 кДа, який бере участь у накопиченні жирових крапель у ліпідних мембранах клітин. Результати початкових досліджень свідчать, що мРНК адипофіліну синтезує жирова тканина, сприяючи ранній диференціації адипоцитів. Проте дані нещодавніх досліджень, проведених J. de Wilde та співавторами (2010), стверджують, що цей адипоцитокін синтезується багатьма клітинами організму свавців, у тому числі гепатоцитами, трофобластами, клітинами Лейдґа і Сертолі, кірковим шаром надниркових залоз, адипоцитами, м'язовою тканиною і епітеліоцитами молочних залоз, макрофагами та пінистими клітинами. Навіть свіжевиділений моноцит крові синтезує адипофілін. Основна роль цього цитокіну — поглинання ВЖК (Bang A.S. et al., 2007). Зростання вмісту ВЖК у сироватці крові пов'язане з ранніми порушеннями секреції адипофіліну моноцитами крові, а підвищення рівня мРНК — це одна з ранніх ознак диференціації адипоцитів (Chen F.L. et al., 2010). Поряд із цим недостатньо вивчені його функціональні властивості відносно м'язової тканини, гепатоцитів та інших органів і систем.

Білок, що зв'язує жирні кислоти в адипоцитах (FABP-4 — fatty acid-binding protein 4, aP2), розташований на ядерних мембранах, контролює транскрипцію генів,

які відповідають за метаболізм жирів і вуглеводів (Баранова А.В., 2008; Гончаров Н.П., 2009). Відомий факт, що у пацієнтів із НАЖХП запаси глікогену у печінці обмежені, внаслідок цього надлишкові порції глюкози накопичуються у жировій тканині, прогресує компенсаторна IP. У схемі розподілу глюкози цей адипокін бере участь у накопиченні глюкози печінкою, тоді як скелетний і серцевий м'язи залишаються «споживачами», а жирова тканина акумулює надлишок глюкози, яка відкладається у вигляді жирових включень адипоцитів.

Адипсин (PFD — properdin factor D, CFD — complement factor D, фактор D комплементу) і **білок, що стимулює ацетилювання** (BCA, ASP — acylation stimulating protein) — центральний антагоніст лептину, який синтезується жировою тканиною при ліполізі, стимулює центр голоду у гіпоталамусі. Адипсин — комплемент, що бере участь у ферментній продукції BCA, позитивно впливаючи на вуглеводний і жировий обміни. Людський адипоцит, на відміну від жирової тканини мишей, містить мРНК до протеази серину і двох попередників білка адипсину — компоненту С3 і фактора В, які безпосередньо беруть участь у синтезі цього адипоцитокіну. Проконпонент С3 синтезується також макрофагами крові (Bloomgarden Z.T., 2002; Mohammed J., Zobair Y., 2008; Lemoine M. et al., 2010). Фізіологічна роль адипсину — активізація синтезу ТГ в адипоцитах та меншою мірою адипсин бере участь у процесах диференціації жирової тканини. Синтез адипсину пропорційний до кількості накопичення ТГ-маси. BCA сприяє всмоктуванню ВЖК за рахунок активації ліпопротеїнової ліпази, посилюючи синтез ТГ внаслідок підвищення активності діацилгліцеролацилтрансферази, а також сповільнює процеси ліполізу і синтезу ВЖК із адипоцитів. BCA підвищує утилізацію глюкози адипоцитами внаслідок стимуляції транслокації транспортера глюкози, активізуючи глюкозостимульовану секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози. У хворих на МС при харчовому циклі голод — насичення може порушуватися нормальний цикл виділення ліпоцитами лептину та адипсину. На думку R.Z. Yang та співавторів (2006), рівні адипсину і BCA корелюють із ступенем ожиріння, IP, дисліпідемією та серцево-судинними захворюваннями. Відповідно як й інші адипоцитокіни беруть безпосередню участь у складних патогенетичних процесах розвитку МС.

Дослідження останніх років виявили ще одну важливу обставину. Встановлено, що **інгібітор активатора плазміногену типу 1** (ІАП-1, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor 1, серпін Е1) — це біохімічний маркер зниженого фібринолізу, який підтримує цитоархітектуру рихлої сполучної тканини, в тому числі й жирової, сприяючи прикріпленню ліпоцитів до міжклітинних структур. Належить до групи інгібіторів серинових протеаз (серпін, англ. *serpin* — скорочення від SERine Protease INhibitor), вперше був ідентифікований у 1983 р. В організмі за фізіологічних умов активність активаторів та інгібіторів активатора плаз-

міногену знаходиться у рівновазі. ІАП-1 міститься у гепатоцитах, ендотеліальних клітинах, адипоцитах, клітинах м'язових волокон і у гранулах тромбоцитів (Малижєв В.О., 2007; Чубриєва С.Ю. і соавт., 2008). Наявний прямий зв'язок між рівнем ІАП-1 плазми крові та ГІ, ІР та гіпертригліцеридемією (Alessi M.C. et al., 2007). У хворих із ознаками синдрому ІР цей адипоцитокін секретується у надлишковій кількості, а його системний вплив знижує активність антигемостатичних механізмів судинної стінки і плазми крові, сприяючи прогресуванню судинних ускладнень, тоді як пусковим чинником у патогенетичному ланцюгу судинних порушень залишається ФНП-α.

Молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1 — intercellular adhesion molecule) та **адгезивна молекула судинних клітин 1** (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule) впливають на окремі етапи адгезії і трансміграції нейтрофілів. Адгезивні молекули сприяють міграції лейкоцитів до паренхіми печінки. ICAM-1 — ліганд клітинної поверхні, який бере участь в адгезії лейкоцитів і реакціях запалення. VCAM-1 — глікопротеїд із молекулярною масою 90 кДа, до складу якого входить 5 імуноглобулінподібних доменів, експресується на поверхні активованого ендотелію чи інших типах клітин (Kawata S., 2008; Hill M.J. et al., 2009; Gade W. et al., 2010). Отже, ці ліпоцитокіни беруть провідну роль у патогенетичних механізмах розвитку запальної реакції і спричиняють прогресування НАЖХП, зокрема перехід стеатогепатозу у стеатогепатит та стеатогенний цироз печінки.

Фактор росту гепатоцитів (ФРГ, HGF — hepatocyte growth factor) — мультифункціональний цитокін, що діє як мітоген, бере участь в органогенезі й тканинній репарації, складається із альфа- і бета-субодиниць, зв'язаний дисульфідними зв'язками. ФРГ — стимулятор синтезу ДНК зрілими гепатоцитами, ініціює регенерацію печінки після ураження (Bloomgarden Z.T., 2002; Abiru S. et al., 2006; Гончаров Н.П., 2009; Matsuzawa Y., 2010), синтезується не тільки зірковими клітинами печінки, але й іншими тканинами (адипоцитами, пухлинними клітинами). Його секрецію регулюють багато чинників, в тому числі ІЛ-1α, ІЛ-1β, трансформуючий фактор росту-β, глюкокортикоїди. Під дією ФРГ посилюється ріст гемопоетичних клітин і меланоцитів. В результаті дії цього фактора можна з патогенетичної точки зору обґрунтувати оборотність стеатогепатозу у пацієнтів із НАЖХП.

Відомо, що основним субстратом протеїнази А адипоцитів вважають **перліпін**. Першочерговою залишається його бар'єрна функція, а також пришвидшення процесів ліполізу жирової тканини за допомогою активації протеїнази А, яка потенціює процеси фосфорилювання перліпіну, що підвищує ліполіз, а інсулін стимулює дефосфорилювання основного білка з цього цитокіну (Straub V.K. et al., 2010). Перліпін вважають характерним ліпідним включенням адипоцитів і гепатоцитів. За допомогою біохімічних, молекулярно-біологічних та імуногістологічних методів цей адипоцитокін

визначається у зв'язаному стані із жировими включеннями гепатоцитів людини (Straub V.K. et al., 2008; Fujii H. et al., 2009; Wu J. et al., 2009). Доведено існування локусних форм, які мають прямий кореляційний зв'язок із ІМТ, ожирінням, поведінкою харчування людини. Таким чином, перліпін відіграє провідну роль у розвитку ожиріння, в результаті якого прогресує жирова інфільтрація печінки.

Ретинол-зв'язувальний білок-4 (РЗБ-4) синтезується у надлишковій кількості адипоцитами і гепатоцитами у хворих з ожирінням. При дослідженні гризунів доведено, що внаслідок гіперсекреції РЗБ-4 розвивається ІР, а при недостатності діагностують підвищення чутливості тканин до інсуліну. У людей зростання вмісту РЗБ-4 сироватки крові асоціюється із ІР, МС та атеросклерозом (Shim C.Y. et al., 2010; Tilg H., 2010). Цей факт відіграє провідну роль у виникненні ряду наукових праць у з'ясуванні клініко-патогенетичного значення вітаміну А при лікуванні хворих на печінкову форму МС.

Трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β) — прозапальний цитокін, інгібітор колагенази та еластази, медіатор фіброплазії. Цікавий факт: досліджуваний адипоцитокін не лише запобігає гемопоетичній трансформації кісткового мозку, але й є сильним індуктором тромбоцитарного фактору росту, сприяючи при цьому ангіогенезу та атерогенезу. Синтез ТФР-β стимулюється лептином, зокрема у Т-лімфоцитах, хелперах 1-го типу (Баранова А.В., 2008; Procaccini C. et al., 2010). З патогенетичної точки зору пусковим механізмом розвитку ранньої контрактури Дююїотрена (дигітальний склероз) у хворих на ЦД 2-го типу може бути сповільнення процесів зміни колагену та еластину під дією цього адипоцитокіну, який є стимулятором фіброгенезу при багатьох захворюваннях і зокрема бере безпосередню участь у розвитку НАЖХП.

Оментин (інтелектин-1, HL1, LFR, HL-1, INTL, ITLN, hntL) — поліпептид з молекулярною масою 35 кДа, який містить 313 амінокислотних залишки, синтезується вісцеральною і підшкірною жировою клітковиною організму людини і реуз мавп (de Souza Batista C.M. et al., 2007; Yamawaki H. et al., 2010). На думку групи китайських вчених, яку очолював R.C. Cai (2009), концентрація мРНК оментину має позитивний кореляційний зв'язок із рівнем оментину сироватки крові, класом ожиріння, коефіцієнтом ІР та ліпідним обміном. Гіпооментинемію діагностують у хворих із ожирінням та МС. Вважають, що фізіологічна дія цього адипоцитокіну — модуляція периферичних ефектів інсуліну.

Васпін (vaspin, Visceral Adipose tissue-derived Serine Protease Inhibitor — серпін, що вивільняється із вісцеральної жирової тканини, серпін А12, антитрипсин, α-1 антипротеїназа, інгібітор серин/цистеїн протеїнази) — нещодавно синтезований адипоцитокін, гіперсекреція якого діагностується у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням та ознаками ІР. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем васпіну

сироватки крові із віком пацієнтів, класом абдомінального ожиріння та коефіцієнтом ІР (Dogru T. et al., 2010; Kukla M. et al., 2010). Васпін не впливає на функціональну активність ендотеліальних клітин і не запобігає ФНП-α-індукованим запальним реакціям (Wada J., 2008; Wozniak S.E. et al., 2009). Ряд науковців продовжують подальше вивчення фізіологічних ефектів досліджуваного ліпоцитокіну.

На сьогодні, печінка — це орган-мішень при ожирінні, яка бере активну участь у патогенетичних процесах розвитку і прогресування синдрому ІР. Описані патогенетичні механізми дисфункціонального стану адипоцитів у розвитку стеатогепатозу слід вважати не сталими, а такими, які можна реверсувати за допомогою медикаментозного лікування. Позитивного ефекту можна частково досягти й за активного схуднення. Подальше вивчення ролі адипоцитокінів у складних патогенетичних ланцюгах НАЖХП залишається перспективним науковим напрямком, а розроблення нових діагностичних і лікувальних алгоритмів для оптимізації curaції цих пацієнтів має важливе практичне значення.

Література

- Баранова А.В.** (2008) Генетика адипокинов: секреторний дисбаланс жирової ткани як основа метаболічного синдрому. *Генетика*, 44(10): 1338–1355.
- Гончаров Н.П.** (2009) Роль адипокинов в розвитку ожирення. *Вестн. Рос. акад. мед. наук*, 9: 43–48.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др.** (2005) Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей. Москва, 88 с.
- Демидова Т.Ю., Селиванова А.В., Аметов А.С.** (2006) Роль жировой ткани в развитии метаболіческих нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением. *Терапевт. арх.*, 11: 64–69.
- Драпкина О.М.** (2008) Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболіческий синдром. *Справ. поликлинич. врача*, 3: 77–80.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Искова Х.В.** (2009) Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*, 1: 51–58.
- Косыгина А.В., Васюкова О.В.** (2009) Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии*, 55(1): 44–50.
- Малиновська Т.М.** (2009) Грелін — структура, функції та його роль в організмі. *Ендокринологія*, 14(1): 146–151.
- Малижєв В.О.** (2007) Дисфункція жирової тканини як вирішальний чинник розвитку цукрового діабету 2 типу. *Здоров'я України*, 10(1): 70–71.
- Маммаев С.Н., Каримова А.М., Хасанов А.Ш.** (2008) Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных нарушений при абдоминальном ожирении. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 1: 29–34.
- Панков Ю.А.** (2006) Новый гормон адипонектин. Его роль в патогенезе сахарного диабета. *Вест. Рос. акад. мед. наук*, 9: 99–104.
- Пальцева Е.М., Константинова С.В., Северин С.Е.** (2009) Новые биомаркеры адипонектин в современной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*, 49(10): 65–74.
- Скибчик В.А., Скибчик Я.В.** (2007) Проблеми лептинемії при серцево-судинних захворюваннях. *Укр. мед. часопис*, 6(62): 45–51 (<http://www.umj.com.ua>)

www.umj.com.ua/ukr/archive/62/54.html; http://www.umj.com.ua/archive/62/pdf/54_ukr.pdf).

Ткач С.М. (2009) Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Здоров'я України*, 1–2: 63–65.

Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. (2008) Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). *Вестн. Санкт-Петербургского университета*, 11(1): 32–44.

Шаарц В. (2009) Жировая ткань как эндокринный орган. *Проблемы эндокринологии*, 1: 38–44.

Abiru S., Migita K., Maeda Y. et al. (2006) Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 26(1): 39–45.

Alessi M.C., Poggi M., Juhan-Vague I. (2007) Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr. Opin. Lipidol.*, 18(3): 240–245.

Aygun C., Senturk O., Hulagu S. et al. (2006) Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 18(2): 175–180.

Bang A.S., Soule S.G., Yandle T.G. et al. (2007) Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J. Endocrinol.*, 192(2): 313–323.

Bertolani C., Marra F. (2008) The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, 15(2): 91–101.

Bertolani C., Sancho-Bru P.S., Failli P. et al. (2006) Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of pro-inflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am. J. Pathol.*, 169(6): 2042–2053.

Bloomgarden Z.T. (2002) Adiposity and diabetes. *Diabetes Care*, 25(12): 2342–2349.

Cai R.C., Wei L., Di J.Z. et al. (2009) Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 89(6): 381–384.

Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A. et al. (2009) Adipokines in the treatment of diabetes mellitus and obesity. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2(10): 239–254.

Cha J.Y., Repa J.J. (2007) The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J. Biol. Chem.*, 282(1): 743–751.

Chen C.Y., Asakawa A., Fujimiya M. et al. (2009) Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol. Rev.*, 61(4): 430–481.

Chen F.L., Yang Z.H., Wang X.C. et al. (2010) Adipophilin affects the expression of TNF- α , MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages. *Mol. Cell. Biochem.*, 337(1–2): 193–199.

Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. (2009) TNF- α , a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem. Funct.*, 27(7): 407–416.

de Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J. et al. (2007) Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 56(6): 1655–1661.

de Wilde J., Smit E., Snavangens F.J. et al. (2010) Adipophilin protein expression in muscle — a possible protective role against insulin resistance. *FEBS J.*, 277(3): 761–773.

Dogru T., Erinc C.N., Tapan S., et al. (2009) Adipocytokine levels in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 50(1): 326–327.

Dogru T., Karadurmus N., Tapan S., Genc H. (2010) Comment and reply on: chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Cand. J. Gastroenterol.*, Apr 9 [Epub ahead of print].

Duvnjak L., Duvnjak M. (2009) The metabolic syndrome — an ongoing story. *J. Physiol. Pharmacol.*, 60(Suppl. 7): 19–24.

Endo M., Masaki T., Selke M., Yoshimatsu H. (2007) TNF- α induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c). *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 232(5): 614–621.

Friedman J.M. (2009) Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89(Suppl.): 973S–979S.

Fukuohara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307(5708): 426–430.

Fujii H., Ikura Y., Arimoto J. et al. (2009) Expression of perilipin and adipophilin in nonalcoholic fatty liver disease; relevance to oxidative injury and hepatocyte ballooning. *J. Atheroscler. Thromb.*, 16(6): 893–901.

Gade W., Schmit J., Collins M., Gade J. (2010) Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin. Lab. Sci.*, 23(1): 51–61.

Gnacińska M., Małgorzewicz S., Lysiak-Szydłowska W., Sworczak K. (2010) The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome. *Endokrynol. Pol.*, 61(1): 36–41.

Hagyási K., Reismann P., Rác K., Tulasay Z. (2009) Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Orv. Hetil.*, 150(48): 2173–2181.

Hill M.J., Kumar S., McTernan P.G. (2009) Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how? *J. Clin. Pathol.*, 62(3): 206–211.

Ikejima K., Okumura K., Lang T. et al. (2005) The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41(2): 151–154.

Jin X., Zimmers T.A., Perez E.A. et al. (2006) Paradoxical effects of short- and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair. *Hepatology*, 43(3): 474–484.

Kamada Y., Matsumoto H., Tamura S. et al. (2007) Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J. Hepatol.*, 47(4): 556–564.

Kaser S., Moschen A., Cayon A. et al. (2005) Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 54(1): 117–121.

Kawata S. (2008) Association of digestive organ disease with metabolic syndrome: role of adipocytokine and its molecular mechanisms. *Clin. J. Gastroenterol.*, 1(1): 1–6.

Kukla M., Zwirska-Korcza K., Hartleb M. et al. (2010) Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 45(2): 235–242.

Lemoine M., Capeau J., Bastard J.P., Serfaty L. (2010) Adipokines and nonalcoholic fatty liver disease: authors' reply. *Liver Int.*, Apr 8 [Epub ahead of print].

Magni P., Ruscica M., Dozio E. et al. (2010) Plasma adiponectin and leptin concentrations in professional rugby players. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 24(1): 87–91.

Marra F., Aleffi S., Bertolani C. et al. (2006) Adipokines and liver fibrosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 9(5): 279–284.

Matsuzawa Y. (2010) Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr. Pharm. Des.*, Apr 6 [Epub ahead of print].

Mohammed J., Zobair Y. (2008) Adipokines and pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease. *AnCha Baranova*, 192 p.

Munzberg H. (2010) Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr.*, 63: 123–132.

Musso G., Gambino R., Durazzo M. et al. (2005) Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*, 42(5): 1175–1183.

Nieto N. (2006) Oxidative-stress and IL-6 mediate the fibrogenic effects of rodent Kupffer cells on stellate cells. *Hepatology*, 44(6): 1487–1501.

Niskan K.D., Petrasch M., Rauh M. et al. (2009) Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 24(9): 2832–2838.

Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. et al. (2010) Adipocytokines in insulin resistance and non-

alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin. *Med. Hypotheses.*, 74(6): 1089–1090.

Proccaccini C., Galgani M., De Rosa V. et al. (2010) Leptin: the prototypic adipocytokine and its role in NAFLD. *Curr. Pharm. Des.*, Apr 6 [Epub ahead of print].

Rahmouni K., Haynes W.G. (2005) Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Curr. Diab. Rep.*, 5(4): 260–266.

Saddi-Rosa P., Oliveira C.S., Giuffrida F.M., Reis A.F. (2010) Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2: 21.

Shim C.Y., Park S., Kim J.S. et al. (2010) Association of plasma retinol-binding protein 4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with insulin resistance in non-diabetic hypertensive patients. *Yonsei Med. J.*, 51(3): 375–384.

Straub B.K., Stoeffel P., Heid H. et al. (2008) Differential pattern of lipid droplet-associated proteins and de novo perilipin expression in hepatocyte steatogenesis. *Hepatology*, 47(6): 1936–1946.

Straub B.K., Herpel E., Singer S. et al. (2010) Lipid droplet-associated PAT-proteins show frequent and differential expression in neoplastic steatogenesis. *Mod. Pathol.*, 23(3): 480–492.

Stofkova A. (2010) Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr. Regul.*, 44(1): 25–36.

Tilg H. (2010) Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. *Curr. Pharm. Des.*, Apr 6 [Epub ahead of print].

Tokushige K., Takakura M., Tsuchiya-Matsushita N. et al. (2007) Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J. Hepatol.*, 46(6): 1104–1110.

Tomita K., Tamiya G., Ando S. et al. (2006) Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*, 55(3): 415–424.

Trombini P., Ferritin P.A. (2007) Metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons. *J. Hepatol.*, 46(4): 549–552.

Tups A. (2009) Physiological models of leptin resistance. *J. Neuroendocrinol.*, 21(11): 961–971.

Utzscheider K.M., Carr D.B., Tong J. et al. (2005) Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia*, 48(11): 2330–2333.

Varma V., Yao-Borengasser A., Rasouli N. et al. (2007) Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92(2): 666–672.

Wada J. (2008) Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin. Investig. Drugs.*, 17(3): 327–333.

Wong V.W., Hui A.Y., Tsang S.W. et al. (2006) Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4(9): 1154–1161.

Wang Y.Y., Dahle M.K., Ågren J. et al. (2006) Activation of the liver X receptor protects against hepatic injury in endotoxemia by suppressing Kupffer cell activation. *Shock*, 25(2): 141–146.

Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S., Frezza E.E. (2009) Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig. Dis. Sci.*, 54(9): 1847–1856.

Wysocki H. (2010) Adiponectin — is no change surprising? *Kardiol. Pol.*, 68(1): 21.

Wu J., Lu H.L., Hu X.F. et al. (2009) Effect of acylation stimulating protein on the perilipin and adipophilin expression during 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Sheng Li Xue Bao.*, 61(1): 56–64.

Yang R.Z., Lee M.J., Hu H. et al. (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 290(6): E1253–E1261.

Yamaguchi K., Yang L., McCall S. et al. (2007) Inhibiting triglyceride synthesis improves he-

patic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 45(6): 1368–1374.

Yamawaki H., Tsubaki N., Mukohda M. et al. (2010) Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 393(4): 668–672.

Zaletel J., Barlovic D.P., Prazelj J. (2010) Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.*, Feb 5 [Epub ahead of print].

Zhang J.V., Ren P.G., Avellan-Kretschmer O. et al. (2005) Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 310(5750): 996–999.

Патогенетическая роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы)

И.А. Костицкая

Резюме. В обзорной статье проанализирована роль адипоцитокинов в пато-

генетических механизмах развития стеатогепатоза у больных с метаболическим синдромом. Жировая ткань как эндокринный орган осуществляет адипостатическую функцию; при длительном положительном энергетическом балансе и увеличении массы тела развивается состояние дисфункции адипоцитов, которое приводит к нарушению процессов метаболизма с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: адипоцитокины, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, стеатогепатоз, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром.

The role of adipocytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (review)

I.O. Kostitska

Summary. The article represents generalized information on the role of adipocytokines in pathogenesis of steatohepatosis in patients with metabolic syndrome. Adipose tissue as an endocrine organ takes adipostatic function. In case of long-term positive energy balance and body mass increase adipocyte dysfunction emerges, and promotes metabolic disorders with the development of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: adipocytokines, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome.

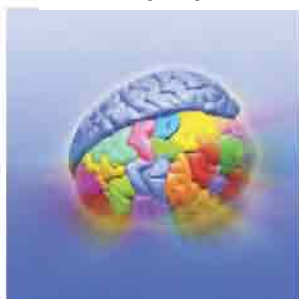
Адреса для листування:

Костицка Ірина Олександрівна
76008, Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2,
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»,
кафедра ендокринології

Реферативна інформація

Современные аспекты лечения злокачественных новообразований головного мозга

Пресс-служба «Українського медичного журналу»
©Cammeraydave/Dreamstime.com/Dreamstock.ru



Злокачественные новообразования головного мозга — диагноз, еще недавно не оставлявший пациентам надежды на выздоровление, лишил бы усилиям ведущих онкологов мира. Это, пожалуй, главное сообщение, прозвучавшее во время Международной конференции «Злокачественные образования головного мозга.

Современные аспекты лечения», состоявшейся 02.07.2010 г. в Киеве. На медицинский форум, организованный врачами больницы ЛІСОД (Лікарня сучасної онкологічної допомоги), приехали более ста онкологов, нейрохирургов и невропатологов из всех регионов Украины.

Наибольших успехов в преодолении опасного заболевания достигли на сегодня в Израиле и Швейцарии. Организаторы конференции пригласили известных медиков из этих стран поделиться опытом с украинскими коллегами.

Подробности о новых возможностях избавления от тяжелейшего недуга осветил один из самых авторитетных в данной области специалистов — швейцарский профессор Рене-Оливье Мириманов. Руководитель департамента радиационной онкологии Университета Lausanne Medical Center подчеркнул: «Благодаря последним достижениям доказательной медицины мы получили возможность на 5–6 лет продлить жизнь пациентам, ранее имевшим очень плохой прогноз. Еще совсем недавно такие больные умирали в считанные месяцы после диагностики».

Доктор Абрахам Кутен из клиники Technion and Rambam Health Care Campus (Израиль) обратил внимание аудитории на первоочередную важность точной диагностики, а также о необходимости скоординированных действий разных специалистов при выборе лечебной тактики. «Важно, чтобы пациентам не назначали ненужных процедур, которые лишь тратят их день-

ги, время и, что самое важное — здоровье. Последствия необдуманной стратегии могут быть фатальными для больного. Программа лечения должна быть выбрана с филигранной точностью — от этого зависит жизнь человека». Израильский профессор отметил также, что в Украине много талантливых врачей и хороших медицинских традиций. В то же время в больницах стоит развивать материальную базу и добиваться большей скоординированности в действиях врачей разных специальностей, когда речь идет о лечении рака.

«Мы не можем, к сожалению, сказать, что Украина имеет достаточно технических возможностей для радиотерапии злокачественных опухолей мозга, — констатировал Виталий Цимбалюк, заместитель директора НИИ нейрохирургии имени академика А. Ромоданова АМН Украины. — Современной аппаратурой оснащены лишь два государственных онкоцентра (в Киеве и Донецке) и два частных: один из них — ЛІСОД». По данным украинского специалиста, в стране ежегодно выявляется от 6 до 9 тыс. новых случаев онкозаболеваний головного мозга. Если пациент не получает лечения, то погибает в течение 3–4 мес. «С доброкачественными опухолями мозга проблема решена, — отметил В. Цимбалюк, — наши хирурги продлевают жизнь таким пациентам на десятки лет. Что касается злокачественных новообразований, то здесь ситуация намного сложнее. Вместе с тем, информация, прозвучавшая в ходе конференции, позволяет изменить взгляды на лечение таких заболеваний в Украине».

Как отметил доктор Цви Бернштейн, главный онколог больницы ЛІСОД, рак мозга признан в мире одной из самых агрессивных форм опухолей. Лечение больных с такими диагнозами было и остается сложной задачей для врача. Но в последние годы здесь намечился прорыв. «Работы профессора Р.-О. Мириманова, которого мы пригласили выступить с лекциями в Украине, изменили наш подход к методам лечения злокачественных опухолей мозга, радикально улучшили результаты лечения, — сообщил д-р Цви Бернштейн. — Продолжительность жизни пациентов увеличилась в разы. Это то, что мы называем доказательной медициной». Решающим фактором в лечении подобных больных профессор назвал мультидисциплинарный подход, когда хирургические методы дополняются возможностями химио- и радиотерапии.

По итогам медицинской конференции слушателям выданы сертификаты.