© Некрут Д.О., Яковлева О.О.
УДК: 616.36:616.153.478.6

Некрут Д.О., Яковлева О.О.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ПРО МОЖЛИВИЙ ЗВ'ЯЗОК НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. *Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює до 40% популяції, в окремих випадках - до 75%. Однак її етіологія та патогенез є недостатньо вивченими. Зокрема це стосується гіпергомоцистеїнемії, як предиктору розвитку НАЖХП. Експерименти підтверджують точку зору, що гіпергомоцистеїнемія є одним із патогенетичних чинників виникнення та прогресування НАЖХП. Біохімічними механізмами стеатогенної дії гіпергомоцистеїнемії є гіпометилування, активація оксидативного стресу та гомоцистеїнування білків, індуковані цим станом. Тому одним із додаткових заходів профілактики та лікування стеатозу печінки може бути застосування засобів та технологій гіпогомоцистеїнемічної терапії.*
Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія.*

Вступ

При написанні наведеного нижче огляду були використані визначення та термінологія, що містяться у нещодавно опублікованому "Уніфікованому клінічному протоколі ..." [Хобзей та ін., 2014]. Згідно з цим документом неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) "об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах". Спочатку НАЖХП вважалася доброякісним станом, оскільки зміна способу життя, а саме обмежувальна дієта, підвищення фізичної активності тощо сприяють зворотному розвитку простого печінкового стеатозу. Але виявилось, що при продовженні дії шкідливих факторів простий стеатоз може трансформуватися у НАСГ, а далі у фіброз, цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [Miyake et al., 2013]. Пацієнти із НАСГ мають скорочену тривалість життя на відміну від хворих на простий стеатоз.

НАЖХП вважається найпоширенішим хронічним захворюванням, що охоплює 10-40% популяції. У зв'язку з тим, що приблизно у 30% пацієнтів із стеатозом розвивається НАСГ, який у 10% випадків може трансформується в ЦП, НАЖХП є однією з найактуальніших медичних проблем сучасності. Тому потрібні подальші дослідження недостатньо вивчених питань етіології, патогенезу, лікування, профілактики та причин прогресування цієї хвороби. *Мета* нашого огляду: розглянути можливу участь в етіології та патогенезі НАЖХП іншого розповсюдженого синдрому - гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ).

Епідеміологія НАЖХП

НАЖХП та НАСГ зустрічаються в усіх вікових групах населення, включаючи дітей. Але найбільш часто НАЖХП діагностують у людей 40-60 років. При гістологічній оцінці потенційних донорів печінки виявили поширеність НАЖХП близько 20% та 51% у двох різних дослідженнях [Marcos et al., 2000; Angulo, 2007; Lee et al., 2007]. При проведенні сонографічного дослідження знайдено, що поширеність НАЖХП складає близько 17-46% в залежності від популяції, яку досліджували [Vernon et al., 2011]. В розвинутих країнах світу НАЖХП реєструється у 20-35% дорослого населення, а у жінок, що досягли постменопаузального віку - у 75% випадків [Звенигородская, 2011]. Число хворих з НАЖХП постійно зростає. На теперішній час НАЖХП вважається однією з найчастіших причин під'йому рівня трансаміназ в сироватці крові у пацієнтів Європи та США [Хворостинка и др., 2007; Драпкина и др., 2011]. Поширеність НАЖХП в Україні досі детально не вивчена. Причиною є безсимптомність захворювання та несвоєчасне звернення пацієнтів за медичною допомогою. Жирова дистрофія печінки зустрічається частіше у осіб з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та при кардіоваскулярних захворюваннях.

Етіопатогенез НАЖХП

В основі сучасних уявлень щодо етіопатогенезу НАЖХП традиційно лежить гіпотеза "двох ударів" [Day, James, 1998]. Перший "удар" - процес відкладання ліпідів (в основному жиру та тригліцеридів) у печінці, тобто жирова інфільтрація печінки. Вказують на 3 основних механізми первинного накопичення жиру в печінці: надмірне надходження, (наприклад, при підвищеному вмісті жирів у раціоні); надмірний синтез та/або уповільнене окиснення жирних кислот (наприклад, при порушенні регуляції процесів синтезу - розпаду); недостатнє виведення жирів з органу (наприклад, при порушенні синтезу в печінці транспортних форм тригліцеридів (ТГ)). Накопичення жиру в печінці провокується дією ряду факторів: дієтарних (жиро-вуглеводне харчування), гормональних, (у тому числі інсулінорезистентністю, підвищеним утворенням цитокінів жирової тканин), метаболічним синдромом тощо [Величко та ін., 2014; Zhan, An, 2010; Garcia-Ruiz et al, 2011]. За НАЖХП, як і при інших хворобах печінки, відмічається прискорений розвиток серцево-судинної патології, а серцево-судинні ускладнення є основною причиною смерті цих хворих; НЖХП - шлях до атеросклерозу [Величко та ін., 2014]. При тривалій дії провокуючих факторів і накопиченні ліпідів у печінці від 1,5% в нормі до вели-

чин, що перевищують 5%, автоматично запускаються процеси, що обумовлюють прогресування НАЖХП [Adams et al., 2005] ("другий удар").

Схоже, що серед процесів, які при цьому запускаються, основна патогенетична роль в прогресуванні жирової хвороби належить активації оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за участі в цьому процесі мітохондрій. Мітохондрії займають центральне місце в метаболізмі гепатоцитів, у тому числі в обміні ліпідів. Мітохондрії приймають участь в синтезі та β-окисненні жирних кислот, утворенні ТГ, фосфоліпідів, холестеролу, транспортних форм ліпідів тощо. В мітохондріях відбувається окисне фосфорилювання - утворення АТФ, пов'язане з тканинним диханням. У нормі, в ході цього процесу частина (~8%) електронів з першого комплексу дихального ланцюга безпосередньо переноситься на кисень, в результаті чого утворюється супероксидний аніон-радикал O_2^- та інші активні (реактивні) форми кисню (РФК). Показано, що за НАЖХП в печінку надходять у підвищеній кількості вільні жирні кислоти (ВЖК) [Petta et al., 2009]. Це призводить до пришвидшення їх транспорту в мітохондрії та β-окиснення, активації тканинного дихання та збільшення синтезу РФК. Надлишок РФК пошкоджує мітохондріальну ДНК, мембрани і кластер ферментів дихального ланцюга мітохондрій, призводячи до мітохондріальної дисфункції [Mylonas, Kouretas, 1999]. Пошкодження мембран мітохондрій, особливо внутрішньої, призводить до ефекту "роз'єднання" тканинного дихання з синтезом АТФ, тобто компенсаторної активації тканинного дихання з утворенням феномену "зачарованого кола". Катастрофа не наступає завдяки дії факторів та систем антиоксидантного захисту.

Надлишок ВЖК (тобто жирних кислот, не зв'язаних з КоА та Z-протеїном цитоплазми) проявляє власну токсичну дію та викликає активацію цитохром Р450-залежних монооксигеназ ендоплазматичної мережі гепатоцитів. Так, індукція цитохрому Р450 (CYP2C1) є джерелом оксидативного стресу та активації запальних цитокінів. В умовах стеатозу ВЖК викликають пряме пошкодження структур гепатоцитів і мають шкідливу дію. Крім перерахованих вище причин, в розвитку оксидативного стресу певне місце займає оксид азоту. Під впливом TNF-α в мітохондріях гепатоцитів відбувається експресія ендотеліальної NO-синтази. Оксид азоту вступає у взаємодію з цитохром-с-оксидазою, що призводить до порушення переносу електронів і блокуванню їх зв'язку з киснем. Продукт взаємодії оксиду азоту з супероксидом кисню викликає пошкодження мітохондріальної ДНК і білкових структур клітинних органел [Dowman et al., 2010].

Внаслідок вищезазначених складних процесів, такі фактори як ожиріння та інсулінорезистентність сприяють захопленню жирних кислот печінкою, індукують синтез нових жирних кислот внаслідок активації транскрипційних факторів гепатоцитів. Збільшений вміст жирних кислот може спочатку залишатися компенсованим, тобто стабілізуватися на високому рівні за рахунок їх підвищеного окиснення в мітохондріях і збільшеного виведення з печінки у формі ТГ у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). В подальшому відбувається роз'єднання процесів тканинного дихання та окисного фосфорилювання, активації утворення реактивних форм кисню. Це призводить до структурних та функціональних порушень ліпідного бішару мембран мітохондрій та прогресуванню стеатозу печінки і супроводжується підвищенням продукції прозапальних цитокінів (ЦК), таких як ФНПα, IL-2, IL-6 та інших [Фадеенко, 2003; Хобзей та ін., 2014; Mendez-Sanchez, 2007].

Реалізація "другого удару" полягає у прогресуванні накопичення ліпідів у печінки, виникнення стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки. Рушійною силою цього процесу є подальша активація оксидативного стресу та мітохондріальна дисфункція, чому сприяють ожиріння, інсулінорезистентність та інші гормональні порушення, метаболічний синдром, операції, порушення дієти тощо [Бутрова, 2012]. Певну роль відіграє феномен так званої "ліпотоксичності" продуктів пероксидації ліпідів [Malhi, Gores, 2008] та активація зірчастих клітин і мобілізація профіброгенних цитокінів: фактору росту сполучної тканини, β-трансформуючого фактору росту пухлин.

Гіпергомоцистеїнемія

Загальні дані. ГГЦ - це стан, що характеризується підвищеним вмістом в плазмі крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ). ГЦ є нормальним проміжним метаболітом обміну амінокислоти метіоніну. В нормі метіонін використовується не лише для біосинтезу білків, але і в якості єдиного донора метильних груп в процесі синтезу великої кількості біологічно активних речовин - креатину, адреналіну, бетаїну, холіну і, що важливо - для регуляції активності ДНК та білків. Після деметилування метіонін перетворюється в ГЦ. Менша частина ГЦ за допомогою B_9- та B_{12}-залежного ферменту знову перетворюється в метіонін, а більша частина взаємодіє з серином з утворенням цистатіоніну, цистеїну, важливого біорегулятора сірководню, та α-кетобутирату. В цих процесах задіяні В6-вмісні ферменти [Пентюк та ін., 2007]. В нормі рівень загального ГЦ в плазмі крові низький і визначається в кількостях до 10-15 мкмоль/л. Підвищений рівень ГЦ у крові - доволі розповсюджене явище. Так, в Україні ГГЦ виявляють у 10% здорового населення та до 43% у пацієнтів із серцево-судинною патологією [Андрушко, 2008]. Тому існує висока вірогідність наявності у пацієнтів одночасно обох синдромів - стеатозу печінки та ГГЦ. Підвищені рівні ГЦ спостерігають при серцево-судинних хворобах, за ниркової недостатності, псоріазі, остеопорозі, цукровому діабеті, захворюваннях печінки, невиношуванні вагітності, ряді нервово-психічних захворювань, дефектах розвитку, канцерогенезі тощо, причому існує тенденція до постійного розширення цього списку [Пентюк та ін., 2003; Луцюк та ін., 2013; Abraham, Cho, 2010; Brustolin, Giugliani, 2010; Ansari et al, 2014; Faloon, 2015].

Серед факторів, що призводять до підвищення рівня загального ГЦ у плазмі крові є фізіологічні (вік, раса, менопауза тощо), гігієнічні (низька фізична активність, особливості способу життя т.і.), аліментарні (нераціональне харчування, надлишок в дієті білків, багатих метіоніном, недостатність вітамінів, що беруть участь в метаболізмі ГЦ (B_6, B_9 та B_{12}); генні мутації ферментів метаболізму вказаних вітамінів та ГЦ; ураження печінки, нирок, серцево-судинна патологія; велика група лікарських препаратів з різним механізмом гіпергомоцистеїнемічної дії та інші фактори, але часто причина виникнення ГЦ, у тому числі при серцево-судинних захворюваннях, залишається невідомою [Луцюк та ін., 2013].

Механізми патогенетичної дії ГГЦ

Описані багато механізмів патогенетичної дії ГГЦ, серед яких основними вважають пригнічення процесів метилування, активація оксидативного стресу та гомоцистеїнування білків, що запускають інші патологічні процеси - дестабілізацію геному (внаслідок зниження ступеня метилування ДНК), дисрегуляцію деяких редокс-счутливих генів, зниження рівня синтезу сірководню, тромбофілію тощо [Пентюк та ін., 2003].

Гіпометилування. Підвищення рівня ГГЦ автоматично приводить до збільшення в клітинах концентрації S-аденозилгомоцистеїну - потужного інгібітора активності практично всіх (більше 50) метилтрансфераз. Внаслідок цього гальмується і синтез холіну - важливої складової фосфоліпідів та сфінгомієлінів. В синтезі холіну задіяні чотири незамінних фактори - метіонін (джерело метильної групи), вітаміни B_9 (фолієва кислота) та B_{12} - переносники метильних груп та вітамін В6, що приймає безпосередню участь в утворенні етаноламіну, з якого синтезується холін. Етаноламін та холін - складові фосфоліпідів - фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну та сфіномієліну. Недостатність в харчування всіх цих факторів та повноцінних білків - кожного окремо та в комплексі - супроводжується недостатнім синтезом холіну, фосфатидилхоліну та сфінгомієліну - незамінних складових біологічних мембран. Ці ж речовини входять до складу ліпідного моношару ліпопротеїнів-транспортних форм ліпідів. Тому зрозуміло, чому недостатність вказаних речовин супроводжується накопиченням ліпідів в печінці. Нагадуємо, що глибока недостатність вітамінів В6, В9 та В12 - класичний приклад однієї з доведених причин виникнення стеатозу печінки [Хобзей та ін., 2014].

За ГГЦ внаслідок підвищення концентрації S-аденозилгомоцистеїну виникає також феномен неефективного метилування ДНК, РНК та білків, що є причиною нестабільності геному, виникненням патології судин, інших хронічних хвороб, включно злоякісних новоутворень [Пентюк та ін., 2003]. Було розшифровано спектр жирних кислот (ЖК)[Жданов и др., 2008], що входять в нормі до складу профіля ДНК-зв'язних ліпідів щурів і показано, що за фолат-дефіцитної ГГЦ цей профіль значно змінюється, як і стабільність самої ДНК, визначену по ряду фізико-хімічних та біологічних властивостей. Показано, що у щурів з дефектом цистатіон-бета-синтази (КФ 4.2.1.22), який супроводжується ГГЦ, виникає дисрегуляція генів, залучених в обмін ліпідів в печінці, стеатоз та фіброз печінки [Robert et al., 2005].

Активація оксидативного стресу. Печінка - орган, дуже чутливий до дії активних форм кисню. Так, по даним [Губский, 2015] механізм ураження печінки щурів чотирьоххлористим вуглецем в основному пов'язаний з підсиленою продукцією активних форм кисню та їх радикалів. Стан ГГЦ також закономірно супроводжується оксидативним стресом. Це пояснюється тим, що ГЦ (як і цистеїн та інші тіоли) містить активну тіогрупу і у присутності іонів перехідних металів піддається самоокисненню з утворенням супероксидного аніон-радикалу, перекису водню, гідроксильного радикалу та інших РФК [Пентюк та ін., 2003]. Тривала ГГЦ та індукований нею оксидативний стрес можуть мати системні наслідки у вигляді зміни експресії редокс-чутливих генів, активації або гальмування синтезу відповідних білків. Так, відбувається активація синтезу стресового білка GRP78, змінюється активність генів метаболізму ГЦ, фактора активації транскрипції-4, гальмується утворення білків, що відповідають за ріст та диференціацію ендотеліальних клітин та ферментів антиоксидантного захисту. Індукований ГГЦ оксидативний стрес запускає не тільки експресію редокс-чутливих генів, але і каскад запальних процесів, у тому числі в печінці [Пентюк та ін., 2003; Звягинцева и др., 2014].

Гомоцистеїнування білків. Гомоцистеїн є амінокислотою і тому здатен зв'язуватися з тРНК та помилково входити до складу білків, порушуючи при цьому їх функції [Jakubowski, 2011]. Це може торкатися і білків, що приймають участь в ліпідному обміні. Особливо підсилює гомоцистеїнування білків похідне ГЦ тіолактон. У всякому разі у хворих за ГГЦ відмічається значне зростання рівня гомоцистеїнізованих білків [Пентюк та ін., 2003; Jakubowski, 2011].

Можлива участь ГГЦ в етіопатогенезі НАЖХП. В циклі робіт, проведених у ВНМУ імені М.І.Пирогова на щурах та в клініці [Пентюк, 2009; 2010; 2011; Пентюк та ін., 2013] вивчали біохімічні показники (більше 30) стану печінки та інших органів в умовах дії чотирьоххлористого вуглецю (CCl4, у тому числі на фоні ГГЦ), високожирової дієти та фармакологічної корекції виявлених порушень вітамінами, мікроелементами, S-аденозилметіоніном. Були зроблені такі висновки: 1. За ураження печінки CCl4 та при стеатозі, викликаному високожировою дієтою, спостерігається підвищення рівня ГЦ у крові (при дії ГГЦ+CCl4 - з 6,52 до 9,11 мкмоль/л). ГГЦ спостерігається також у хворих з захворюваннями печінки різної етіології. 2. Штучна ГГЦ, створена введенням тіолактону ГЦ, підсилює гепатотоксичну дію CCl4, наприклад, значно збільшується в сироватці крові вміст маркера фіброгенезу ТФР-β1. 3. Препарати гіпогомоцистеїнемічної дії (вітаміни B_6, B_9, B_{12}, мікроелементний

комплекс Есмін та S-аденозилметіонін) проявляють виражену гіпогомоцистеїнемічну, антитоксичну, антиоксидантну та гепатопротекторну дію. Важливо, що комплекс Вітаміни-Есмін майже вдвічі знижує в сироватці крові рівень ТФР-β1.

У роботі А.В.Власенко [2013] визначалось багато показників функції печінки у здорових осіб та хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, НАЖХП та за поєднання цих двох хвороб. Виявлено, що рівень ГЦ в порівнянні з контролем (6.08 мкмоль/л) був підвищений як при ЦД (9,46 мкмоль/л), та і при НАДХП (19,2 мкмоль/л) та особливо за поєднання двох хвороб (27,4 мкмоль/л). Підвищення під впливом ГГЦ показників розвитку атеросклерозу, перекисного окиснення ліпідів, вільних радикалів, інтоксикації, інших метаболічних порушень дало автору основу для твердження, що вказані показники можна вважати маркерами жирової дистрофії печінки. У пацієнтів (50 осіб) з НАЖХП знайдено підвищений рівень загального ГЦ в плазмі крові та виявлена пряма кореляція цього показника з окружністю талії, індексом маси тіла, рівнем вільного холестеролу та холестеролу ЛПНЩ, активністю трансфераз, концентрацією малонового діальдегіду, товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонної артерії; негативна кореляція з вмістом загального та відновленого глутатіону, активністю γ-глутамілтрансферази, активністю глутатіонпероксидази, відсутність зв'язку з показниками забезпечення організму вітамінами B_6, B_9 та B_{12}. Автори вважають НАЖХП незалежним чинником розвитку серцево-судинної патології, а рівень ГЦ, оксидативний стрес та ТКІМ - індикаторами цього процесу [Promrat et al., 2010; Leach et al., 2014].

Вважають також, що ГГЦ супроводжується зниженням продукції мукополісахаридів, які активують плазмову ліпопротеїнліпазу, внаслідок чого підвищується вміст ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, а це сприяє розвитку НАЖХП [Звягинцева и др., 2014].

ГГЦ має безпосередній негативний вплив на функціонування печінки [Пентюк, 2010]. За ГГЦ гальмується один з фундаментальних біохімічних процесів, що протікає в печінці - метилування. ГГЦ викликає активацію оксидативного стресу до ступеня, якому чутлива печінка. За ГГЦ в печінці спостерігаються певні порушення судинного русла [Артемчук, 2007]. Підвищений рівень ГЦ впливає на функцію так званих "редокс-чутливих" генів. Відомо, що печінка є основним джерелом білків плазми крові, а при ГГЦ частина білків підлягає гомоцистеїнуванню, що супроводжується зниженням їх функцій [Cholewa et al., 2013]. Згідно з наведеними даними можна стверджувати, що ГГЦ має відношення до обох "ударів", анонсованих [Day, James, 1998] і відповідальних за виникнення та прогресування стеатозу печінки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гіпергомоцистеїнемія є одним з патогенетичних чинників виникнення та прогресування НАЖХП. Біохімічними механізмами стеатогенної дії гіпергомоцистеїнемії є гіпометилування, активація оксидативного стресу та гомоцистеїнування білків, індуковані цим станом.

2. Одним з додаткових заходів профілактики та лікування стеатозу печінки може бути застосування засобів та технологій гіпогомоцистеїнемічної терапії.

У перспективі подальших розробок планується проведення експериментів, націлених на визначення препарату з гіпогомоцистеїнемічною дією, який характеризувався б вираженим антистеатогенним ефектом.

Список літератури

Андрушко І.І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості // Укр. кардіол. журнал.- 2008.- №5.- С.89-95.

Артемчук М.А. Синдром гіпергомоцистеїнемії - принципи лікування та підходи до класифікації гіпогомоцистеїнемічних лікарських препаратів, засновані на аналізі механізму їх дії //Biomedical and biosocial Anthropol.- 2007.- №9.- С.297-303.

Бутрова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Нац. общество по изучению пробл. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний, Секция липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний Росс. научн. мед. общества терапевтов.- М.: Форте принт, 2012.- 52с.: ил.- (Клин. гепатология).- ISBN 978-5-905757-02-0

Вітаміни В9, В12 та В6, поліморфізм ферментів їх обміну, зв'язок з метаболізмом гомоцистеїну, роль в патології. Ренесанс клінічної вітамінології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко //Медична хімія.- 2007.- Т.9, №1.- С.122-127.

Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете /А.В. Власенко //Междун. эндокр. журнал.- 2013.- №49 (1).- С.10-14.

Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз /Губский Ю.И.- Винница: Новая Книга, 2015.- 360 с.

Драпкина О.М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП - что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М.Драпкина, В.И.Смирин, В.Т.Ивашкин //РМЖ.- 2011.- №28.- С.1717-1721.

Звенигородская Л.А. Атеросклероз и органы пищеварения /Звенигородская Л.А.- М.: Медпрактика, 2011.- 312 с.

Звягинцева Т.Д. Хроническое заболевание печени и нарушние синтеза S-аденозил-L-метионина /Т.Д.Звягинцева, А.И.Чернобай, С.В.Глущенко // Сучасна гастроентерол.- 2014.- Т.77, №3.- С.80-88.

Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко [та ін.] //Укр. біохімічний жур.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.

Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря /В.І.Величко, Л.І.Колотвіна, А.М.Гур'єв [та ін.] //Медицина транспорту України.- 2014.- №1.- С.79-82.

Пентюк Н.О. Активація печінкового фіброгенезу за умов високожирової дієти у щурів. Роль гіпергомоцистеїнемії та вазоактивних медіаторів / Н.О.Пентюк //Вісник проблем біол. та мед.- 2010.- №1.- С.164-169.

Пентюк Н.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування ССІ4-індукованого фіброзу печінки у щурів /Н.О.Пентюк

//Сучасна гастроентерологія.- 2009.- №5.- С.33-37.
Пентюк Н.О. Вплив донорів метильних груп бетаїну та S-аденозилметіонінуна формування експериментального цирозу печінки у щурів /Н.О.-Пентюк //Вісник проблем біології та медицини.- 2013.- №3.- С.148-152.
Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія та асоційовані з нею метаболічні та судинні фактори прогресування фіброзу і цирозу печінки: можливості патогенетичної терапії : дис. ... докт.мед.наук : 14.01.36 /Н.О.Пентюк - Вінниця, 2011.- 334 с.
Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування /М.Б.Луцюк, Н.В.Заїчко, Г.С.Григор'єва [та ін.] //Рациональная фармакотерапия.- 2013.- Т. 29, № 4.- С. 55-60.
Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит. /М.К.Хобзей, О.М.Ліщишина, Н.В.Харченко [та ін.] //Затверджено наказом МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826.
Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д.Фадеенко //Сучасна гастроентерол.- 2003.- №3 (13).- С.9-17.
Хворостинка В.Н. Особенности нарушения микро- и макроэлементарного спектра сыворотки крови прижировой дистрофии печени у больных СД 2 типа /В.Н.Хворостинка, О.В.Лахно, О.И.Цивенко //Междун. эндокрин. журнал.- 2007.- №3 (9).- С.23-26.
Abraham J.M. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? / J.M.Abraham, L. Cho //Cleve Clin J. Med.- 2010.- Vol.77, №12.- P.911-918.
Angulo P. Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease //Alimentary Pharmacology & Therapeutics /P.Angulo.- 2007.- Vol.25.- P.883-889.
Brustolin S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disoders / S.Brustolin, R.Giugliani //Braz. J. Med. Biol. Res.- 2010.- №43.- P.1-7.
Current Consepts in the Patogenesis of Nonalcogolic Fatty Liver Disease / N.Mendez-Sanchez, M.Arrese, D.Zamora-Valdes [et al.] //Liver Int.- 2007.- Vol.27, №4.- P.423-433.
Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver /K.Robert, J.Nehme, E.Bourdon [et al.] //Gastroenterology.- 2005.- Vol.128 (5).- P.1405-1415.
Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? /C.P.Day, O.F.James // Gastroenterology.- 1998.- Vol.114, №4.- P.842-845.
Dowman J.K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease /J.K.Dowman, J.W.Tomlinson, P.N.Newsome // QJM.- 2010.- Vol.103, №2.- P.71-83.
Effects of betaine on body composition, performance, and homocysteine thiolactone. /J.M.Cholewa, M.Wyszczelska-Rokiel, R.Glowacki [et al.] //J. Int. Soc. Sports Nutr.- 2013.- Vol.10, №1, №39.- P.1-12.
Faloon W. AS WE SEE IT. Newly Identified Risks Of Excess Homocysteine / W.Faloon //Life Extension Magazine.- 2015.- №5. [Електрон. ресурс http: // www.lifeextension.com/Magazine/ 2015/5/Newly-Identified-Risks-Of-Excess-Homocysteine/Page-01].
Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review /R.Ansari, A.Mahta, E.Mallack [et al.] //J. Clin. Neurol.- 2014.- Vol.10, №4.- P.281-288.
Jakubowski H. Quality control in tRNA charging - editing of homocysteine // Acta Biochim. Pol.- 2011.- Vol.58, №2.- P.149-163.
Malhi H. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease / H.Malhi, G.J.Gores //Semin Liver Dis.- 2008.- Vol.28, №4.- P.360-369.
Metabolic therapy: lessons from liver diseases. /C.Garcia-Ruiz, M.Mari, A.Colell [et al.] //Curr. Pharm. Des. - 2011. - Vol.17, № 35. - P. 3933-3944.
Mylonas C. Lipid peroxidation and tissue damage /C.Mylonas, D.Kouretas //In vivo.- 1999.- Vol.13, №3.- P.295-309.
Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset / T.Miyake, T.Kumagi, S.Furukawa [et al.] //J.Gastroenterol. Hepatol.- 2013.- №28 (Suppl 4).- P.71-78.
Petta S. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future /S.Petta, C.Muratore, A.Craxi //Dig. Liver Dis.- 2009.- Vol.41.- P.615-625.
Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. /J.Y.Lee, K.M.Kim, S.G.Lee [et al.] //J. Hepatol.- 2007.- Vol.47, №2.- P.239-244.
Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis /K.Promrat, D.E.Kleiner, H.M.Niemeier [et al.] //Hepatology.- 2010.- Vol.51, №1.- P.121-129.
Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation./ A.Marcos, R.A.Fischer, J.M.Ham [et al.] //Transplantation.- 2000.- Vol. 69, № 11.- P. 2410-2415.
Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis /N.V.Leach, E.Dronca, S.C.Vesa [et al.] //Eur. J. Intern. Med.- 2014.- Vol.25, №8.- C.762-767.
The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study /L.A.Adams, J.F.Lymp, J.St.Sauver [et al.] //Gastroenterology.- 2005.- Vol.129.- P.113-121.
Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G.Vernon, A.Baranova, Z.M.Younossi / /Aliment. Pharmacol. Ther.- 2011.- Vol. 34, № 3.- P. 274-285.
Zhan Y.T. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease / Y.T.Zhan, W.An //World J. Gastroenterol.- 2010.- Vol.16, №37.- P.4652-4660.

Некрут Д.А., Яковлева О.А.

О ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. *Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает до 40% популяции, в отдельных случаях - до 75%. Однако её этиология и патогенез изучены недостаточно. В частности это относится к гипергомоцистеинемии, как предиктору развития НАЖБП. Эксперименты подтверждают точку зрения, что гипергомоцистеинемиія является одним из патогенетических факторов появления и развития НАЖБП. Биохимическими механизмами стеатогенного действия гипергомоцистеинемии являются индуцированные этим состоянием гипометилирование, активация оксидативного стресса и гомоцистеинирование белков. Поэтому одной из дополнительных мер профилактики и лечения стеатоза печени может быть применение средству и технологий гипогомоцистеинемической терапии.*

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.*

Nekrut D.O., Jakovleva O.O.

ABOUT THE POSSIBLE CONNECTION OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA (REVIEW)

Summary. *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) covers up to 40% of the population, in some cases - up to 75%. However, its etiology and pathogenesis are studied insufficiently. In particular, this applies to the hyperhomocysteinemia as a predictor of NAFLD*

progression. Experiments confirm the view that hyperhomocysteinemia is one of the pathogenetic factors of the emergence and progression of NAFLD. Hyperhomocysteinemia induces hypomethylation, protein homocysteinylation and activates oxidative stress. These phenomena are biochemical mechanisms of steatogenous action of hyperhomocysteinemia. Therefore, one of the additional measure of prevention and treatment of hepatic steatosis may be in using of hypohomocysteinemic therapy.
Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia.*

Рецензент: д.мед.н., професор Луцюк М.Б.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Некрут Дар`я Олександрівна - аспірант кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; +38 068 210-59-31; ilchdaria@gmail.com
Яковлева Ольга Олександрівна - д. мед. н., професор, завідуюча кафедрою клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 52-96-79; dr_yakovleva@inbox.ru