

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41

## Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени

Лазебник Л. Б.<sup>1</sup>, Радченко В. Г.<sup>2</sup>, Джадхав С. Н.<sup>2</sup>, Ситкин С. И.<sup>2,3,4</sup>, Селиверстов П. В.<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup> ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease

L. B. Lazebnik<sup>1</sup>, V. G. Radchenko<sup>2</sup>, S. N. Dzhadhav<sup>2</sup>, S. I. Sitkin<sup>2,3,4</sup>, P. V. Seliverstov<sup>2</sup><sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russia<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russian Federation, 191015, Kirochnay street, 41, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia<sup>4</sup> Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

**Для цитирования:** Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 29–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41

**For citation:** Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 29–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41

**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета; президент Научного общества гастроэнтерологов России

**Радченко Валерий Григорьевич**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой

**Ситкин Станислав Игоревич**, Dr. med., канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса; ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

**Селиверстов Павел Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры

Leonid B. Lazebnik, MD, Professor, Department of polyclinic therapy; the President of the Scientific society of gastroenterologists of Russia

Valeriy G. Radchenko, PhD, MD, Professor, Head of the Department

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology; Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; Head of Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics; Scopus Author ID: 6603071466; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

Pavel V. Seliverstov, PhD, Associate Professor

✉ *Corresponding author:*

**Радченко Валерий Григорьевич**  
Valeriy G. Radchenko  
[radchenkovalery@mail.ru](mailto:radchenkovalery@mail.ru)

## Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) самое распространенное заболевание печени, приводящее к ухудшению качества жизни, инвалидизации и летальности, что обусловлено высоким риском прогрессирования с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В развитии НАЖБП важное место отводится системному воспалению, определяющему развитие метаболических и клинических проявлений на фоне генетической предрасположенности инициирующих развитие НАЖБП, и ее прогрессирование до НАСГ, фиброза, цирроза и гепатокарциномы.

Лаеннек — мультикомпонентный препарат на основе гидролизата плаценты человека, обладающий пролиферативным действием на гепатоциты, при этом замещающий клетки соединительной ткани на функционирующую ткань. В настоящей работе приведены результаты анализа молекулярных механизмов действия пептидных компонентов препарата Лаеннек на патофизиологические механизмы развития и прогрессирования НАЖБП. Показана эффективность препарата у больных НАСГ в виде монотерапии в течение 4 месяцев.

**Заключение:** установлено, что одним из препаратов, способствующих уменьшению системного воспалительного процесса при НАЖБП является Лаеннек.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) системное воспаление, инсулинорезистентность, пептиды гидролизата плаценты человека, Лаеннек

## Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease, leading to deterioration in the quality of life, invalidism and mortality, due to the high risk of progression with the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In the development of NAFLD, an important place is given to systemic inflammation,

which determines the development of metabolic and clinical manifestations against the background of genetic predisposition initiating the development of NAFLD, and its progression to NASH, fibrosis, cirrhosis and hepatocarcinoma.

Laennec is a multicomponent drug based on the hydrolyzed of human placenta, which has a proliferative effect on the hepatocytes, connective tissue cells, other structures of the liver. This paper presents the results of the analysis of molecular mechanisms of action of peptide components of Laennec on pathophysiological mechanisms of development and progression of NAFLD. The efficacy of the drug in patients with NASH in the form of monotherapy for 4 months was shown.

**Conclusion:** it was found that one of the drugs that contribute to the reduction of systemic inflammation in NAFLD is Laennec.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), systemic inflammation, insulin resistance, human placenta hydrolysate peptides, Laennec

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний печени, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и летальности, что обусловлено высоким риском прогрессирования с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС), включающим висцеральное ожирение, периферическую инсулинорезистентность (ИР), дислипидемию и артериальную гипертензию [50]. МС рассматривается как медико-социальная проблема, охватывающая около 25% взрослого населения [22]. Эволюция представления о МС привела к расширению спектра, ассоциированных с ним состояний [5]. Так, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изменениями липидного и углеводного обмена рассматривается и патология печени [9].

В настоящее время достигнут консенсус в понимании НАЖБП как печеночного компонента МС. По данным российских исследователей при наличии МС НАЖБП встречается в 100% случаев, из которых в 42% – в виде НАСГ [1, 39]. Основная причина заболеваемости у больных НАЖБП, обусловлена болезнями печени, в то же время, летальность чаще сопряжена со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 21].

В последние годы одним из наиболее обсуждаемых процессов, консолидирующих компоненты МС и ассоциированные с ним заболевания является хроническое системное воспаление (СВ) [23,11]. Воспаление – биологическая реакция, в ходе которой организм активизирует иммунные клетки с целью инициации процессов восстановления гомеостаза. На протяжении всей истории человечества эволюция взглядов на природу воспаления во многом является отражением развития фундаментальных патофизиологических представлений о реакции организма на повреждение. Активное развитие иммунологии, молекулярной биологии, биохимии создало фундаментальные предпосылки для углубления знаний по ключевым медицинским вопросам. В настоящее время обобщение большого количества новых данных позволило выйти на качественно новый уровень понимания воспаления как универсального патологического процесса, лежащего в основе большого числа заболеваний, в том числе и заболеваний неинфекционной природы. Сегодня, трактовка значимости воспаления существенно расширилась, и охватывает не только локальные воспалительные реакции, но и системное воспаление.

Острое воспаление проявляется кратковременным повышением в десятки и сотни раз уровня провоспалительных цитокинов [16] и заканчивается нормализацией показателей или сохраняется в форме хронического системного воспаления (СВ). Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление (ХСНВ) (системное вялотекущее воспаление, хроническое воспаление низкой интенсивности (ХВНИ), low grade inflammation) – реакция иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы относительно небольшой интенсивности ХВНИ характеризуется небольшим повышением, в 2–6 раз, активности иммунных клеток и уровня цитокинов воспаления, которое может быть обнаружено лишь с помощью специальных высокочувствительных методов [55].

Последнее десятилетие характеризуется признанием ведущей роли СВ в развитии многих, хронических заболеваний [7]. Иммунологические исследования последних лет позволили выявить общие особенности в патогенезе ряда заболеваний, которые имеют различные клинические проявления, но в патогенез которых вовлечены иммунокомпетентные клетки, регуляторные молекулы (цитокины и хемокины) и соответствующие рецепторы. Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений МС, риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, СД 2 типа, печени с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [19].

По мнению ряда авторов, именно воспаление, а не другие показатели МС коррелирует с прогрессированием НАЖБП [7,26]. Так, при НАЖБП СВ является маркером стеатоза и его трансформации в стеатогепатит в результате перекрестных нарушений между паренхиматозными и непаренхиматозными клетками печени, реализующееся при участии биологически активных медиаторов. Активации звездчатых клеток и клеток Купфера в значительной степени способствует экспрессия цитокинов и хемокинов.

Среди факторов, способствующих развитию СВ, ведущее место отводится:

1. хроническому стрессу, в том числе психосоциальному;
2. избыточному по калорийности и содержанию липидов питанию;
3. гипокинезии;
4. хронической бактериальной и вирусной инфекции, в том числе изменению кишечной микробиоты;

5. генетическим особенностям иммунной системы;
6. курению [2, 18, 35, 59].

Влияние стресса на человека обусловлено активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы с выделением гипофизом – кортикотропина, гипоталамусом – кортиколиберина, надпочечниками – кортизола [56]. Доказано, что глюкокортикоиды – наиболее мощные противовоспалительные средства. Активируя ядерный транскрипционный фактор (ЯТФ) – глюкокортикоидный рецептор, на уровне транскрипции и трансрепрессии ингибируют провоспалительные сигнальные пути (нуклеарный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), activator protein-1 (AP-1), MAP-киназный пути и др.) [46]. Длительная активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники при хроническом стрессе приводит к резистентности глюкокортикоидных рецепторов ЯТФ, являющихся естественными регуляторами воспаления. Это способствует подавлению гуморального и клеточного иммунного ответа что приводит к появлению дисбаланса уровня провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-13) цитокинов [59].

Также, провоцирующим фактором воспаления может быть богатая насыщенными жирами и жирными кислотами диета с недостаточным количеством пищевых волокон. Нарушение обмена липидов (избыток свободных жирных кислот (ЖК) в крови и их накопление в брюшной полости и других органах метаболически активной жировой ткани) способствуют развитию СВ [62]. Особую роль в регуляции воспаления играют эйкозаноиды, окисленные производные эйкозановых кислот: эйкозотриеновой (C20:3), арахидоновой (C20:4), тимононовой (C20:5) жирных кислот [14]. Сигнальные молекулы, контролируемые воспаление и иммунные процессы, оказывают влияние на развитие заболеваний печени и других органов. Являясь продуктами обмена Z-6- или Z-3-эссенциальных ЖК с 20 углеродными атомами, эйкозаноиды не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Омега-6-ЖК (арахидоновая кислота) и Z3-ЖК (докозагексаеновая и эйкозопентаеновая кислота) служат источниками эйкозаноидов – продуктов циклооксигеназы, липооксигеназы и эпоксигеназы (простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов) [14].

Тип ЖК определяет про- или противовоспалительный характер медиаторов, влияющих на рецепторы мембран и продукцию цитокинов. Энзиматически и неэнзиматически окисленные ЖК являются мощными индукторами воспаления. 13-(S)-гидроксиоктадекадиеновая кислота и гидропероксид линоленовой кислоты, а также окисленные продукты арахидоновой кислоты – 15-S-гидрокси эйкозотетраеновая кислота и ее гидропероксид являются медиаторами основного ядерного провоспалительного фактора – AP-1 [62]. Липиды активируют противовоспалительные ЯТФ – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs). В макрофагах насыщенные и ненасыщенные Z-6-ЖК активируют воспаление через ТПР2/ТПР4, Z-3-ненасыщенные ЖК ингибируют

экспрессию ТПР2/ТПР4 и дальнейшие пути воспаления, то есть обладают противовоспалительным действием [33].

Влияние гипокинезии на развитие СВ обусловлено развивающимся ожирением, а также тем, что при гипокинезии работающие мышцы в покое не продуцируют миокины, модифицирующие активность иммунной системы и противодействующие воспалению, влияющие на эндотелий, жировую ткань и процессы метаболизма в печени. Недостаточная физическая активность лиц с нормальным ИМТ, но повышенным содержанием висцерального жира способствует развитию и прогрессированию НАЖБП [26]. Ожирение сопровождается увеличением выработки провоспалительных цитокинов жировой тканью [6, 45, 48], повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови, развитием субклинического хронического воспаления, окислительного стресса. При ожирении наблюдается митохондриальная дисфункция [51, 17], проявляющаяся разобщением окисления и фосфорилирования, гипознергетическим состоянием, увеличением количества активных форм кислорода (АФК) и активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) с повреждением мембран и ДНК, РНК клеток. В конечном итоге, этот процесс запускает повреждение клеток, развитие воспаления и фиброза. Жировая ткань продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов и хемокинов, которые получили общее наименование адипокины или адипоцитоканы, действующих как на местном, так и на системном уровне. Среди адипокинов, особый интерес вызывают маркеры воспаления, наиболее изученными из которых, являются TNF- $\alpha$  и IL-6. Установлено, что TNF- $\alpha$  синтезируется не только макрофагами, но и адипоцитами и клетками стромы. Преобладает мнение, что TNF- $\alpha$  реализует свое действие преимущественно ауто- и паракринным путем. Концентрация его в тканях в сотни раз больше, чем в крови. Его местными эффектами являются – снижение чувствительности жировой ткани к инсулину, стимуляция липогенеза и роста адипоцитов. Кроме того, TNF- $\alpha$  может реализовывать и системные эффекты путем активации синтеза жирных кислот и повышения их концентрации в крови, за счет угнетения секреции адипонектина и регуляции продукции IL-6. До 30% циркулирующего IL-6 синтезируется жировыми клетками. Его секреция в висцеральной жировой ткани в несколько раз выше, чем в подкожной.

В возникновении и поддержании СВ важное место отводится белой жировой ткани. Метаболически активная белая жировая ткань находится преимущественно в брюшной полости, в скелетных и сердечной мышцах, в других органах. Перегруженные липидами зрелые адипоциты продуцируют большое количество цитокинов воспаления: TNF- $\alpha$ , аттрактантов макрофагов и лимфоцитов (MCP-1, CCL5, CXCL1), способствует инфильтрации жировой ткани макрофагами и дальнейшей активации воспаления и, как следствие, манифестации НАЖБП. При НАЖБП, кроме увеличения содержания ЖК, триглицеридов, холестерина, наблюдается активация липолиза

и дисфункции адипоцитов жировой ткани, которые перестают депонировать ЖК. Увеличивается поступление ЖК в печень [54].

Elwing J. E. и соавторами [36] была установлена ассоциация ожирения и воспаления с психосоциальным стрессом, депрессией и развитием НАЖБП [36]. Важное место в развитии воспаления отводится **генетическим особенностям иммунной и физиологических систем**. Выделены общие гены, обуславливающие возникновение СВ при действии внешних факторов, и специфические гены в клетках печени. Их полиморфизм приводит к преобладанию той или иной патологии в рамках метаболического синдрома и обуславливает различную степень коморбидности, которую, следует считать следствием фенотипической реализации воспаления. Важным является мононуклеотидный полиморфизм гена 3 пататинподобной фосфолипазы (PNPLA3) I148M – замена изолейцина на метионин в 148-м положении, белка липидных капель – адипонутрина, участвующего в регуляции липидных медиаторов воспаления. Наличие его полиморфизма обуславливает склонность к ожирению, развитию стеатоза, прогрессированию до НАСГ, цирроза и гепатокарциномы. Предполагается, что сочетание варианта P446L гена ингибитора глюкокиназы (GCKR), повышающего способность печени к захвату глюкозы – субстрата липогенеза, вместе с PNPLA3, обуславливают треть случаев вариабельности содержания жира в печени европейских детей, страдающих ожирением. Кроме того, известны несколько генетических вариантов PPAR $\gamma$ , среди которых наиболее изученными являются – Pro12Ala полиморфизм (rs1801282). Обнаружены ассоциации развития СВ с полиморфизмом многих белков, участвующих в этих процессах, и их связи с развитием НАЖБП, которые нуждаются в дальнейшем изучении [35].

Одним из патогенных факторов, приводящим к развитию воспаления, является курение. Курение табака и ингаляции других твердых частиц служат факторами **развития системного воспаления, локального воспаления верхних дыхательных путей, легких, гепатоцитов и клеток стромы печени**. Так, при СВ активируются сигнальные пути ЯТФ (NF- $\kappa$ B, AP-1), митоген-активируемая протеинкиназа (MAP) и др.) в клетках крови, макрофагах и их аналогах, адипоцитах при этом выделяются цитокины (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), что способствует продукции острофазных протеинов (С-реактивного белка, (СРБ), сиаловых кислот, фибриногена). Персистенция повреждающих факторов ведет к постоянно повышенному уровню цитокинов [15, 16, 33, 38, 39, 60].

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о прогностической значимости маркеров воспаления в отношении развития нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности (ИР). [52, 42, 43].

С современных позиций ИР рассматривается как нарушение биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин; нарушение метаболизма углеводов, жиров, белков; изменения синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов диф-

ференцировки и роста клеток, тканей организма. Определение ИР впервые предложено в 1998 г. на заседании Американской диабетологической ассоциации (ADA, 1998). При ИР взаимодействие инсулина с рецепторами в инсулиночувствительных тканях (печени, скелетных мышцах и жировой ткани) не обеспечивает его физиологические эффекты. По мнению большинства исследователей, ИР является ключевым звеном патогенеза МС, а нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия натощак одни из составляющих его компонентов [25, 61].

Связующими звеньями между СВ и внутренней патологией являются как прямое повреждающее органы и системы влияние активированных клеток и цитокинов иммунной системы, так и индуцируемая СВ инсулинорезистентность. Существует две точки зрения, объясняющие участие медиаторов воспаления в развитии ИР при НАЖБП. Первая – основана на том, что системный воспалительный ответ запускается развивающимся интраартериальным воспалением, в котором артериальные пристеночные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины в ответ на множественные стимулы. Согласно второй гипотезе хроническую вялотекущую воспалительную реакцию индуцируют экстравазкулярные стимулы. Их результатом может быть запуск воспалительного каскада, ведущего в конечном итоге к ИР [12]. Выделяют внутренние и внешние клеточные факторы ИР. Внутренне факторы включают митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс и изменения в эндоплазматическом ретикулуме, в то время как изменение адипокинов, жирных кислот и наличие воспаления в метаболически активной ткани относятся к внешним факторам [53]. По современным представлениям, накопление жира в гепатоцитах приводит к определенной форме повреждения клеток под названием «липотоксичность», что вместе с окислительным стрессом и повреждением эндоплазматического ретикулума влияет на внутриклеточные сигнальные пути, активируя лейкоциты и увеличивая ИР [47].

ИР развивается вследствие блокады воспалительными цитокинами сигнала от рецепторов инсулина к ядру клеток инсулиночувствительных тканей, что вызывает компенсаторную гиперинсулинемию. Гиперинсулинемия провоцирует дальнейшую активацию воспаления, дислипидемию атерогенного типа, а также прогрессирование ИР (Coletta D. K. et al., 2008) [31]. К факторам, составляющих патогенетическую основу нарушенной чувствительности к инсулину кроме СВ относятся избыток свободных жирных кислот (СЖК) и промежуточных продуктов их метаболизма, прежде всего – ацетил-КоА, в инсулинозависимых клетках (скелетных мышцах, кардиомиоцитах, гепатоцитах, адипоцитах). Между указанными факторами существует неразрывная взаимосвязь. Увеличение в крови СЖК закономерно сопровождается параллельным возрастанием содержания цитокинов – медиаторов воспаления: TNF- $\alpha$ , моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), ИЛ-6, тогда как первичное развитие воспаления сочетается с усиленным высвобождением СЖК из адипоцитов, развитием гиперлипидемии и нарушениями

обмена липидов и ЛП крови [66]. Молекулярный механизм ИР заключается в частичной блокаде сигнального пути инсулина в клетке. Благодаря полной расщипровке инсулинового сигнального каскада стало известно, что цитокины СВ действуют пострецепторно на уровне передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстратам (ИРС-1 и ИРС-2) и далее к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K). Это прерывают, так называемый PI3K-Akt-сигнальный путь, проводящий основные метаболические (анаболические) эффекты инсулина. При этом наблюдается снижение поглощения глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, синтез в печени гликогена и триглицеридов, активируется гликолиз, липолиз и неогликогенез, увеличивается циркуляция и окисление ЖК, что вызывает повреждение тканей, в том числе «липотоксичность» гепатоцитов. Тенденция к гипергликемии, вызванная блокадой PI3K-Akt-сигнального пути инсулина длительное время, компенсируется повышенной продукцией инсулина [24]. В периоде нормогликемии ИР может быть диагностирована по повышенному уровню инсулина натощак, в так называемой, гомеостатической модели (НОМА), или в тесте «эугликемический гиперинсулинемический клэмп» по пониженному клиренсу глюкозы крови после внутривенного введения инсулина. Снижение чувствительности

к инсулину определяет развитие практически всех компонентов МС. В возникновении и прогрессировании НАЖБП. СВ и ИР играют такую же роль, как и в развитии ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) 2 типа и других заболеваний [59], что способствует формированию множества «порочных кругов», поскольку развивающаяся дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и другие процессы поддерживают и усиливают СВ и ИР [16].

Важными факторами развития НАЖБП при ИР являются образование адипоцитами диацилглицерола (ДАГ), активация протеинкиназы С и снижение поступления ЖК в жировую и мышечную ткань, что создает дополнительный приток ЖК к печени [29]. Избыток липидов вызывает накопление их внутриклеточных производных (диацилглицеролы и церамиды), усиливающих ИР [30].

Исследования взаимоотношений НАЖБП с ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями показывает, что СВ, лежащее в основе всех этих состояний, может как предшествовать развитию НАЖБП, так и поддерживаться, и усиливаться локальным воспалением. Указанные явления диктуют необходимость рассмотрения современных представлений о СВ и ИР, как этиологических и патогенетических факторах НАЖБП.

## Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП является комплексным, включающих борьбу с факторами, провоцирующими СВ (уменьшение проявлений стресса, борьбу с очагами инфекции, увеличение двигательной активности, уменьшение калорийности и оптимизация состава потребляемой пищи). В терапию должны быть включены гепатопротекторы, антиоксиданты, противовоспалительные, гипогликемические и некоторые другие препараты.

Признание роли СВ в качестве ведущего звена патогенеза хронических заболеваний, способствовало переосмыслению старых и разработке новых направлений эффективной терапии. Проблема роли внешних и внутренних, в том числе генетических, факторов в развитии воспаления, является решающей в понимании НАЖБП, базирующейся на концепции полиэтиологичности и эмпирически выявленных причин риска и патогенетических механизмах его развития. Исходя из вышесказанного, актуальным является поиск эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на молекулярные механизмы СВ. Внедрение в клиническую гепатологию новых фармакологических препаратов и современных методов лечения, позволило существенно повысить эффективность терапии, предупредить угрозу прогрессирования процесса, развития коморбидных состояний. В то же время, традиционные методы лечения НАЖБП, в большей мере ориентированы, на коррекцию проявлений заболевания, а не на молекулярные механизмы, лежащие в основе его развития. Практически, большинство используемых лекарственных средств в лечении НАЖБП, в лучшем

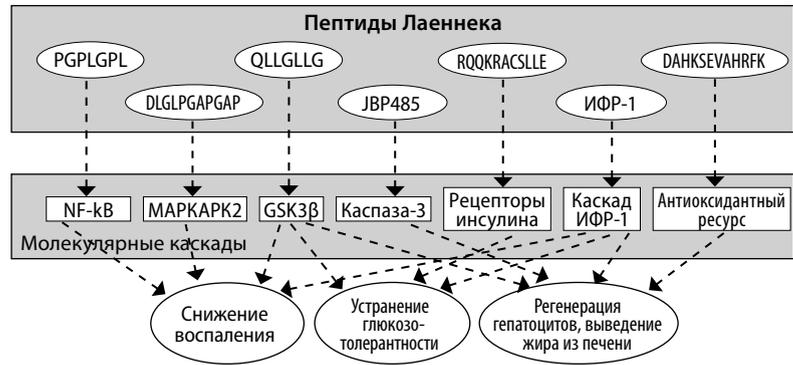
случае, не оказывают влияния на СВ, а некоторые из них активируют активность процесса, вызывают развитие свободнорадикальных реакций иммунного ответа и повышают агрессивность течения основного процесса. Понимание роли молекулярных механизмов в развитии НАЖБП, позволило начать поиск эффективных противовоспалительных препаратов.

Одним из лекарственных средств, способствующих уменьшению активности воспалительного процесса, является Лаеннек, полученный из гидролизата плаценты человека (ГПЧ) путём ферментации, ультрафильтрации, других высокотехнологичных процессов. Лаеннек хорошо рекомендовал себя в гепатологии, дерматологии и геронтологии [13].

Разносторонние его клинические эффекты являются следствием сложнейшего молекулярного состава. В составе плаценты найдено более 4000 низкомолекулярных пептидов, включая различные факторы роста, цитохромы, факторы фибринолиза, а также ферменты энергетического метаболизма. Пептиды, идентифицированные в составе ГПЧ, (рис. 1) воздействуют на ряд ключевых молекулярно-физиологических процессов, при НАЖБП (активность каскадов NF- $\kappa$ B, MAPKAPK2, GSK3 $\beta$  и Wnt, каспазы-3, 2 [20]. Многие из пептидов, ингибируют специфические таргетные белки протеома человека. Экспериментальный и теоретический анализ некоторых элементов Лаеннека методом иммуноферментного анализа ELISA [3] выявил, что препарат содержит пептидные фрагменты ростовых факторов: инсулиноподобный фактор роста -1 (ИФР-1), белковый

**Рисунок 1.**

Пептиды препарата Лаеннек (Громова О. А., Торшин И. Ю., Згода В. Ф., Томилова И. К. Молекулярные механизмы действия препарата Лаеннек против формирования метаболического синдрома и ожирения//Терапия. – 2017. – 5(15) – с. 73–83)



**Figure 1.**

Peptides of Laennec preparation (Gromova O. A., Torshin I. Yu., Goda V. F., Tomilova I. K. Molecular mechanisms of action of Laennec preparation against formation of metabolic syndrome and obesity). – 2017. – 5(15) – pp. 73–83)

**Рисунок 2.**

Динамика показателей системного воспаления на фоне проводимой терапии; \*p<0,05

**Примечания:**

- \* Р-критерий достоверности между группами «контрольная группа» и «до лечения»
- \*\* P1-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения Лаеннек»
- \*\*\* P2-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения эссенциале форт Н»

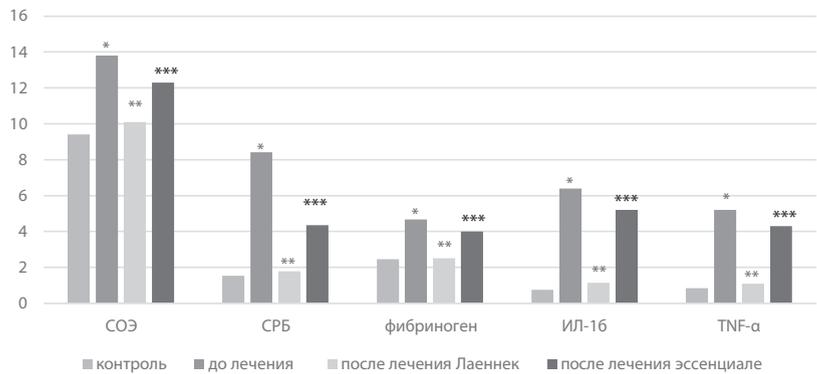
**Figure 2.**

Dynamics of indicators of systemic inflammation on the background of therapy; \*p<0,05

**Notes:**

- \* P-criterion of reliability between groups “control group” and “before treatment”
- \*\* P1-reliability criterion between the groups “before treatment” and “after treatment Laennec”
- \*\*\* P2-criterion of validity between groups “before treatment” and “after treatment Essentiale Forte N”

Динамика показателей системного воспаления на фоне проводимой терапии  
Dynamics of indicators of systemic inflammation on the background of therapy



**Рисунок 3.**

Гликемическая профили в динамике на фоне проводимое терапии; \*p<0,05

**Примечания:**

- \* Р-критерий достоверности между группами «контрольная группа» и «до лечения»
- \*\* P1-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения Лаеннек»
- \*\*\* P2-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения эссенциале форт Н»

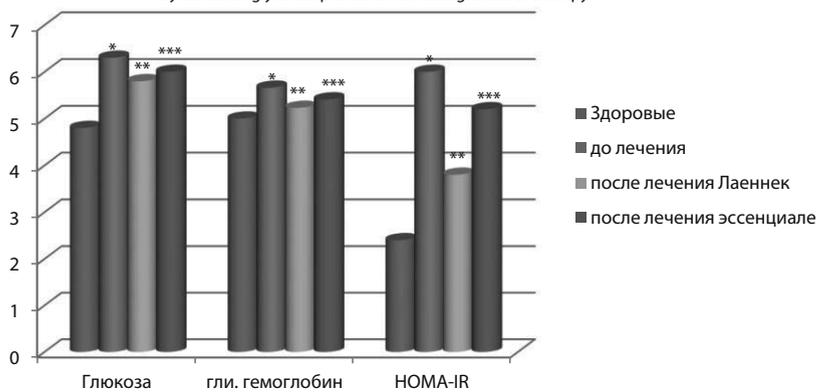
**Figure 3.**

Glycemic profile in dynamics on the background of therapy; \*p<0,05

**Notes:**

- \* P-criterion of reliability between groups “control group” and “before treatment”
- \*\* P1-reliability criterion between the groups “before treatment” and “after treatment Laennec”
- \*\*\* P2-criterion of validity between groups “before treatment” and “after treatment Essentiale Forte N”

Динамика гликемического профиля на фоне терапии  
Dynamics of glycemic profile on the background of therapy



гормон лептин, трансформирующий фактор роста – β1, фактор роста гепатоцитов (ФРГ) и др.[8].

Нами проведена оценка эффективности препарата ГПЧ Лаеннек в лечении больных НАЖБП. Для решения поставленной задачи обследовано 43 больных НАСГ (основная группа (ОГ) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 42,5±0,72 года) из которых у 10 – верифицирован фиброз I, у 19 – фиброз II, у 9 – фиброз III степени и у 5-цирроз печени. Среди исследуемых были 23 женщины и 20 мужчин. Вес больных колебался от 63 до 93 кг (в среднем 76,7±1,52 кг). Лаеннек в лечении пациентов НАСГ

в качестве монотерапии использовали по 4,0 мл внутривенно капельно через день в течение 1 месяца. В дальнейшем, в течение 3-х месяцев проводилась поддерживающая терапия по 6,0 мл 1 раз в 10 дней [10].

В группу сравнения (ГС) были включены 35 пациента НАСГ по характеру течения заболевания аналогичных ОГ из которых у 14 – верифицирован фиброз I, у 13 – фиброз II, у 5 – фиброз III степени и у 3-цирроз печени, которым в качестве терапии, использовались эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Форте Н) по 2 капсулы – 3 раза в день

ПОКАЗАТЕЛИ	ИССЛЕДУЕМЫЕ			
	Контрольная группа n=20	Больные до лечения n=78	Больные после лечения Лаеннек n=43	Больные после лечения эссенциале форт Н n=35
ТДК общий.	3,49 ±0,056	2,82±0,022 p<0,01	3,03±0,0212 p<0,05 p<0,01	3,17±0,020 p>0,05 p<0,01
ТДК низкомолекуляр	3,74± 0,048	3,31± 0,033 p<0,01	3,38±0,025 p<0,01 p<0,01	3,52±0,024 p>0,05 p<0,01
ТДК белковый	3,56± 0,026	3,00±0,030 p<0,01	3,28±0,018 p<0,05 p<0,05	3,49±0,024 p>0,05 p< 0,01
КАТ ед. акт. /гхбел.	44,95±11,028	37,30± 2,869 p<0,01	41,04±1,985 p<0,05 p<0,01	44,48±1,940 p>0,05 p<0,01
СОД ед. акт. /гхбел.	44,02 ±5,368	28,59±0,974 p<0,05	35,40±0,580 p>0,05 p<0,05	42,15±0,711 p>0,05 p<0,05
МАД нмоль/мл.	0,65± 0,030	1,20±0,022 p< 0,01	0,95±0,024 p<0,05 p<0,01	0,70±0,018 p>0,05 p<0,01

во время еды в течение 4 месяцев. Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц. Все пациенты дали письменное согласие на участие исследовании. Диагноз заболевания верифицирован после сбора анамнеза, физикального осмотра, исключения маркеров ВГВ, ВГД, ВГС, аутоиммунных заболеваний.

## Результаты исследования

До начала лечения у 62 (79,0%) больных НАСГ выявлялась тяжесть в правом подреберье, вздутие живота – у 49 (62,8%), непереносимость жирной пищи – у 40 (51,2%), астенический синдром – у 45 (57,7%). Наличие избыточного веса наблюдалось у 72 (92,3%) исследуемых. Гепатомегалия определялась у 70 (89,7%), спленомегалия – у 59 (75,6%), геморрагический синдром – у 35 (44,8%) больных. После курса лечения препаратом Лаеннек тяжесть в правом подреберье, вздутие живота, проявления геморрагического синдрома купировались у всех исследуемых, непереносимость жирной пищи наблюдалась у 10 (12,8%), проявления астенического синдрома – у 5 (6,4%). На фоне лечения вес, исследуемых существенно не менялся. Гепатомегалия определялась у 23 (29,48%), спленомегалия – у 10 (12,82%) пациентов.

У исследуемых до лечения имели место снижение количества лейкоцитов ( $3,23 \pm 0,365 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,01$ ), эритроцитов ( $3,15 \pm 0,351 \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $p < 0,01$ ), тромбоцитов ( $173,06 \pm 14,051 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ). После завершения курса терапии ГПЧ Лаеннек наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов ( $6,85 \pm 0,388 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), эритроцитов ( $3,80 \pm 0,313 \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $p < 0,01$ ), тенденция к увеличению содержания тромбоцитов ( $257,06 \pm 12,411 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ).

В настоящее время установлена значимость СВ в развитии НАЖБП. При анализе показателей системного воспаления (рис 2) установлено, что у больных до начала лечения имели место повышение СОЭ ( $19,8 \pm 0,781$ , мм/час,  $p < 0,01$ ), уровня СРБ ( $9,41 \pm 0,321$  мг/л ( $p < 0,01$ ), фибриногена  $5,67 \pm 0,54$  г/л ( $p < 0,01$ ). Исходно регистрировался дисбаланс цитокинов в сторону их увеличения за счет провоспалительных интерлейкинов IL-1b ( $6,4 \pm 0,392$  нг/мл ( $p < 0,01$ )), TNF-a ( $5,2 \pm 0,197$  нг/мл ( $p < 0,01$ )). Терапия

До начала и в конце лечения оценивались показатели критерия эффективности и параметры безопасности препарата, включающие физикальный осмотр, клинические и биохимические анализы крови, показатели липидного спектра, ПОЛ, уровень цитокинов, УЗИ органов брюшной полости, фибромакс-тест.

больных НАСГ основной группы способствовала снижению уровня СОЭ ( $10,1 \pm 0,502$  мм/час,  $p < 0,01$ ), СРБ ( $1,79 \pm 0,316$  мг/л ( $p < 0,01$ )), фибриногена ( $2,51 \pm 0,691$  г/л ( $p < 0,01$ )), IL-1b ( $1,15 \pm 0,583$  нг/мл ( $p < 0,01$ )) и TNF-a ( $1,09 \pm 0,684$  нг/мл ( $p < 0,01$ )), что свидетельствует о том, что Лаеннек в виде монотерапии, обладает противовоспалительным эффектом в то время, когда у лиц группы сравнения достоверных различий маркеры воспаления нами не установлено.

В развитии и прогрессировании НАЖБП существенная роль отводится показателям углеводного обмена (уровни глюкозы сыворотки крови, гликированного гемоглобина и индексу НОМА-IR) (рис. 3). Исходно, до лечения уровень глюкозы ( $6,3 \pm 0,237$  ммоль/л ( $p < 0,01$ )) гликированного гемоглобина ( $5,66 \pm 0,261\%$  ( $p < 0,01$ )) были увеличены, наблюдалось увеличение индекса НОМА-IR ( $6,0 \pm 0,800$  ( $p < 0,01$ )). После окончания лечения препаратом Лаеннек наблюдалось достоверное их снижение, в то время у пациентов ГС на фоне приема эссенциальных фосфолипидов показатели гликемического профиля и уровень индекса НОМА-IR существенно не отличались от исходного состояния ( $p > 0,05$ ).

У больных НАСГ до начала лечения в сыворотке крови наблюдались изменения характерные для проявления окислительного стресса, характеризующихся снижением активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы (АОС), нарушениями в окислительно-восстановительном гомеостазе тиол-дисульфидной системе (табл. 1). О чем свидетельствовали низкие величины общего ( $p < 0,01$ ), низкомолекулярного ( $p < 0,01$ ), белкового ( $p < 0,01$ ), тиол-дисульфидного коэффициента (ТДК). Анализ состояния ферментного звена АОС сыворотки крови свидетельствовал угнетение

Таблица 1

Динамика показателей активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы у больных НАСГ на фоне применения Лаеннека

### Примечания:

- \* P-критерий достоверности между группами «контрольная группа» и «до лечения»
- \*\* P1-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения Лаеннек»
- \*\*\* P2-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения эссенциале форт Н»

Table 1.

Dynamics of indicators of activity of the enzyme and substrate link of the antioxidant system in patients with Nash on the background of Laennec

### Notes:

- \* P-criterion of reliability between groups “control group” and “before treatment”
- \*\* P1-reliability criterion between the groups “before treatment” and “after treatment Laennec”
- \*\*\* P2-criterion of validity between groups “before treatment” and “after treatment Essentiale Forte N”

**Рисунок 4.**

Динамика липидного спектра на фоне терапии; \* $p < 0,05$

**Примечания:**

- \* P-критерий достоверности между группами «контрольная группа» и «до лечения»
- \*\* P1-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения Лаеннек»
- \*\*\* P2-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения эссенциале форт Н»

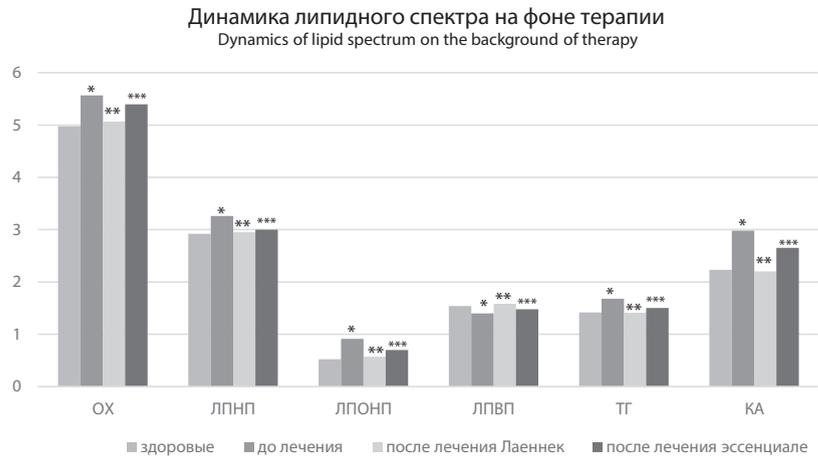
**Figure 4.**

Dynamics of lipid spectrum on the background of therapy;

\* $p < 0,05$

**Notes:**

- \* P-criterion of reliability between groups “control group” and “before treatment”
- \*\* P1-reliability criterion between the groups “before treatment” and “after treatment Laennec”
- \*\*\* P2-criterion of validity between groups “before treatment” and “after treatment Essentiale Forte N”



**Рисунок 5.**

Динамика биохимических показателей сыворотки крови на фоне терапии

**Примечания:**

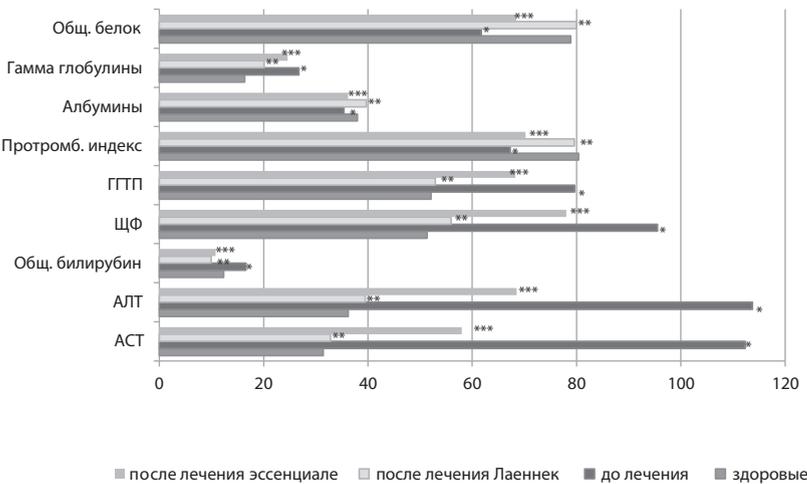
- \*  $p < 0,05$  P-критерий достоверности между группами «контрольная группа» и «до лечения»
- \*\* P1-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения Лаеннек»
- \*\*\* P2-критерий достоверности между группами «до лечения» и «после лечения эссенциале форт Н»

**Figure 5.**

Dynamics of biochemical parameters of blood serum on the background of therapy

**Notes:**

- \* P-criterion of reliability between groups “control group” and “before treatment”
- \*\* P1-reliability criterion between the groups “before treatment” and “after treatment Laennec”
- \*\*\* P2-criterion of validity between groups “before treatment” and “after treatment Essentiale Forte N”



активности супероксиддисмутазы (СОД) ( $p < 0,01$ ), каталазы (КАТ) ( $p < 0,01$ ). Выявленные нарушения протекали на фоне увеличения уровня малонового диальдегида (МДА) ( $p < 0,01$ ). Лечение препаратом Лаеннек способствовало прогрессивному снижению мощности ферментативного звена АОС, сдвигу окислительно-восстановительного потенциала в тиол-дисульфидной системе в сторону окисления, повышению пероксидации белков, снижение ПОЛ, о чем свидетельствует повышение общего ( $p < 0,01$ ), низкомолекулярного ( $p < 0,01$ ), белкового ( $p < 0,01$ ) ТДК, СОД ( $p < 0,05$ ), КАТ ( $p < 0,01$ ), снижение МАД ( $p < 0,01$ ). Следовательно, одним из лечебных механизмов патогенетического действия Лаеннек у больных НАСГ является стимуляция ферментов тиол-дисульфидной системы, супероксиддисмутазы, каталазы и уменьшение продукции малонового диальдегида. Таким образом, в условиях окислительного стресса наблюдался усиленный выброс цитокинов, обладающих провоспалительным действием. Существенной динамики указанных показателей у пациентов НАСГ группы сравнения нами не выявлена.

Изменения в липидном спектре является одним из патогенетических механизмов развития НАЖБП (рис. 4). У исследуемых лиц исходно до лечения проявлялись нарушения в липидограмме

в виде повышения концентрации общего холестерина ( $p < 0,05$ ), триглицеридов ( $p < 0,05$ ), холестерина ЛПОНП ( $p < 0,05$ ), холестерина ЛПНП ( $p < 0,05$ ), снижения концентрации холестерина ЛПВП ( $p < 0,05$ ). При фенотипировании дислипидемии достоверно чаще определялись 11b и 1v типы в сочетании со снижением холестерина ЛПВП. Терапия больных с использованием Лаеннек способствовала нормализации показателей липидного спектра крови за счет уменьшения концентрации общего холестерина ( $p < 0,05$ ), триглицеридов ( $p < 0,01$ ), холестерина ЛПОНП ( $p < 0,01$ ), холестерина ЛПНП ( $p < 0,05$ ), увеличения концентрации холестерина ЛПВП ( $p < 0,01$ ) на фоне снижения индекса атерогенности ( $p < 0,01$ ).

Важным критерием оценки функционального состояния печени у исследуемых лиц являются биохимические показатели сыворотки крови (рис. 5). У больных до начала терапии наблюдались проявления цитолитического синдрома (АсАТ,  $p < 0,01$  и АлАТ,  $p < 0,01$ ). Повышение уровня сывороточного билирубина изначально определялось у 25 (32,05%) больных. Повышение общего билирубина произошло за счет его непрямой фракции – ( $13,00 \pm 0,402$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Активность ферментов холестаза – ЩФ и ГГТП была повышена и соответствовала –  $94,51 \pm 6,324$  Е/л, ( $p < 0,05$ ) и  $84,52 \pm 4,689$  Е/л, ( $p < 0,05$ ),

отмечалось снижение протромбинового индекса ( $p < 0,05$ ). Содержание общего белка соответствовало  $71,23 \pm 0,650$  г/л, ( $p < 0,01$ ), уровень альбумина был снижен ( $p < 0,01$ ), содержание гамма-глобулина – было повышено ( $p < 0,01$ ). После завершения терапии ГПЧ через 4 месяца активность АсАТ ( $p < 0,01$ ) и АлАТ ( $p < 0,01$ ) существенно уменьшилась и не отличалась от показателей здоровых лиц. Концентрация прямого билирубина снизилась до  $2,54 \pm 0,057$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), непрямого – до  $7,33 \pm 0,356$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), активность ЩФ и ГГТП существенно уменьшилась ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось увеличение количества общего белка ( $p < 0,05$ ), альбуминов ( $p < 0,05$ ), протромбинового индекса ( $p < 0,05$ ), нормализация гамма-глобулинов ( $p < 0,05$ ). Установлена зависимость между показателями системного воспаления активностью процесса и степенью инсулинорезистентности.

По данным фибромакс-теста на фоне терапии ГПЧ происходила положительная динамика степени регрессии фиброза печени. У 10 исследуемых проявления фиброза не определялись, у 12 – фиброз I, у 15 – фиброз II, у 3 – фиброз III и у 3 – фиброз IV степени. Изменение цитокинов плазмы крови сопровождалось снижением активности воспаления, некроза гепатоцитов, выраженности фиброзированный. У пациентов группы сравнения из 35 больных 0 степень фиброза выявлена у 2 исследуемых, I – у 13, II – у 12, III, у – 5 и IV степень у – 3 больных. Таким образом, установлено, что у 22 (55%) больных ОГ наблюдалась динамика регрессии фиброза, у 15 (37,5%) – динамика не определялась

и у 3 (7,5%) исследуемых выявлено прогрессирование фиброза, в то время как у лиц ГС на фоне лечения эссенциальными фосфолипидами за 4 месяца лечения из 35 исследуемых лиц у 9 (25,7%) отмечено уменьшения проявлений фиброза, у 10 (45,7%) динамика не установлена и у 16 (28,6%) отмечалось дальнейшее его прогрессирование.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости до начала терапии у всех пациентов наблюдалось увеличение размеров печени за счет жировой и воспалительной инфильтрации. Увеличенная селезенка определялась у 19 (24,35%) лиц. Терапия больных с использованием Лаеннека способствовала уменьшению размеров печени у 8 (18,65%). Наблюдалось снижение выраженности жировой и воспалительной инфильтрации, что дало возможность выявить неоднородность печеночной паренхимы. Существенной динамики портального и селезеночного кровотока при доплерографии не выявлено. Выявлена зависимость между показателями системного воспаления, активностью процесса и степенью инсулинорезистентности.

Переносимость Лаеннека у больных НАСГ была хорошей, нежелательных явлений при его использовании зарегистрировано не было. В конце лечения всем пациентам было предложено оценить результаты лечения по трем оценкам: «хорошо», «удовлетворительно» и «плохо». Негативных ответов на эффективность препарата нами получено не было. Из 43 пациента 36 оценили результаты лечения как «отличные» и «хорошие», 7 – как «удовлетворительные».

## Обсуждение полученных результатов

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в развитии и прогрессировании НАЖБП важное место занимают процессы системного воспаления, на что указывает повышение маркеров (СОЭ, СРБ, фибриноген, IL-1b и TNF-a), наличия инсулинорезистентности – (повышение индекса НОМА-IR), снижение активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы (АОС), нарушениями в окислительно-восстановительном гомеостазе тиол-дисульфидной системе, а также изменениями в липидном спектре крови. Системное вялотекущее воспаление блокирует влияние инсулина на метаболические процессы, вызывает гиперинсулинемию. На фоне генетической предрасположенности метаболические нарушения СВ являются факторами, инициирующими развитие НАЖБП, и ее прогрессирование до НАСГ, фиброза, цирроза печени.

В ряде экспериментальных исследований установлено, что одним из препаратов, способствующих уменьшению активности системного воспалительного процесса является Лаеннек. У больных НАЖБП Лаеннек оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, уменьшает проявления ИР, фиброза и способствует нормализации функции печени, показателей липидного обмена [8]. Препарат содержит ряд пептидов «легкой» фракции (до 1200 Да), обладающих противовоспалительным действием основными из которых

являются LAGSGPAG, соответствующий аминокислотным остаткам 1005–1011, проявляющего противовоспалительный эффект за счет снижения активности фактора транскрипции NF-kB. Известно, что избыточная активация NF-kB – неотъемлемая часть патофизиологии хронического воспаления и ожирения, старения и ожирения [37]. Подобным механизмом обладают пептиды VGPLGPLGPAG (ингибирующий тирозинкиназы CSK и TNK2 [40, 49] и спиралеобразный пептид DLGLPGAPGAP (ингибирует сигнальный белок MAPKAPK2. Особого внимания заслуживает пептид QLLGLLG, соответствующий аминокислотным остаткам 904–909 фактора транскрипции NF-kB, являющегося потенциальным ингибитором GSK3 $\beta$ , поскольку в позиции 903 его аминокислотной последовательности, т.е. непосредственно перед данным пептидом, расположен сайт фосфорилирования (фосфосерин-903) киназы гликогенсинтетазы 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) [68, 34].

По данным ряда авторов, [57] ингибиторы GSK3 $\beta$  проявляют противовоспалительные, действие. При инактивации GSK3 $\beta$  происходит ингибирование сигнального белка SMAD3, снижение экспрессии фактора транскрипции NF-kB, фермента биосинтеза провоспалительных простагландинов циклооксигеназы-2 [67] и др. Следовательно, пептид гидролизата плаценты человека QLLGLLG, может проявлять, противовоспалительный эффекты за

счет ингибирования GSK3 $\beta$  [26]. Выделенный в составе препарата пептид ITGNGRRTT (до 3000 Да), отличается высокой степенью сходства с пептидом IKGNGRT Rwd домена белка RNF25 (Ring Finger Protein 25, аминокислоты 31–37 в pdb 2DAY: A). Указанный белок взаимодействуя с фактором транскрипции NF- $\kappa$ B, регулирует процессы воспаления, а также связывает убиквитин лигазы, необходимый для контролируемой деградации внутриклеточных белков на протеасоме [44]. Поскольку, транскрипционная регуляция СВ выполняет ведущую роль в формировании НАЖБП, важное место в понимании молекулярных механизмов процесса отводится оценке роли ЯТФ, в частности NF- $\kappa$ B, отвечающего на большую часть внешних и внутренних стимулов, активирующих или подавляющих транскрипцию генов, участвующих в воспалительной реакции. По нашим данным блокада NF- $\kappa$ B пептидами ГПЧ может способствовать снижению СОЭ, СРБ, фибриногена, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , что свидетельствует о наличии противовоспалительного эффекта Лаеннека в виде монотерапии у больных НАЖБП.

Дипептид JBP485 биологически активный пептид нейромедина N, пептидные фрагменты (пептид SRLI) инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1) и др. обладают цитопротекторным, противовоспалительным действием. [4]. В эксперименте показано, что дипептид JBP485 принципиально важен для нормального функционирования клеток, их деления и миграции. JBP485 ускоряет заживление повреждений эпителия, не вызывая при этом избыточного воспаления и неоваскуляризации. Его гепатопротективный эффект осуществляется посредством активации сигнального каскада Wnt, путем стимулирования дифференциации адипозегенерации печени [41], что повышает экспрессию белков-транспортеров органических анионов (OAT1, OAT3), необходимых для транспорта внутрь клеток короткоцепочечных органических кислот (глутаровой, кетоглутаровой и др.), участвующих в цикле Кребса и синтезе АТФ [65].

Известно, что печень является основным источником циркулирующего в крови ИФР-1 [64],

## Заключение

Таким образом, транскрипционная регуляция системного воспаления является ведущим механизмом формирования НАЖБП. Для его подтверждения необходима оценка роли ЯТФ: NF- $\kappa$ B, глюкокортикоидного рецептора (ГР) и семейства PPAR. Белок-активатор AP-1 и NF- $\kappa$ B – наиболее важные провоспалительные ЯТФ, отвечают на большую часть внешних и внутренних стимулов, провоцирующих воспаление, и активируют или подавляют транскрипцию множества генов, участвующих в воспалительной реакции. СВ, развивающееся в следствие нарушений здорового образа жизни, характера питания, действия персистирующих стрессоров, бактериальной инфекции и проявлений дисбиоза, других провоцирующих факторов, способствует развитию инсулинорезистентности, блокируя влияние инсулина на

уровень которого существенно снижен при хронических заболеваниях печени. У больных НАЖБП под воздействием ИФР-1 наблюдается нормализация содержания профиброгенных молекул трансформирующего фактора роста  $\beta$ , тромбоцитарного фактора роста, факторов роста соединительной ткани и эндотелия сосудов; отмечено повышение экспрессии антифиброгенного и цитопротекторного фактора роста гепатоцитов [58].

Использование препарата Лаеннек в состав которого входит ИФР-1 способствовало нормализации функционального состояния печени по динамике уровня альбумина, общего билирубина, активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ (рис. 5). Повышение экспрессии гена ИФР-1 в активированных звездчатых клетках печени способствует снижению выраженности фиброза. По данным фибромакс-теста у исследуемых ОГ на фоне терапии ГПЧ наблюдалась положительная динамика степени регрессии фиброза печени [8]. Помимо гепатопротекции, ИФР-1 приводит к уменьшению проявлений инсулинорезистентности [31]. Нами выявлена нормализация индекса НОМА-IR у больных НАЖБП на фоне лечения препаратом Лаеннек [63] (рис. 3).

Пептидный фрагмент DANKEVAHRFK в составе ГПЧ является N-концевым пептидом альбумина, имеет конформацию  $\alpha$ -спирали. Его фрагменты, такие как DANK (т.е. Asp-Ala-His-Lys), проявляют выраженные антиоксидантные свойства, способствует снижению интенсивности оксидативных процессов [28], что подтверждено динамикой показателей активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы у больных НАСГ на фоне терапии Лаеннеком (табл. 1). Снижению инсулинорезистентности может способствовать присутствие пептида RQKRCASLLE, соответствующего фрагменту 183–192 малого G-белка Rac2 –молекулы внутриклеточной сигнализации, взаимодействующей со многими другими сигнальными белками в рамках многочисленных сигнальных каскадов. Малый G-белок Rac2 участвует более чем в 20 сигнальных каскадах. В частности, белки типа Rac участвуют в передаче сигнала от рецептора инсулина.

метаболические процессы. Метаболические и клинические последствия СВ на фоне генетической предрасположенности являются факторами, иницирующими развитие НАЖБП, и способствующие ее прогрессированию до НАСГ, фиброза, цирроза и гепатокарциномы.

Разносторонние клинические эффекты гидролизата плаценты являются следствием сложнейшего молекулярного состава. Пептиды, идентифицированные в составе ГПЧ, воздействуют на ряд ключевых молекулярно – физиологических процессов, при НАЖБП (активность каскадов NF- $\kappa$ B, MAPKAPK2, GSK3 $\beta$  и Wnt, каспазы-3 и др.). Многие из пептидов, ингибируют специфические целевые белки протеома человека.

У больных НАЖБП Лаеннек оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, умень-

шает проявления ИР, способствует нормализации функции печени, показателей липидного обмена и таким образом нормализует дистрофические, воспалительно – некротические, фибротические процессы в печени. Его эффективность подтверждается положительной ультразвуковой динамикой струк-

туры печени, а также данными фибромакс-теста. В целом, использования препарата Лаеннек приводит к быстрому устранению симптомов заболевания и может быть использовано в качестве таргетной терапии в лечении и для предотвращения дальнейшего прогрессирования процесса при НАЖБП.

## Литература | References

1. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Сытник К. А., Куринная Е. Г.* Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерол. – 2013 г. – Т. 5(73). – стр. 112–117.  
*Babak O. Ya., Kolesnikova E. V., Sytnik K. A., Kurinnaya E. G.* Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of developing the disease? Suchasna Gastroenterol. – 2013-vol. 5 (73). – pp. 112–117.
2. *Гриневич В. Б., Сас Е. И., Кравчук Ю. А., Ефимов О. И., Орос А. И.* Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени// РМЖ. – 2011 г. – № 5 – стр. 298.  
*Grinevich V. B. SAS, E. I., Kravchuk S. A., Efimov O. I., Oros, A. I.* New approaches to the treatment of chronic systemic inflammation, and insulin resistance syndrome-STI in patients with nonalcoholic fatty liver disease// RMJ. – 2011-No. 5-p. 298.
3. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Гилельс А. В., Диброва Е. А., Гришина Т. Р., Волков А. Ю., Лиманова О. А., Томилова И. К., Демидов В. И.* Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования// Врач. – 2014. – Т. 4. – стр. 67–72.  
*Gromova O. A. Torshin I. Yu., Gilels A. V., Dibrova E. A., Grishina T. R., Volkov A. Yu., limanova O. A., Tomilova I. K., Demidov V. I.* Human placenta Preparations: fundamental and clinical studies. – 2014. – Т. 4. – pp. 67–72.
4. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. М., Кустова Е. В.* Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата Лаеннек в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени// Медицинский жур журнал «Дело жизни». – 2015 г. – Т. 1(1). – стр. 44–51.  
*Gromova O. A. Torshin I. Yu., Minushkin O. N., Dibrova E. A., Karimova I. M., Kustova E. V.* On the effectiveness and molecular mechanisms of action of Laennec in the treatment of pathological liver conditions associated with iron deposition in the liver/ / Medical journal "Business of life". – 2015-Vol. 1(1). – pp. 44–51.
5. *Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему// Лечащий врач. – 2010 г. – Т. 5. – стр. 57–60.  
*Drapkina O. M. Smirin V. I., Ivashkin V. T.* Nonalcoholic fatty liver disease-a modern view of the problem. – 2010-Vol. 5. – pp. 57–60.
6. *Драпкина О. М., Деева Т. А., Попова И. Р.* Неалкогольная жировая болезнь печени как облигатный признак ожирения// Российские Медицинские Вести. – 2012 г. – Т. 17(4). – стр. 4–10.  
*Drapkina O. M. Deeva T. A., Popova I. R.* Nonalcoholic fatty liver disease as an obligate sign of obesity/ / Russian Medical News. – 2012-vol. 17 (4). – pp. 4–10.
7. *Кайдашев И. П.* NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза// Международный эндокринологический журнал.. – 2011 г. – № 3. – стр. 35–45.  
*Kaidashev I. P.* NF-κB-signaling as a basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis// international journal of endocrinology. – 2011-No. 3. – pp. 35–45.
8. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Джадхав С. Н.* Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 12 (148). – С. 98–109.  
*Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Jadhav S. N.* The contemporary understanding of liver fibrosis and approaches to treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Eksp Klin Gastroenterol. 2017;(12):98–109.
9. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-версия)// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017 г. – Т. 138(2). – стр. 22–37.  
*Lazebnik L. B. Radchenko V. G., Golovanova E. V., Zvenigorodskaya L. A. and others.* Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2-version) / / Experimental and clinical gastroenterology. – 2017-Vol. 138(2). – pp. 22–37.
10. *Максимов В. А., Минушкин О. Н. и др.* Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016 г. – Т. 136(12). – стр. 75–77.  
*Maksimov V. A., Minushkin O. N. et al.* Recommendations for the use of human placenta hydrolysate in liver diseases / / Experimental and clinical gastroenterology. – 2016-Vol. 136(12). – pp. 75–77.
11. *Маколкин В. И.* Метаболический синдром// М.: Медицинское информационное агентство. – 2010 г. – стр. 144.  
*Makolkina V. I.* Metabolic syndrome/ / M.: Medical information Agency. – 2010-p. 144.
12. *Маянский Д. Н., Урсов И. Г.* Лекции по клинической патологии: руководство для врачей // Новосибирск. – 197 г. – стр. 249.  
*Mayansky D. N., Ursov I. G.* Lectures on clinical pathology: a guide for doctors / / Novosibirsk. – 197 – page 249.
13. *Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. Я., и др.* «Лаеннек» – новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии// Кремлевская медицина. – 2007 г. – Т. 2. – стр. 65–67.  
*Minushkin O. N., Dibrova E. A., Karimova I. Ya., et al.* "Laennec" – a new hepatoprotective drug for the treatment

- of steatohepatitis of various etiologies" // *Kremlin medicine*. – 2007. – Vol. 2. – pp. 65–67.
14. *Просоленко К. О.* Гепато- та нефропротекторні аспекти використання омега-3-поліненасичених жирних кислот у пацієнтів з метаболічним синдромом// *Сучасна гастроентерол.* – 2013 г. – № . 5. – стр. 119–125.  
*Prosolenko K. O.* Hepatoprotective and nephroprotective aspects of the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with metabolic syndrome. *Suchasna Gastroenterol.* – 2013-no. 5. – pp. 119–125.
  15. *Расин А. М. Кайдашев И. П., Расин М. С.* Peroxisomom пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы)// *Укр. тер. журн.* – 2006 г. – Т. 2. – стр. 100–108.  
*Racine A. M. kaidashev I. P., Racine M. S.* Peroxisome proliferator-activating receptors and their role in systemic inflammation, atherogenesis, arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (literature review)// *Ukr. rubbed. journal.* – 2006-Vol. 2. – pp. 100–108.
  16. *Расин М. С. Кайдашев И. П.* Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии. Новый взгляд на старые проблемы// *Укр. мед. журн.* – 2014 г. – Т. 1(99). – стр. 17–21.  
*Rasin M. S. kaidashev I. P.* The Role of nuclear transcription factors in the synthropy of modern internal pathology. A new look at old problems// *Ukr. honey. journal.* – 2014-Vol. 1 (99). – pp. 17–21.
  17. *Радченко В. Г. и соавт.* Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии // *Фарматека.* – 2017. – № 6. – С. 12–19/  
*Radchenko V. G. et al.* Algorithm of treatment of nonalcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in its development // *Pharmateca.* – 2017. – No. 6. – Pp. 12–19.
  18. *Свистунов А. А. Осадчук М. А., Киреева Н. В., Осадчук М. М.* Оптимизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией// *Тер. Архив.* – 2018 г. – № 2. – стр. 94–99.  
*Svistunov A. A. Osadchuk M. A., Kireeva N. V., Osadchuk M. M.* Optimization of therapy of liver diseases not associated with viral infection // *Ter. Archive.* – 2018. – No. 2. – pp. 94–99.
  19. *Ткаченко Л. И. Малеев В. В.* Роль системного воспаления в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С// *Терапевтический архив.* – 2018 г. – № 11. – стр. 24–31.  
*Tkachenko L. I. Maleev V. V.* The Role of systemic inflammation in the pathogenesis of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C// *Therapeutic archive.* – 2018-No. 11. – pp. 24–31.
  20. *Торшин И. Ю., Згода В. Г., Громова О. А., Баранов И. И., Демидов В. И., Назаренко О. А., Сотникова Н. Ю., Каримова И. М.* Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики// *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2016 г. – № 4. – стр. 31–42.  
*Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Gromova O. A., Baranov I. I., Demidov V. I., Nazarenko O. A., Sotnikova N. Yu., Karimova I. M.* Analysis of La-enneck light peptide fraction by methods of modern proteomics // *Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* – 2016-No. 4. – pp. 31–42.
  21. *Фадеев Г. Д. Соломенцева Т. А., Довганюк И. Э., Сытник К. А.* Ранние признаки атеросклероза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени// *Сучасна гастроентерол.* – 2014 г. – № 4. – стр. 32–36.  
*Fadeenko G. D. Solomentseva T. A., Dovganyuk I. E., Sytnik K. A.* Early signs of atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Suchasna Gastroenterol.* – 2014-No. 4. – pp. 32–36.
  22. *Чазова И. Е. Мычка В. Б.* Метаболический синдром Метаболический синдром – 2004 г. – стр. 168.  
*Chazova I. E. Mychka V. B.* Metabolic syndrome Metabolic syndrome-2004-p. 168.
  23. *Черешнев В. А. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н.* Системное воспаление – миф или реальность?// *Вестник российской академии наук.* – 2004 г. – Т. 74(3). – стр. 219–227.  
*Chereshnev V. A. Gusev E. Yu., Yurchenko L. N.* Systemic inflammation-myth or reality?// *Bulletin of the Russian Academy of Sciences.* – 2004-Vol. 74(3). – pp. 219–227.
  24. *Agrawal N. K. Kant S.* Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options// *World J Diabetes.* – 2014. – vol. 5 (5) – P. 697–710.
  25. *Al-Salman J. Arjomand H., Kemp D. G., Mittal M.* Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report// *Ann Intern Med.* – 2000. – vol. 132. – P. 121–124.
  26. *Argo C. K. Al-Osaimi A. M., Shah N. L. et al.* Insulin resistance and deconditioning: further evidence of «metabolic obesity» in nonobese NASH// *Hepatology.* – 2010. – vol. 52 (1). – P. A630.
  27. *Asamitsu K. Tetsuka T., Kanazawa S., Okamoto T.* RING finger protein AO7 supports NF-kappaB-mediated transcription by interacting with the transactivation domain of the p65 subunit// *J Biol Chem.* – 2003. – vol. 278(29). – P. 26879–87.
  28. *Bar-Or D. Rael L. T., Lau E. P., Rao N. K., Thomas G. W., Winkler J. V., Yukl R. L., Kingston R. G., Curtis C. G.* An analog of the human albumin N-terminus (Asp-Ala-His-Lys) prevents formation of copper-induced reactive oxygen species // *Biochem. Biophys. Res. C.* – 2001. – vol. 284(3). – P. 856–62.
  29. *Birkenfeld A. L. Shulman G. I.* Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes// *Hepatology.* – 2014. – vol. 59. – P. 713–723.
  30. *Calori G, Lattuada G, Ragona F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, Bosi E, Ruotolo G, Piemonti L, Perseghin G.* Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up// *Hepatology.* – 2011. – vol. 54. – P. 145–152.
  31. *Clemmons D. R.* The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity// *J. Clin. Invest.* – 2004. – vol. 113(1). – P. 25–27.
  32. *Coletta D. K. Balas B., Chavez A. O. et al.* Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo// *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*. – 2008. – vol. 294(5). – P. E910– E917.
  33. *Dasu M. R. et al.* Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective// *Clin. Sci.* – 2012. – Vol. 122. – P. 203–214.
  34. *Demarchi F. Bertoli C., Sandy P., Schneider C.* Glycogen synthase kinase-3 beta regulates NF-kappa B1/p105 stability// *J. Biol. Chem.*. – 2003. – vol. 278(41). – стр. 39583–90.
  35. *Dongiovanni P. Anstee Q. M., Valenti L.* Genetic predisposition in NAFLD and NASH: Impact on severity of liver disease and response to treatment// *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – vol. 19(29). – P. 5219–5238.
  36. *Elwing J. E. Lustman P. J., Wang H. L., Clouse R. E.* Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis// *Psychosom. Med.* – 2006. – vol. 68(9). – P. 563–569..

37. *Frasca D, Diaz A.* Romero function in old mice// *Mech. Ageing Dev.* – 2017. – vol. 162. – P. 91–99.
38. *Glass C. K., Saijo K.* Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells// *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – vol. 10(5). – P. 365–376.
39. *Guo S.* Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms// *J. Endocrinol.* – 2014. – vol. 220(2). – P. T1–T23.
40. *Guo Z., Dai B., Jiang T., Xu K., Xie Y., Kim O., Nesheiwat I., Kong X., Melamed J., Handratta V. D., Njar V. C., Brodie A. M., Yu L. R., Veenstra T. D., Chen H., Qiu Y.* Regulation of androgen receptor activity by tyrosine phosphorylation// *Cancer Cell.* – 2006. – vol. 10(4). – P. 309–319.
41. *Huang J., Guo X., Li W., Zhang H.* Activation of Wnt/beta-catenin signalling via GSK3 inhibitors direct differentiation of human adipose stem cells into functional hepatocytes// *Sci. Rep.* – 2017. – vol. 7. – P. 40716.
42. *Jadhav S.N., Radchenko V.G., Seliverstov P. V., Sitkin S.I.* Risk factors for developing diastolic dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Archiv Euromedica.* 2019;9(1):104–105.
43. *Jadhav S.N., Radchenko V.G., Seliverstov P. V., Sitkin S.I.* Importance of insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and diastolic dysfunction of the heart // *Preventive and clinical medicine.* – 2019. – No. 2 (71). – P. 52–59.
44. *Jope R. S., Yuskaitis C. J., Beurel E.* Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics// *Neurochem. Res.* – 2007. – vol. 32(4–5). – P. 577–95.
45. *Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA.* Adipose tissue: a regulator of inflammation// *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – vol. 19(4). – P. 547–66.
46. *Kadmiel M., Cidlowski J. A.* Glucocorticoid receptors signaling in health and disease // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2013. – vol. 34(9). – P. 518–530.
47. *Kaplowitz N., Than T. A., Shinohara M. et al.* Endoplasmic reticulum stress and liver injury// *Semin. Liver Dis.* – 2007. – vol. 27. – P. 367–377.
48. *Lumeng C. N. and Saltiel A. R.* Inflammatory links between obesity and metabolic disease// *The Journal of Clinical Investigation.* – 2011. – vol. 121(6). – P. 2111–2117.
49. *Mahajan N. P., Liu Y., Majumder S., Warren M. R., Parker C. E., Mohler J. L., Earp H. S., Whang Y. E.* Activated Cdc42-associated kinase Ack1 promotes prostate cancer progression via androgen receptor tyrosine phosphorylation// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – vol. 104(20). – P. 8438–43.
50. *Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome// *Hepatology.* – 2003. – vol. 37. – P. 917–923.
51. *Martins A. R., Nachbar R. T., Gorjao R., Vinolo M. A., Festuccia W. T., Lambertucci R. H. et al.* Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function// *Lipids in Health and Disease.* – 2012. – vol. 11(30).
52. *Mottillo S., Filion K. B., Genest J., et al.* Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – vol. 56(14). – P. 1113–1132.
53. *Odegaard JI, Chawla A.* Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis// *Science.* – 2013. – vol. 339(6116). – P. 172–7.
54. *Puri P., Wiest M. M., Cheung O. et al.* The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis// *Hepatology.* – 2009. – vol. 50(6). – P. 1827–1838.
55. *Rohleder N.* Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress // *Psychosom. Med.* – 2014. – vol. 76(3). – P. 181–189.
56. *Selye H.* The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation// *J. Allergy.* – 1946. – vol. 17(6). – P. 358–398.
57. *Singh S. P., Tao S., Fields T. A., Webb S., Harris R. C., Rao R.* Glycogen synthase kinase-3 inhibition attenuates fibroblast activation and development of fibrosis following renal ischemia-reperfusion in mice// *Dis. Model Mech.* – 2015. – vol. 8(8). – P. 931–40.
58. *Sobrevals L., Rodriguez C., Romero-Trejejo J. L., Gondi G., Monreal I., Paneda A., Juanarena N., Arcelus S., Razquin N., Guembe L., Gonzalez-Aseguinolaza G., Prieto J., Fortes P.* Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats // *Hepatology.* – 2010. – vol. 51(3). – P. 912–21.
59. *Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF* A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health// *The Scientific World Journal.* – 2014. – vol. 2014. – P. 780616.
60. *Tilg H., Moschen A. R.* Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis// *Hepatology.* – 2010. – vol. 52(5). – P. 1836–1846.
61. *Trayhurn I. P., Wood I. S.* Signaling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity// *Biochemical Society Transactions.* – 2005. – vol. 33(5). – P. 1078.
62. *Wahli W., Michalik L.* PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2012. – vol. 23(7). – P. 351–363..
63. *Wang C. Y., Li X. D., Hao Z. H., Xu D.* Insulin-like growth factor-1 improves diabetic cardiomyopathy through antioxidative and anti-inflammatory processes along with modulation of Akt/GSK-3beta signaling in rats// *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2016. – vol. 20(6). – P. 613–9.
64. *Wu A., Grant D. B., Hambley J., Levi A. J.* Reduced serum somatomedin activity in patients with chronic liver disease// *Clin. Sci. Mol. Med.* – 1974. – vol. 47(4). – P. 359–66.
65. *Wu J, Wang C, Liu Q, Yang T, Zhang Q, Peng J, Gao Y, Sun H, Kaku T, Liu K.* Protective effect of JBP485 on concanavalin A-induced hepatocyte toxicity in primary cultured rat hepatocytes// *Eur J Pharmacol.* – 2008. – vol. 589(1–3). – P. 299–305.
66. *Ye X., Yu Z., Li H. et al.* Distribution of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people [Журнал] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2007. – vol. 49. – P. 1798–1805.
67. *Zheng J., Liu Z., Li W., Tang J., Zhang D., Tang X.* Lithium posttreatment confers neuroprotection through glycogen synthase kinase-3beta inhibition in intracerebral hemorrhage rats// *J. Neurosurg.* – 2016. – P. 1–9.
68. *Zhou H., Di Palma S., Preisinger C., Peng M., Polat A. N., Heck A. J., Mohammed S.* Toward a comprehensive characterization of a human cancer cell phosphoproteome// *J. Proteome. Res.* – 2013. – vol. 12(1). – P. 260–271.