

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-168-174>

Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений в условиях метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЖБП)

Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Сыровенко М. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия)

Для цитирования: Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Сыровенко М. И. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений в условиях метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЖБП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 168–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-168-174

✉ Для переписки:

Сыровенко Мария

Ильинична

mariapli@yandex.ru

Ливзан Мария Анатольевна, врач-гастроэнтеролог, член-корреспондент РАН, главный внештатный терапевт по СФО, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор

Кролевец Татьяна Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Сыровенко Мария Ильинична, врач-гастроэнтеролог, аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

* **Иллюстрация 1 —**
на цветной
вклейке
в журнал
(стр. XII).

Резюме

Цель настоящего обзора — обобщить современные знания о роли адипокинов в развитии и прогрессировании МАЖБП.

Обсуждение: представлены критерии диагностики метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЖБП) в сравнении с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Обсуждены патогенетические аспекты метаболических нарушений при МАЖБП. Рассмотрена потенциальная роль различных адипокинов, таких как лептин, резистин, вифастин, грелин, адипонектин и другие. Приведены данные собственных исследований и зарубежных.

Заключение: учитывая пандемический рост МАЖБП и его связь с кардиоваскулярным риском и ожирением, вопрос о том, как правильно курировать пациентов, чтобы уменьшить риски, является своевременным и весьма актуальным. Адипокины вносят существенный вклад в патогенез МАЖБП. Среди всех самыми перспективными и хорошо изученными являются лептин и адипонектин. Именно поэтому стратегии, направленные на восстановление баланса лептина и адипонектина, могут оказывать влияние на течение МАЖБП.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, адипокины, лептин, адипонектин, лептинорезистентность

EDN: ZXVNRK





Role of adipokines in the formation of metabolic disorders in conditions of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD)

M. A. Livzan, T. S. Krolevets, M. I. Syrovenko

Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Livzan M. A., Krolevets T. S., Syrovenko M. I. Role of adipokines in the formation of metabolic disorders in conditions of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 168–174. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-168-174

✉ **Corresponding author:**

Maria I. Syrovenko
mariapli@yandex.ru

Tatyana S. Krolevets, gastroenterologist, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–7452–7230, Scopus Author iD: 56848263100, Researcher iD: AAP-7073–2021

Maria A. Livzan, gastroenterologist, chief freelance therapist in the Siberian Federal District, MD, professor, head of the department of faculty therapy and gastroenterology, rector; ORCID: 0000–0002–6581–7017, Researcher iD: AAA-1409–2019

Maria I. Syrovenko, gastroenterologist, postgraduate student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0001–6300–367X

* **Illustrations 1 to the article are on the colored inset of the Journal (p. XII).**

Summary

The aim of this review is to summarise the current knowledge on the role of adipokines on the development and progression of MAFLD.

Discussion: diagnostic criteria for metabolic-associated liver disease (MAFLD) versus non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are presented. The pathogenetic aspects of metabolic disorders in MAFLD are discussed. The potential role of various adipokines such as leptin, resistin, vasfastin, ghrelin, adiponectin and others is considered. Data from our own studies and foreign studies are presented.

Conclusion: given the pandemic growth of MAFLD and its association with cardiovascular risk and obesity, the question of how to properly curate patients with comorbid to reduce risks is timely and highly relevant. Adipokines contribute significantly to the pathogenesis of MAFLD. Among all, leptin and adiponectin are the most promising and well studied. That is why strategies aimed at restoring leptin and adiponectin balance may have an impact on the course of MAFLD.

Key words: metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, adipokines, leptin, adiponectin, leptin resistance

Введение

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП, англ. Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease) — сформулированное в 2021 году новое понимание жировой болезни печени, представляющая собой своеобразную квинтэссенцию первичных форм стеатоза печени. Учитывая, что почти 90% пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) имеют хотя бы один из признаков метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия и высокий уровень глюкозы натощак), а около 33% соответствуют критериям диагностики метаболического синдрома [1], то новая формулировка позволяет сосредоточиться на базовом «метаболическом» факторе развития и прогрессирования заболевания. Критериями постановки диагноза МАЗБП является наличие доказанного стеатоза

печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие СД 2-го типа, а при нормальной массе тела 2 или более признаков метаболических нарушений [2].

Мета-анализ распространенности МАЗБП, в котором приняли участие 3 320 108 человек, показал, что глобальная распространенность этой патологии печени составила 38,77%, при этом 5,37% у пациентов с нормальной массой тела и 29,78% у лиц с ожирением [3]. Среди детей общая распространенность МАЗБП составляет 33,78% и 44,94% у детей с ожирением [4].

МАЗБП, в отличие от НАЖБП, не исключает других этиологий стеатоза печени. Liu J и соавторы считают, что более высокая распространенность этой патологии [4] связана с наличием дополнительных повреждений печени. Так, даже умеренное потребление алкоголя связано с увеличением

распространенности прогрессирующего фиброза у пациентов с МАЖБП [5]. Исследование 86 пациентов с МАЖБП, подтвержденной биопсией печени, умеренно употребляющих алкоголь, показало, что употребление алкоголя было связано с прогрессирующим фиброзом, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [6].

В июне 2023 года было опубликовано Дельфийское консенсусное заявление экспертов в области гепатологии, в котором говорилось о новой номенклатуре жировой болезни печени. Новая номенклатура включает термин «стеатотическая болезнь печени» (SLD, англ. Steatotic liver disease), который будет объединять «метаболически-ассоциированную стеатотическую болезнь печени» (MASLD, англ. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) и «MetALD» термин, описывающий людей с MASLD, употребляющих более 140 г алкоголя в неделю для женщин и 210 г в неделю для мужчин. Стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией

(MASH, англ. Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) заменит термин «неалкогольный стеатогепатит». Основная причина предложенных изменений — стигматизация терминов «жировая» и «неалкогольный». Согласно новой номенклатуре, у пациентов с MASLD должен присутствовать кардиометаболический фактор риска, например, сахарный диабет 2 типа. Состояние пациентов без метаболических изменений, причина развития изменений печени у которых неизвестна, будет классифицироваться как «криптогенный» (SLD, англ. Steatotic liver disease) [7].

Поэтому на сегодняшний день очевидно участие метаболических нарушений в патогенезе стеатоза и стеатогепатита, объясняющее нам развития печеночных и внепеченочных, чаще кардиоваскулярных, осложнений, и прогрессировании заболевания.

Цель данного обзора литературы — актуализировать данные об адипокинах и их потенциальном влиянии на развитие и прогрессирование МАЖБП.

Основной раздел

Патогенетические аспекты развития метаболических нарушений при МАЖБП

Развитие и прогрессирование МАЖБП обусловлено множественными факторами по типу «множественных параллельных ударов», когда многочисленные генетические и экологические детерминанты оказывают влияние на развитие заболевания. Одним из таких факторов является ожирение, распространенность которого растет параллельно с МАЖБП [8]. Исследования показали, что МАЖБП была выявлена у 85–95% людей с тяжелым ожирением. Кроме того, у 82% пациентов с НАСГ было обнаружено ожирение [9]. В настоящее время ожирение является всемирной эпидемией, приводящей к увеличению распространенности коморбидных заболеваний таких как нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (СД2), МАЖБП, НАСГ, гипертония, ССЗ, аутоиммунные заболевания и некоторые виды рака. Более того, общая распространенность ожирения во всем мире значительно возросла за последние четыре десятилетия, с менее чем 3% и 6% в 1975 году до 11% и 15% в 2016 году среди мужчин и женщин, соответственно [10].

За последние годы исследователями было получено много данных о роли жировой ткани в развитии болезни печени. Изначально являющаяся депо энергии, жировая ткань в настоящее время признана активным эндокринным органом, дисфункция которого влияет как на возникновение стеатоза печени, так и на НАСГ и развитие фиброза [11]. Адипокины — цитокиноподобные гормоны, секретруемые жировой тканью, стали краеугольным камнем в регуляции энергетического метаболизма, воспаления и фиброза [12], что делает их потенциальными терапевтическими мишенями для лечения МАЖБП. Более того, данные вещества повышают вазомоторный тонус эндотелия путем активации

почечной ренин-ангиотензиновой системы, что повышает риск формирования артериальной гипертензии у пациентов с ожирением [13].

МАЖБП также ассоциируется как с периферической, так и с печеночной резистентностью к инсулину [14], индуцируя дислипидемию и высвобождая провоспалительные, вазоактивные и тромбогенные факторы, которые связаны с развитием и прогрессированием не только артериальной гипертензии, но и ишемической болезни сердца [15]. Резистентность к инсулину обычно связана с повышенным липолизом жировой ткани и высвобождением свободных жирных кислот, низким уровнем холестерина ЛПВП, сниженной активностью липопротеинлипазы и хроническим системным воспалением, что наблюдается у пациентов ожирением, диабетом и МАЖБП [16]. Инсулинорезистентность увеличивает гипергликемию, которая запускает окислительный стресс и вызывает воспалительную реакцию, приводящую к повреждению клеток [17]. Более того, гипергликемия может влиять на атеросклероз коронарных артерий через стимулирование адгезии моноцитов / макрофагов к эндотелию, усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальной дисфункции [18]. Распространенность инсулинорезистентности высока при МАЖБП и даже выше у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами со стеатозом [16]. Следовательно, вышеперечисленные изменения уровня адипокинов при заболеваниях печени повышают риск ССЗ и других сердечных осложнений, усугубляя печеночную и системную резистентность к инсулину, способствуя дислипидемии и высвобождению ряда проатерогенных, прокоагулянтных и провоспалительных медиаторов [19].

Потенциальная роль адипокинов в развитии и прогрессировании МАЖБП

Ожирение характеризуется увеличением массы жировой ткани, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией,

которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию [20]. Кроме того, важную роль играет

распределение жировой ткани, а не ее количество. Избыток висцеральной жировой ткани ассоциирован с более частым развитием МАЖБП даже при более низком индексе массы тела. Данные эффекты связаны со способностью жировой ткани к активному синтезу провоспалительных цитокинов и адипокинов, к которым можно отнести адипонектин, лептин, резистин, апелин, висфатин,

ретинолсвязывающий протеин А, фактор некроза опухоли α , С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и др. Было показано, что адипокины оказывают воздействие на все патогенетические звенья МАЖБП (рисунок 1) [21]. В свою очередь адипокины способствуют развитию воспалительного процесса не только в печени, но и в сердце и сосудах.

Лептин и адипонектин

Лептин — наиболее изученный представитель семейства адипокинов, кодируемый геном LEP, играет ключевую роль в регуляции аппетита и массы тела. Он модулирует ряд физиологических процессов, таких как метаболизм липидов и глюкозы, а также врожденный и адаптивный иммунитет [22]. Большинство современных знаний о действии лептина получены в экспериментальных моделях на мышах. Тем не менее, как бы не было парадоксально, высокий уровень лептина в плазме крови, ассоциировался со стеатогепатитом и фиброзом печени, а, следовательно, с прогрессированием жировой болезни печени [23, 24]. Другие исследователи приходят к схожим результатам, утверждая, что уровень лептина у пациентов с НАЖБП значительно повышен [25].

Благодаря специфическим рецепторам, циркулирующий лептин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать действие на головной мозг [26]. Рецепторы к лептину активно экспрессируются в гипоталамической области, что согласуется с важной ролью данного гормона в регуляции массы тела. Снижение чувствительности этих рецепторов, лептинорезистентность, характеризуется снижением чувства сытости, чрезмерным потреблением питательных веществ и увеличением общей массы тела, что приводит к ожирению. Именно поэтому лептин рассматривается как один из возможных терапевтических молекул лечения ожирения [27].

Исследования, проведенные на кафедре факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО в ОмГМУ показали, что гиперлептинемия и лептинорезистентность ассоциированы с более тяжелым течением НАЖБП и развитием фиброза [28]. Лептин потенцирует β -окисление жирных кислот и обладает профиброгенным действием, что реализуется через увеличение образования трансформирующего фактора роста β и проколлагена I типа, увеличение пролиферации эндотелиоцитов и продукции ими активных форм кислорода. Кроме того, лептин уменьшает

уровень липопротеинов высокой плотности, т.е. способствует развитию дислипидемии [29]. Это особенно важно в аспекте коморбидности МАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наши исследования также продемонстрировали, что для пациентов с НАЖБП характерно высокая распространенность ССЗ, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий, экстрасистол. Формирование прогрессирующих стадий фиброза печени ассоциировано с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, низким уровнем адипонектина и высоким кардиоваскулярным риском (КВР). ТМАО (триметиламин-N-оксида), метаболит триметиламина, который определяется в крови пациентов, соблюдающих диету, богатую животными жирами — потенциальный маркер высокого КВР у пациентов с НАЖБП. Терапия статинами у пациентов с НАЖБП ассоциирована с преодолением гиперлептинемии и лептинорезистентности [30].

Напротив, адипонектин, гормон, секретируемый адипоцитами, обратно коррелирует с ожирением и играет существенную роль в регуляции чувствительности тканей к инсулину и уровня липидов [31] и препятствует развитию стеатоза и фиброза печени. Адипонектин потенцирует эффекты инсулина, замедляет скорость окисления липопротеидов низкой плотности, пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, блокирует трансформацию макрофагов в пенистые клетки. Также было описано, что адипонектин снижает продукцию воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , через модуляцию сигнала толл-подобного рецептора 4 (TLR4). Также этот адипокин обладает антифибротическим действием, предотвращая профиброгенную сигнализацию лептина [32]. Согласно собственным исследованиям, фиброз печени у пациентов с НАЖБП ассоциирован с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и низким уровнем адипонектина [33].

Грелин

Грелин является эндогенным лигандом для рецептора 1a (GHSR1a), секретирующего гормон роста. Он стимулирует чувство голода, участвует в регуляции массы тела, уровня глюкозы, моторики кишечника и даже печеночного метаболизма липидов [34]. При употреблении в пищу большого количества жиров, содержащих триглицериды и жирные кислоты, повышается ацетилирование грелина. Именно к ацетилированному грелину есть большое количество рецепторов (GHS-R1a) в жировой ткани, такие рецепторы

выявлены в эндотелиоцитах, гладкомышечных волокнах сосудов, в печени. Описано кардиопротективное и вазодилатирующее действие грелина. Он уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции у лиц с метаболическим синдромом, стимулируя выработку оксида азота и активируя NO-синтазу [35]. Недавно было показано, что грелин блокирует прогрессирование НАСГ у мышей, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров, через снижение поляризации клеток Купфера [36].

Резистин

Резистин является основополагающим представителем резистиноподобных молекул (RELMs) — семейства небольших секретируемых цистеинсодержащих пептидов, обладающих гормоноподобной и провоспалительной активностью. В основном он секретируется жировой тканью, а его действие также опосредовано рецептором TLR4. В исследовании было показано, что резистин регулирует уровень глюкозы крови, липидного спектра и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов и дифференцировку моноцитов в макрофаги [37]. Резистин активирует NF- κ B и тем самым стимулирует продукцию макрофагами ФНО- α и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-12) [38]. В исследованиях на животных

было показано, что у мышей с нарушенной толерантностью к глюкозе, инсулинорезистентность снижалась после введения антирезистинового антигена [39]. Аналогичным образом уровень инсулинорезистентности снижался при введении антирезистинового антигена у мышей, питавшихся высокожировой диетой [40]. Повышенный уровень резистина изменял морфологию митохондрий, стимулировал накопление липидов и повышал уровень провоспалительных медиаторов у мышей, питавшихся диетой с высоким содержанием жиров [41]. У пациентов с НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечено достоверное снижение адипонектина при одновременном повышении уровней лептина и резистина [42, 43].

Ретинол-связывающий белок 4 (РСБ-4)

Ретинол-связывающий белок 4 — это транспортный белок, переносящий ретинол, более известный как витамин А, экспрессия которого наиболее высока в печени, где и отмечается депо данного витамина. компонент, участвующий в зрительном цикле. Было установлено, повышенный уровень РСБ-4 в крови и жировой ткани коррелирует с уровнем инсулинорезистентности и дислипидемией. Предположительные механизмы включают нарушение инсулиновой сигнализации, снижение регуляции транслокации GLUT-4, индукцию воспалительных и липолитических путей в жировой ткани, а также индукцию фосфоенол-пируват-карбокси-киназы в печени, что приводит к увеличению продукции глюкозы [44]. Для выяснения активности РСБ-4

относительно влияния на МАЖБП были использованы различные мышинные модели, но результаты довольно противоречивы. Liu et al. описали множественную печеночную экспрессию РСБ-4 у мышей, которых кормили продуктами с высоким содержанием жиров [45]. Однако Saeed et al. утверждают обратное, говоря о снижении уровня печеночного РСБ-4 как у мышей на высокожировой диете, так и у мышей с ожирением, в то время как уровень РСБ-4 в сыворотке крови был повышен в обеих группах [46]. Еще одно исследование на сверхэкспрессирующих человеческий РСБ-4 мышцах, показало увеличение стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления в гепатоцитах, которые усугублялись, когда животные получали высокожировую диету [47].

Висфатин

Еще один адипокин, который заслуживает внимания в контексте изучения МАЖБП — висфатин. Данный адипокин продуцируется адипоцитами различной локализации, в том числе периваскулярной жировой тканью и эпикардиальным жиром, где он реализует свои паракринные эффекты. Висфатин

описан как маркер эндотелиальной дисфункции, воспалительного процесса и является независимым фактором риска атерогенных заболеваний. Он способствует повышению уровней ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1b, а также способствует развитию фиброза миокарда [48].

Заключение

В заключение следует отметить, что МАЖБП тесно связана с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и диабет. Тяжелое ожирение связано с изменениями гемодинамики, приводящими к изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Учитывая отсутствие в настоящее время специфического лечения МАЖБП, врачами-исследователями по всему миру активно изучаются

различные терапевтические мишени. Учитывая этот факт потенциально-интересными и актуальными представляются различные адипокины. Среди всех этих молекул самыми перспективными и хорошо изученными являются лептин и адипонектин. Именно поэтому стратегии, направленные на восстановление баланса лептина и адипонектина, могут оказывать влияние на течение МАЖБП.

Литература | References

1. Godoy-Matos A. F., Silva Júnior W. S., Valerio C. M. NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12: 60–65. doi: 10.1186/s13098-020-00570-y.
2. Vinnitskaya E. V., Sandler Yu. G., Bordin D. S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease.

Effective pharmacotherapy. 2020. 16(24): 54–63. (in Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63.

Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Бордин Д. С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(24):54–63. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63.

3. Kai En Chan and others. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10739 607 Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(9): 2691–2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321.
 4. Liu J., Mu C., Li K., Luo H., Liu Y., Li Z. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Public Health*. 2021; 6(66):1604371. doi: 10.3389/ijph.2021.1604371.
 5. Yamamura S., Eslam M., Kawaguchi T. et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020; 40: 3018–3030. doi: 10.1111/liv.14675.
 6. Blomdahl J., Nasr P., Ekstedt M. et al. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2021; 115: 154439. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154439.
 7. Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratziu V., Francque S. M. et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023 Jun 24: S0168–8278(23)00418-X. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
 8. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 15: 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
 9. Mathews S. E., Kumar R. B., Shukla A. P. Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2018, 25: 315–320. doi: 10.1097/MED.0000000000000432.
 10. Eslam M., George J. Refining the role of epicardial adipose tissue in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Int*. 2019; 13: 662–664. doi: 10.1007/s12072-019-09990-z.
 11. Polyzos S. A., Perakakis N., Mantzoros C. S. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism*. 2019; 96: 66–82. doi: 10.1016/j.metabol.2019.05.001
 12. Francisco V., Pino J., González-Gay M. Á., Lago F., Karpainen J., Tervonen O., Mobasheri A., Gualillo O. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2022; 18: 47–60. doi: 10.3390/biology11081237.
 13. Redinger R. N. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol. Hepatol*. 2007;3: 856–863.
 14. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E., Gambino R., Cassader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005; 48: 634–642. doi: 10.1002/hep.29465.
 15. Kasper P., Martin A., Lang S., Kutting F., Goeser T., Demir M., Steffen H. M. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review. *Clin. Res. Cardiol*. 2021; 110: 921–937. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16547.
 16. Armandi A., Rosso C., Caviglia G. P., Bugianesi E. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2021;11: 155. doi: 10.3390/metabo11030155.
 17. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuniga F. A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17: 122. doi: 10.3390/biomedicines10071617.
 18. Caussy C., Aubin A., Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr. Diab. Rep*. 2021;21:15. doi: 10.1007/s11892-021-01383-7.
 19. Byrne C. D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(2): 28–43. doi: 10.1111/dom.14484.
 20. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. (in Russ.) (Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologovpo-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-1> Accessed: 19.09.2023).
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. (Электронный ресурс.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologovpo-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-1> (дата обращения: 19.09.2023).
21. Francisco V., Sanz M. J., Real J. T., Marques P., Capuzzo M., Ait Eldjoudi D., Gualillo O. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? *Biology (Basel)*. 2022;11(8):1237. doi: 10.3390/biology11081237.
 22. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., Ruiz-Fernández C., Mera A., Gonzalez-Gay M. A., Gómez R., Gualillo O. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. *Front. Physiol*. 2018, 9, 640. doi: 10.3390/biology11081237.
 23. Martínez-Uña M., López-Mancheño Y., Diéguez C., Fernández-Rojo M. A., Novelle M. G. Unraveling the role of leptin in liver function and its relationship with liver diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 9368. doi: 10.3390/ijms21249368.
 24. Jiménez-Cortegana C., García-Galey A., Tami M., Del Pino P., Carmona I., López S., Alba G., Sánchez-Margalet V. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines*. 2021; 9: 762.
 25. Wree A., Kahraman A., Gerken G., Canbay A. Obesity affects the liver — the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion*. 2011;83(1–2):124–133. doi: 10.1159/000318741.
 26. Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S., Mantzoros C. S. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):93–100. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008.
 27. Rostás I., Pótó L., Mátrai P., Hegyi P. et al. In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8). doi: 10.1371/journal.pone.0182801.
 28. Krolevets T. S., Livzan M. A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):43–51. (In Russ.)
- Кролевец Т. С., Ливзан М. А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(7):43–51.

29. Hyogo H., Roy S., Cohen D. E. Restoration of gallstone susceptibility by leptin in C57BL/6J ob/ob mice. *J Lipid Res.* 2003;44(6):1232–1240. doi: 10.1194/jlr.M300029-JLR200.
30. Syrovenko M. I., Krolevets T. S., Livzan M. A. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and vascular comorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023; 22(6): 52. (In Russ.)
Сыровенко, М. И. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени и сосудистой коморбидности / М. И. Сыровенко, Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(6): 52.
31. Nguyen T. M. D. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int. J. Prev. Med.* 2020; 11: 136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20.
32. Heydari M., Cornide-Petronio M. E., Jiménez-Castro M. B., Peralta C. Data on adiponectin from 2010 to 2020: Therapeutic target and prognostic factor for liver diseases? *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5242 doi: 10.3390/ijms21155242.
33. Krolevets T. S., Livzan M. A., Syrovenko M. I. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Evidence-based Gastroenterology.* 2023; 12(2): 46–54. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro20231202146.
Кролевец, Т. С. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера / Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан, М. И. Сыровенко. Доказательная гастроэнтерология. 2023; 12(2): 46–54. doi: 10.17116/dokgastro20231202146.
34. Quiñones M., Fernø J., Al-Massadi O. Ghrelin and liver disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020, 21, 45–56. doi: 10.1007/s11154-019-09528-6.
35. Gruzdeva O. V., Borodkina D. A., Belik E. V., Akbasheva O. E., Palicheva E. I., Barbarash O. L. Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System. *Kardiologiia.* 2019;59(3):60–67. (in Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.3.10220.
Груздева О. В., Бородинкина Д. А., Белик Е. В., Акбашева О. Е., Паличева Е. И., Барбараш О. Л. Грелин — физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система. Кардиология. 2019;59(3):60–67. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10220.
36. Yin Y., Wang Q., Qi M., Zhang C., Li Z., Zhang W. Ghrelin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by chronic low-grade inflammation via blockade of Kupffer cell M1 polarization. *J. Cell. Physiol.* 2021, 236, 5121–5133. doi: 10.1002/jcp.30218.
37. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech. Ageing Dev.* 2019, 178, 46–63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
38. Verbovoi A. F., Tsanova I. A., Verbovaya N. I., Galkin R. A. Resistin is a marker of cardiovascular diseases. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):5–9. doi: 10.14341/OMET201745-9.
Вербовой А. Ф., Цанова И. А., Вербовая Н. И., Галкин Р. А. Резистин — маркер сердечно-сосудистых заболеваний. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — № 4 — С. 5–9. doi: 10.14341/OMET201745-9.
39. Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S., Brown E. J., Banerjee R. R., Wright C. M., Patel H. R., Ahima R. S., Lazar, M. A. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001, 409, 307–312.
40. Muse E. D., Obici S., Bhanot S. et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 2004, 114, 232–239. doi: 10.1172/JCI21270.
41. Wen F., Shi Z., Liu X., Tan Y. et al. Acute Elevated Resistin Exacerbates Mitochondrial Damage and Aggravates Liver Steatosis through AMPK/PGC-1 α Signaling Pathway in Male NAFLD Mice. *Horm. Metab. Res.* 2021; 53: 132–144.
42. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevets T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;170(10): 57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 57–65. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
43. Gencer B. et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. *Atherosclerosis.* 2015; 245: 181–186. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.004.
44. Janke J., Engeli S., Boschmann M., Adams F., Böhnke J., Luft F. C., Sharma A. M., Jordan J. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes.* 2006 Oct;55(10):2805–10. doi: 10.2337/db06-0616.
45. Liu Y., Mu D., Chen H., Li D., Song J., Zhong Y., Xia M. Retinol-Binding Protein 4 Induces Hepatic Mitochondrial Dysfunction and Promotes Hepatic Steatosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016, 101, 4338–4348. doi: 10.1210/jc.2016-1320.
46. Saeed A., Bartuzi P., Heegsma J., Dekker D., Kloosterhuis N., de Bruin A., Jonker J. W., van de Sluis B., Faber K. N. Impaired Hepatic Vitamin A Metabolism in NAFLD Mice Leading to Vitamin A Accumulation in Hepatocytes. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 11, 309–325. doi: 10.3390/cnu12010228.
47. Lee S. A., Yuen J. J., Jiang H., Kahn B. B., Blaner W. S. Adipocyte-specific overexpression of retinol-binding protein 4 causes hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2016, 64, 1534–1546. doi: 10.3390/biology11081237.
48. Maevskaya M. V., Ivashkin V. T., Ivashkin K. V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardiometabolic complications. Features of pharmacotherapy. Place of ursodeoxycholic acid. *Therapeutic Archives.* 2019;91(2):109–117. (In Russ.) doi: 10.26442/004036.60.2019.02.000122.
Маевская М. В., Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсodeзоксиколовой кислоты. Терапевтический архив. 2019;91(2):109–117. doi: 10.26442/004036.60.2019.02.000122.

К статье

Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений в условиях метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЗБП) (стр. 168–174)

To article

Role of adipokines in the formation of metabolic disorders in conditions of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) (p. 168–174)

Рисунок 1.
Влияние различных адипокинов на течение МАЗБП [21].

Figure 1.
The effect of different adipokines on the course of MAFLD [21].

