



НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПЕЧЕНИ И ДИАБЕТ 2 ТИПА

Негматова Гулзода Шухратовна

PhD, доцент заведующий кафедры Эндокринологии Самаркандского Государственного Медицинского Университета, главный врач РИЭИАТМ СВФ

Ортиков Шахзод Тулкинович

Резидент магистратуры по специальности Эндокринология Самаркандского Государственного Медицинского Университета
<https://doi.org/10.5281/zenodo.17985365>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 10-dekabr 2025 yil
Ma'qullandi: 15-dekabr 2025 yil
Nashr qilindi: 19-dekabr 2025 yil

KEYWORDS

НАЖБП; печень;
инсулинорезистентность;
липиды; DAG; церамиды;
эндоканабиноиды; РКСе

ABSTRACT

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), инсулинорезистентность печени и диабет 2 типа тесно связаны между собой и достигают эпидемических масштабов. Существует ли причинно-следственная связь между НАЖБП и инсулинорезистентностью печени, остается спорным вопросом. В данном обзоре будут рассмотрены результаты недавних исследований НАЖБП у людей и на животных моделях, которые указывают на увеличение содержания диацилглицерина в печени, приводящее к активации РКСе и снижению инсулиновой сигнализации в патогенезе НАЖБП, связанной с инсулинорезистентностью печени и сахарным диабетом 2 типа. Гипотеза DAGРКСе может объяснить возникновение инсулинорезистентности печени, наблюдаемой в большинстве случаев НАЖБП, связанной с ожирением, липодистрофией и сахарным диабетом 2 типа.

Введение

НАЖБП поражает до 30 % взрослых и до 10 % детей в развитых странах (1, 2). Заболевание начинается с накопления триглицеридов в печени и определяется как наличие цитоплазматических липидных капель в более чем 5 % гепатоцитов или уровень триглицеридов, превышающий 95-й перцентиль для худых, здоровых людей без значительного потребления алкоголя и отрицательных результатов на вирусные и аутоиммунные заболевания печени (2–4). Эктопическое накопление печеночных липидов явно связано с развитием печеночной инсулинорезистентности и диабета 2 типа (5, 6). В настоящем обзоре основное внимание будет уделено физиологическим и клеточным механизмам, приводящим к НАЖБП, а также клеточным и молекулярным механизмам липид-индуцированной печеночной инсулинорезистентности.

Обзор: липидный обмен в печени

НАЖБП развивается, когда скорость синтеза триглицеридов в печени, обусловленная увеличением поглощения жирных кислот печенью и их этерификацией в триглицериды (ТГ), а также *де-ново* синтезом ТГ из углеводов и белков, превышает скорость катаболизма ТГ в печени, обусловленную окислением жирных кислот и выводом ТГ в виде липопротеинов очень низкой плотности.

(VLDL). Печень получает большую часть энергии для метаболизма за счет окисления жирных кислот как во время голодания, так и во время питания, и вклад окисления жирных кислот в энергетический метаболизм печени приближается к 100% при стеатозе печени (7). Циркулирующие жирные кислоты поглощаются печенью через специфические мембранные белки, т. е. FATP2 и FATP5, FAT/CD36 и кавеолы (3, 8). Часть внутриклеточных путей накопления, мобилизации, синтеза, окисления и экспорта липидов представлена на рисунках 1 и 2.

Липидный обмен в печени, DAG и инсулинорезистентность печени

Многочисленные исследования продемонстрировали сильную взаимосвязь между внутриклеточными липидами и инсулинорезистентностью мышц (3, 9, 10). Исследования взрослых людей с нормальным весом и без диабета показали, что содержание внутриклеточных триглицеридов является гораздо более сильным предиктором инсулинорезистентности мышц, чем циркулирующие жирные кислоты (11), что позволяет предположить, что внутриклеточные липиды могут играть причинную роль в инсулинорезистентности мышц. Фактически, инсулиночувствительных и инсулинорезистентных пациентов с ожирением можно разделить на основе накопления липидов в мышцах и печени (12). В моделях на грызунах, когда уровень жирных кислот в плазме крови повышался путем введения Liposyn вместе с гепарином для активации липопротеинлипазы, инсулинорезистентность мышц развивалась примерно через 3 часа после начала инфузии, когда увеличивалось содержание диацилглицеролов (DAG) и активировалась РКС θ (13). Напротив, в это время не было изменений в содержании триглицеридов или церамидов в мышцах, что позволило исключить эти липиды как причинные факторы в патогенезе инсулинорезистентности мышц, вызванной липидами. DAG являются вторыми посредниками, активирующими члены семейства новых протеинкиназ C (пРКС). Эти данные о DAG-опосредованной инсулинорезистентности мышц впоследствии были перенесены и подтверждены на людях (14–16).

Печеночная стеатоз и печеночная инсулинорезистентность могут быть индуцированы у мышей и крыс с помощью 3-дневной диеты с высоким содержанием жиров (HFD) до развития ожирения (17). В печени крыс, получавших HFD в течение 3 дней, наблюдалось увеличение количества печеночных DAG, происходящих в основном из пищевых источников. Как и в исследованиях мышц, в этих исследованиях не было изменений в содержании церамида в печени, что позволило исключить содержание церамида в печени из числа факторов, вызывающих печеночную инсулинорезистентность. Связь между накоплением DAG в печени и инсулинорезистентностью печени может быть объяснена активацией РКС ϵ , который высоко экспрессируется в печени (17). Эти изменения были связаны со снижением инсулин-стимулированной тирозинфосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-2 (IRS-2) инсулиновым рецепторным киназой, что приводило к снижению

инсулин-стимулированного синтеза гликогена в печени и подавлению продукции глюкозы в печени (рис. 2). Тот факт, что инсулинорезистентность печени возникла до каких-либо изменений в системной инсулинорезистентности, воспалении или массе жировой ткани, убедительно свидетельствует в пользу первичной причинной роли DAG-ПКС ϵ в посредничестве инсулинорезистентности печени (18).

Также была непосредственно изучена специфическая роль ПКС ϵ в возникновении инсулинорезистентности печени. Было обнаружено, что подавление экспрессии ПКС ϵ в печени с помощью антисмысловых олигонуклеотидов у крыс, а также у мышей с нокаутом гена ПКС ϵ защищало от индуцированной липидами инсулинорезистентности печени при кормлении HFD, несмотря на развитие стеатоза печени (18, 19).

Дополнительные данные подтверждают ключевую роль DAG в развитии инсулинорезистентности печени. Во-первых, митохондриальная ацил-КоА:глицерол-*sn*-3-фосфат ацилтрансфераза (mtGPAT) катализирует образование лизофосфатидной кислоты (LPA) из жирной ацил-КоА и глицерол-3-фосфата (рис. 1). Когда мыши с дефицитом mtGPAT

(mtGPAT^{1-/-}) мышей помещают на диету с высоким содержанием жиров, они накапливают в печени жирный ацил-КоА, но не диацилглицерол и триглицериды (20). Кроме того, они защищены от липид-индуцированной инсулинорезистентности печени, что позволяет отделить содержание жирного ацил-КоА в печени от инсулинорезистентности печени. Во-вторых, белки DGAT катализируют присоединение жирных кислот к DAG и высоко экспрессируются с увеличением содержания жира на мембранах липидных капель (21). Мыши с сверхэкспрессией печеночного DGAT2 развивают печеночную стеатоз, связанную с печеночной, но не периферической инсулинорезистентностью (22). Инсулинорезистентность печени у этих мышей связана с повышенным содержанием DAG в печени, активацией ПКС ϵ и нарушением инсулин-сигналинга на уровне инсулинового рецепторного киназы. Нокаут DGAT2 в печени крыс с помощью антисмысловых олигонуклеотидов приводит к защите от стеатоза печени, вызванного питанием с высоким содержанием жиров (23). Удивительно, но было обнаружено, что содержание DAG в печени снижается вместе со снижением активации ПКС ϵ и защитой от индуцированной липидами инсулинорезистентности печени. Это снижение содержания DAG в печени при снижении экспрессии DGAT2 в печени можно объяснить подавлением SREBP1с и липогенного пути как адаптивной реакцией на блокирование липогенного пути в DGAT 2, приводящей к увеличению внутривнутрипеченочных жирных кислот (23).

Была описана новая роль эндоканнабиноидной системы в развитии накопления липидов в печени и инсулинорезистентности печени. Эндоканнабиноиды поглощаются гепатоцитами с помощью специфических транспортеров, таких как белки, связывающие жирные кислоты (FABP) FABP5, FABP7 (24, 25). Производные арахидоновой кислоты действуют на каннабиноидные рецепторы 1 (CB1) и 2 (CB2). Как рецепторы, так и специфические эндоканнабиноиды, такие как 2-АЕ, увеличиваются в мышечных моделях ожирения, вызванного диетой, в печени (26–28). Предполагается, что активация CB1 индуцирует липогенную программу посредством индукции стресса ЭР (26), а также транскрипционных факторов SREBP1с и CREBH, активирующих фосфатидную кислоту фосфатазу Lipin-1 (29). Это увеличивает образование DAG, которые индуцируют ПКС- ϵ и

ингибируют сигнализацию инсулинового рецептора. Интересно, что DAG может снова трансформироваться в 2-АЕ, потенциально иницируя прямую обратную связь, приводящую к усугублению стеатоза печени и инсулинорезистентности (30).

Подтверждение этого ключевого взаимодействия между DAG, активацией PKC ϵ и инсулинорезистентностью было продемонстрировано в многочисленных других моделях грызунов с NAFLD-ассоциированной печеночной инсулинорезистентностью (7, 18, 20, 23, 31–38).

Развитие НАЖБП и инсулинорезистентности печени

Увеличение потребления калорий — Наиболее распространенная причина НАЖБП в развитых странах, скорее всего, может быть связана с увеличением потребления калорий, превышающим расход калорий (3, 9, 39). Эта взаимосвязь между состоянием питания и НАЖБП отражается в высокой распространенности НАЖБП и инсулинорезистентности среди людей с ожирением (40–43). Эта взаимосвязь вызывает вопрос: почему избыточные калории не накапливаются исключительно в жировой ткани, которая является основным местом хранения триглицеридов (44)?

Ряд данных свидетельствует о том, что у пациентов с ожирением и НАЖБП изменяется региональная мобилизация циркулирующих триглицеридов и транспорт жирных кислот. Липопропротеинлипаза (LpL) гидролизует циркулирующие ТАГ, после чего происходит поглощение тканями с помощью белков транспорта жирных кислот (FATP) вместе с FAT/CD36 (45). Активность LPL в жировой ткани в ответ на инсулин, по-видимому, снижена у пациентов с ожирением (46), в то время как НАЖБП связана с повышенной экспрессией LPL и FATP в печени (47). Было показано, что FATPs и FAT/CD36 повышены в печени, но понижены в жировой ткани пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами с ожирением и нормальным содержанием внутривнутрипеченочных липидов (IHLC) (48, 49).

Гиперэкспрессия LpL в печени (50, 51) или вирусная доставка гена CD36 в печень вызывает специфическое накопление липидов в печени, а также инсулинорезистентность печени (52), в то время как удаление белков, транспортирующих жирные кислоты в печени, защищает от развития стеатоза печени и инсулинорезистентности. (53) В совокупности эти исследования показывают, что при ожирении, вызванном питанием, жирные кислоты попадают из жировой ткани в печень и скелетные мышцы, где они переэтерифицируются в диацилглицеролы, активируя PKC ϵ в печени и PKC θ в скелетных мышцах, что приводит к инсулинорезистентности этих органов.

Нарушения накопления липидов: уроки, извлеченные из липодистрофий — Липодистрофии

— это заболевания, характеризующиеся потерей жировой ткани, в том числе висцерального жира, и служащие отличными моделями для изучения влияния сниженной способности к накоплению липидов на распределение липидов в других, эктопических местах (например, в печени и мышцах). Мыши, экспрессирующие доминантно-негативный белок A-ZIP/F-1, не имеют белой жировой ткани. У них развивается гипертриглицеридемия, стеатоз печени и тяжелая инсулинорезистентность в печени и скелетных мышцах (54). Трансплантация белой жировой ткани этим мышам уменьшает стеатоз печени и улучшает чувствительность

печени и периферических тканей к инсулину (54). Лептин также способен корректировать многие метаболические нарушения, связанные с липодистрофией у мышей и людей (55, 56). Замещение лептина у пациентов с липодистрофией значительно снижает содержание липидов как в печени, так и в мышечных клетках, что в основном можно объяснить снижением потребления калорий с сопутствующим улучшением чувствительности к инсулину как в печени, так и в периферических тканях (56). В совокупности эти исследования четко отделяют количество жира в организме, а также висцерального жира от инсулинорезистентности и предполагают, что именно тканевое распределение жира в печени и скелетных мышцах, а не общее количество жира в организме, определяет инсулинорезистентность печени и мышц.

Эта идея дополнительно подтверждается ролью рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR γ), в печеночной стеатозе. PPAR γ высоко экспрессируется в жировой ткани и играет ключевую роль в стимулировании поглощения жирных кислот адипоцитами и дифференцировке адипоцитов (57). Пациенты с доминантными негативными мутациями в PPAR γ развивают НАЖБП и метаболический синдром, что указывает на увеличение поступления триглицеридов в печень (58). PPAR γ присутствует в печени в гораздо меньшей степени, чем в жировой ткани. Мыши с печеночным дефицитом PPAR γ защищены от развития печеночной стеатозы, что указывает на роль печеночного PPAR γ в регуляции накопления триглицеридов в печени (59, 60). Тиазолидиндионы (TZD), терапевтические лиганды PPAR γ , снижают содержание ТАГ в печени и внутриклеточного жира, способствуют перераспределению жира в подкожную жировую ткань и повышают чувствительность печени и мышц к инсулину (61–63). В совокупности эти данные показывают, что способность жировой ткани адаптироваться к переизбытку посредством гипертрофии и накопления триглицеридов играет защитную роль в развитии и поддержании НАЖБП. Активация связанных с этим целевых генов в адипоцитах, таких как PPAR γ , может косвенно изменять содержание жира в печени.

Инсулинорезистентность мышц — Первичная инсулинорезистентность скелетных мышц также может приводить к перераспределению субстратов в печень, что приводит к стеатозу печени и, впоследствии, к инсулинорезистентности печени в результате накопления DAG в печени с активацией PKC ϵ . Доказательства в поддержку этой гипотезы получены на мышцах с мышечно-специфической инактивацией гена инсулинового рецептора (MIRKO-мышцы) (64). У этих мышей инсулин-стимулированный транспорт глюкозы в мышцах и синтез гликогена были подавлены более чем на 80 %, а инсулин-стимулированный транспорт глюкозы в адипоцитах увеличился в три раза, что демонстрирует, что избирательная инсулинорезистентность в скелетных мышцах может привести к компенсаторной гиперинсулинемии, приводящей к перенаправлению субстратов в эктопические участки, такие как печень. Эти наблюдения были подтверждены у мышей с дефицитом мышечного глюкозного транспортера 4 (GLUT4). У этих мышей наблюдается почти полная потеря стимулируемого инсулином поглощения глюкозы мышцами, связанная с жировой дистрофией печени и инсулинорезистентностью (65). Эти результаты были перенесены на людей. У лиц с избирательной инсулинорезистентностью скелетных мышц, как наблюдается у здоровых, молодых, худых людей, находящихся в нижнем квартиле по

чувствительности всего организма к инсулину, потребляемые углеводы отвлекаются от синтеза гликогена в мышцах и направляются к печеночному *de-novo* липогенезу, что предрасполагает этих людей к НАЖБП и печеночной инсулинорезистентности (66). Кроме того, недавнее исследование показало, что однократная физическая нагрузка устраняет нарушения инсулин-стимулированного транспорта глюкозы в мышцах и синтеза гликогена (67). Это улучшение привело к снижению липогенеза *de novo* в печени и уменьшению чистого синтеза триглицеридов в печени после приема пищи с высоким содержанием углеводов, что демонстрирует, что инсулинорезистентность скелетных мышц является ранней терапевтической мишенью для профилактики и лечения НАЖБП и, впоследствии, инсулинорезистентности печени (67). Эти выводы подтверждаются исследованием, которое показало, что влияние улучшения физической формы на чувствительность к инсулину у людей с избыточным весом и ожирением опосредовано снижением содержания жира в печени (68). Хронические физические нагрузки без снижения массы тела или общего количества жира в организме также приводят к снижению содержания жира в печени (), не изменяя скорость секреции VLDL (69). В совокупности эти исследования на мышцах и людях подтверждают концепцию, согласно которой избирательная инсулинорезистентность мышц, которая является одной из самых ранних метаболических аномалий, обнаруживаемых у молодых худых потомков родителей с диабетом 2 типа, может быть важным и ранним фактором в патогенезе НАЖБП и инсулинорезистентности печени.

Критическая роль внутриклеточной компартамента DAG в развитии инсулинорезистентности печени

На животных моделях было ясно продемонстрировано, что компартаментализация DAG в гепатоцитах является основным фактором, определяющим, активируется ли PKC ϵ DAG, что приводит к инсулинорезистентности печени (22). Недавно Cantley *и др.* (70) продемонстрировали важность субклеточной локализации DAG для их способности взаимодействовать в качестве сигнальных молекул с PKC ϵ . В этом исследовании Cantley *и др.* изучили роль внутриклеточной локализации липидов в развитии инсулинорезистентности печени на модели крыс, у которых экспрессия белка CGI-58 (comparative gene identification-58), связанного с липидными капельками, в печени и жировой ткани была подавлена с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (ASO). CGI-58 стимулирует гидролиз накопленных липидов путем активации ATGL. Подавление CGI-58 у крыс, получавших HFD, привело к серьезному накоплению липидов в печени, увеличению уровней TAG, DAG и церамидов. Однако крысы CGI-58-ASO оставались чувствительными к инсулину. Этот, казалось бы, парадоксальный эффект можно объяснить специфической структурой DAG. Было обнаружено, что DAG увеличивались главным образом в липидных каплях/ассоциированном с липидными каплями эндоплазматическом ретикулуме крыс CGI-58-ASO, но не в фракциях плазматической мембраны. В этой ситуации белок-киназа PKC ϵ , ассоциированная с плазматической мембраной, не активировалась. У крыс контрольной группы, получавших HFD, DAG накапливались главным образом в фракциях печеночной плазматической мембраны. В этой ситуации PKC ϵ активировалась, и у крыс развивалась печеночная инсулинорезистентность. В совокупности эти данные убедительно свидетельствуют о том, что внутриклеточная компартаментализация DAG необходима

для их взаимодействия с РКСе и индукции печеночной инсулинорезистентности. Различия в накоплении DAG в компартментах и способности индуцировать печеночную инсулинорезистентность между пациентами и животными моделями могут быть связаны с различиями во времени развития НАЖБП или с видовыми различиями. Вероятно, что аналогичные различия в компартментализации DAG могут объяснить диссоциацию между печеночной стеатозом и печеночной инсулинорезистентностью в других трансгенных мышинных моделях НАЖБП, а также у некоторых пациентов с НАЖБП, которые, по-видимому, проявляют нормальную печеночную инсулинореактивность. Для ответа на этот ключевой вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Роль церамидов в инсулинорезистентности печени, связанной с НАЖБП

Помимо DAG, предполагается, что другие виды липидов также способствуют инсулинорезистентности. Церамиды являются промежуточными продуктами метаболизма сфингомиелина и могут происходить из внутриклеточных насыщенных жирных кислот и воспалительных стимулов. Церамиды накапливаются в периферических тканях пациентов с ожирением (71). Ингибирование синтеза сфингомиелина с пониженным уровнем церамидов предотвращает и улучшает инсулинорезистентность в животных моделях ожирения, вызванного диетой. Предполагается, что влияние церамидов на инсулиновый сигналинг опосредуется прямым взаимодействием с АКТ (71). Однако недавние данные свидетельствуют о том, что церамиды не являются первичным фактором в развитии липидной инсулинорезистентности печени. Трехдневная диета с высоким содержанием жиров, включающая как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты, у крыс вызывала инсулинорезистентность печени с накоплением DAG, но не церамидов. В том же исследовании абляция рецептора TLR-4 не защищала от кратковременной инсулинорезистентности печени, вызванной диетой с высоким содержанием жиров (72). У млекопитающих церамиды генерируются по крайней мере 6 различными церамидсинтазами (CerS) 1–6, которые кодируются генами обеспечения долголетия (lass) 1–6. CerS 1–6 генерируют отдельные наборы церамидов с определенной длиной цепи. Важно охарактеризовать действие каждой из изоформ, чтобы лучше понять значение церамидов с различной длиной цепи для инсулинового сигнального пути, а также проверить, увеличивается ли содержание церамидов в печени пациентов с НАЖБП и связано ли это с инсулинорезистентностью печени. В связи с этим в двух исследованиях было обнаружено, что в отличие от содержания диацилглицерина в печени, которое было тесно связано с инсулинорезистентностью печени, между содержанием церамидов в печени и инсулинорезистентностью печени у людей не было никакой связи, что позволяет предположить, что церамиды не играют важной роли в посредничестве инсулинорезистентности печени у людей (15, 16).

Список сокращений:

НАЖБ неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ неалкогольный стеатогепатит

РКСе новый протеинкиназа Сe

FATP белок переноса жирных кислот

AGPATацил-КоА: 1-ацилглицерол-sn-3-фосфат ацилтрансфераза

MAG	моноацилглицерол
DAG	диацилглицерол
TAG	триацилглицерол
PAP	фосфатидная кислота фосфатаза
DGAT	диацилглицерол:ацил-КоА-ацилтрансфераза
ACC	ацетил-КоА-карбоксилаза
CPT	карнитин-пальмитил-трансферазы
VLDL	липопротеины очень низкой плотности
LpL	липопротеинлипаза
PPAR γ	роль рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом γ
TZD	тиазолидиндионы
PLIN1	перилипин 1
ATGL	адиповая триглицеридная липаза
CGI-58	сравнительная идентификация генов-58
PNPLA3	белок 3, содержащий домен, подобный пататиновой фосфолипазе
AMPK	АМФ-активируемая протеинкиназа
SREBP-1c	белок 1c, связывающий стерол-регулирующий элемент
IRS	субстрат инсулинового рецептора
ChREBP	белок, связывающийся с элементом, реагирующим на углеводы
ApoC3	аполипопротеин C3
INDY	Я еще не умер
FOXO	белок фокхед бокс O
G6Pase	глюкозо-6-фосфатаза
GSK3	гликогенсинтазная киназа-3
LCoAs	длинноцепочечные жирные кислоты
PDK	пируватдегидрогеназной киназой
PEPCK	фосфоенолпируваткарбоксикиназа
PIP2	фосфатидилинозитол бисфосфат
PIP3	фосфатидилинозитолтрифосфат
PH	домен гомологии плекстрина
PTB	домен связывания фосфотирозина
SH2	домен гомологии src