

УДК. 616.36–003.8–008.9–06:085.27

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Звягинцева Т.Д., Глущенко С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков, Украина)

THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Zvyagintseva T.D., Glushchenko S.V.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

Для цитирования: Звягинцева Т.Д., Глущенко С.В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 37–43.

For citation: Zvyagintseva T.D., Glushchenko S.V. The role of mitochondrial dysfunction in the development of non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 37–43.

Звягинцева Т.Д. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Глущенко С.В. — к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Zvyagintseva T.D. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education.

Glushchenko S.V. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Gastroenterology of Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education.

**Глущенко
Светлана Владимировна**
Glushchenko Svetlana V.I.
stadias@mail.ru

Резюме

Цель исследования: усовершенствование диагностики неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и разработка оптимально эффективных методов коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы: 65 больных с верифицированным НАСГ. Возраст пациентов составлял от 23 до 67 лет. Среди них было 36 (55,4%) женщин и 29 (44,6%) мужчин. Контрольную группу составляли 20 здоровых лиц. Изучалась эффективность комплексной терапии с включением препарата L-карнитина, депротеинизованного гемодеривата крови телят и фолиевой кислоты.

Результаты: выявлено наличие карнитиновой недостаточности, гипергомоцистеинемии, повышения уровня провоспалительных цитокинов у всех пациентов с НАСГ. Через месяц лечения комплексной терапией уровень L-карнитина повысился с 14,5 (13,1;15,7) мкмоль/л до 31,1 (28,8;34,1) мкмоль/л ($p<0,001$), показатель гомотеистеина снизился до субнормальных цифр — 11,8 (11,0;12,8) мкмоль/л ($p<0,001$). При изучении показателей цитокинового профиля в группе после лечения выявлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов.

Заключение: использование комплексной терапии с включением препаратов L-карнитина, депротеинизованного гемодеривата крови телят в качестве антигипоксанта и фолиевой кислоты оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, способствует устранению карнитиновой недостаточности, гипергомоцистеинемии, снижению уровня провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, L-карнитин, гомотеистеин, гипергомоцистеинемия.

Summary

Objective: Improvement of the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and the development of optimally effective methods for correcting the revealed violations.

Materials and Methods: examined 65 patients with verified NASH. The age of the patients ranged from 23 to 67 years. Among them were 36 (55.4%) women and 29 (44.6%) men. The control group consisted of 20 healthy individuals. The effectiveness of complex therapy with the inclusion of the drug L-carnitine, deproteinized hemoderivat of calves and folic acid was studied.

Results: The presence of carnitine insufficiency, hyperhomocysteinemia, increase in the level of proinflammatory cytokines in all patients with NASH. After a month of treatment with complex therapy, the level of L-carnitine increased from 14.5 (13.1, 15.7) $\mu\text{mol/l}$ to 31.1 (28.8, 34.1) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$), homocysteine decreased to subnormal figures — 11.8 (11.0, 12.8) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$). When studying the cytokine profile in the group after treatment, a significant decrease in the level of proinflammatory cytokines was revealed.

Conclusion: The use of complex therapy with the inclusion of drugs L-carnitine, deproteinized hemoderivate blood of calves as an antihypoxant and folic acid has a positive effect on the clinical course of the disease, contributes to the elimination of L-carnitine deficiency, hyperhomocysteinemia, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, L-carnitine, homocysteine, hyperhomocysteinemia.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) остается актуальной проблемой современной клинической медицины благодаря ее широкому распространению и прогредиентному течению с развитием тяжелых осложнений. В развитых странах НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени (частота встречаемости от 17 до 33%), а неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) выявляется у 2–3% общей популяции [1].

В последние годы появляется все больше данных о том, что значительную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП играют повреждение и дисфункция митохондрий (МХ). Основными биохимическими процессами, имеющими отношение к энергетическому обмену и происходящими в МХ, являются: цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), β -окисление жирных кислот (ЖК), карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование. Любой из указанных процессов может нарушаться и быть причиной митохондриальной недостаточности. Показано, что нарушения структурно-функциональной организации митохондрий при НАЖБП включают ультраструктурные нарушения мембранного аппарата митохондрий, нарушение структуры митохондриальной ДНК, снижение активности комплекса дыхательной цепи и β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) [2].

Основной путь энергетического обмена связан с β -окислением ЖК в МХ, а вспомогательный путь представлен гликолизом с последующим окислением в МХ пирувата. L-карнитин играет важную роль в энергетическом обмене, так как участвует в транспорте ацильных остатков ЖК с помощью системы «карнитинового челнока». В его состав входят карнитинпальмитойлтрансфераза-1, расположенная на внешней мембране МХ, карнитинацетилтрансфераза, локализованная во внутренней мембране МХ, которая обменивает карнитин МХ и ацилкарнитины цитоплазмы,

и карнитинпальмитойлтрансфераза-2, находящаяся в матриксе МХ [3]. В матриксе МХ ацилкарнитин подвергается воздействию карнитинпальмитойлтрансферазы-2 и превращается в ацил-КоА. Когда поступление ацил-КоА превосходит его потребление в цикле β -окисления, ацил-КоА вновь превращается в ацилкарнитин, который удаляется из МХ в цитоплазму, а затем из клеток – в кровь. Этот процесс предупреждает накопление ацил-КоА в цитоплазме и тормозит развитие липотоксического эффекта.

Ограничение активности карнитинацетилтрансферазы возможно вследствие снижения внутримитохондриальной концентрации L-карнитина при повышенном удалении из клеток ацилкарнитин [4, 5] и соответственно при этом будет снижаться уровень свободного КоА [6, 7]. Таким образом, наряду с карнитинпальмитойлтрансферазой-1, карнитинацетилтрансферазой и карнитинпальмитойлтрансферазой-2, L-карнитин контролирует скорость окисления длинноцепочечных ЖК, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий [8].

Образование продуктов ПОЛ в жировых депо способствует торможению дыхательной функции митохондрий [9]. Под воздействием свободных радикалов непосредственно в митохондриях происходит образование ФНО- α , которому принадлежит важная роль в патогенезе НАЖБП. ФНО- α индуцирует набухание митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Митохондриальная дисфункция не только обуславливает нарушение β -окисления ЖК, но и приводит к увеличению продукции свободных радикалов, провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного и фибротического процессов в печени – основных признаков прогрессирования НАЖБП [10, 11].

L-карнитин подавляет дисфункцию МХ, возникающую при ишемии/реперфузии и связанной

с ней активацией мега-поры (надмолекулярной поры с транзитной проницаемостью), размер которой позволяет транспортироваться веществам с молекулярной массой 1500 Да. Переход мега-поры в открытое состояние, когда проапоптотические митохондриальные белки выходят в цитоплазму и активируют ферментативный каскад каспаз, приводит к исчезновению градиентов ионов через внутреннюю мембрану МХ, торможению или полной остановке синтеза АТФ и гибели клеток по одному из двух механизмов – апоптозу или некрозу.

В ряде экспериментальных исследований показано, что L-карнитин снижает набухание МХ и деполяризацию внутренней мембраны МХ, индуцированных длинноцепочечных ЖК и пальмитоил-КоА [12], блокирует активацию мега-поры, вызванную олеиновой кислотой, в результате усиления ее β -окисления [13], тормозит открывание мега-поры, благодаря снижению уровня радикалов кислорода, образующихся в МХ. Установлено, что L-карнитин подавляет апоптоз, зависимый от МХ, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [14]. Кроме того, благодаря усилению окисления ЖК, L-карнитин предупреждает образование церамида – одного из наиболее сильных индукторов апоптоза.

Таким образом, можно полагать, что эффекты L-карнитина на уровне МХ или целой клетки происходят вследствие ингибирования повреждения мембран МХ, что связано с улучшением энергетического обмена и блокадой утечки электронов в транспортной цепи МХ, уменьшением генерации радикалов кислорода.

Учитывая, что L-карнитин синтезируется в основном в печени и почках из лизина и метионина, при участии железа (Fe^{2+}), аскорбиновой кислоты и витаминов В3, В6, В12 и фолиевой кислоты ключевым механизмом в развитии карнитиновой недостаточности является нарушение синтеза и обмена метионина [15]. При дефиците или нарушении обмена хотя бы одного из этих веществ эндогенный синтез L-карнитина снижается [16].

Метаболически сопряженным с L-карнитином является гомоцистеин (ГЦ), поскольку так же как и L-карнитин зависит от обмена метионина, витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты.

Установлено, что негативное влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) осуществляется через нарушение процессов метилирования ДНК, протеинов, индукцию оксидативного стресса, нарушение выработки биологически-активных молекул и вазодилаторов, химическую модификацию (гомоцистеинирование) белков [17]. Одной из причин гипометилирования в условиях ГГЦ является накопление S-аденозилгомоцистеина, – мощного ингибитора метилтрансфераз [18]. Для поддержания активных метилтрансферазных реакций необходимо быстрая утилизация, в нормальных условиях это осуществляется при участии S-аденозилгомоцистеингидролазы. Реакция гидролиза S-аденозилгомоцистеина является обратимой, поэтому в условиях ГГЦ она ведет к увеличению концентрации S-аденозилгомоцистеина и развитию гипометилирования.

Показано, что нарушение метилирования вызывает различные нарушения в организме – снижение

синтеза нейромедиаторов, изменения мембранного спектра фосфолипидов, текучести мембран, нарушение структуры белков и нуклеиновых кислот, нарушение дифференцировки и репарации клеток. В некоторых работах было показано, что снижение активности метилирования может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, дисрегуляции обмена липидов в гепатоцитах, снижению чувствительности сосудов к действию вазорелаксантов [19].

ГЦ обладает прооксидантными свойствами и индуцирует оксидативный стресс путем образования активных форм кислорода, что приводит к нарушению структуры и функции мембран, белков, нуклеиновых кислот, активирует воспаление и гибель клеток. У больных высокие концентрации ГЦ стимулируют образование активных форм кислорода, вызывают оксидативную модификацию белков и липидов, что приводит к активации печеночных фибробластов. Показано влияние ГГЦ на усиление процессов ПОЛ и развитие окислительного стресса [20].

Токсическое действие ГГЦ реализуется также путем развития системного воспаления. Установлено, что ГЦ стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [21].

Помимо ферментов, важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины В6, В12 и фолиевая кислота. Витамин В6 является основным витамином обмена аминокислот, принимая участие в процессах трансаминирования, деаминации и декарбоксилирования. Снижение обеспечения организма витамином В12 приводит к повышению уровней общего холестерина. Дефицит фолиевой кислоты в гепатоцитах приводит к нарушению регуляции метаболизма гомоцистеина, повышение уровня которого сопровождается снижением концентрации S-аденозилметионина, что изменяет клеточный метаболизм липидов, вызывая активацию факторов транскрипции в печени и усиление биосинтеза холестерина [22].

В лечении НАЖБП остается много нерешенных вопросов. Похудение, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксических препаратов – главные принципы терапии. Эти меры имеют лечебную эффективность у относительно небольшой части больных.

В связи с наличием карнитиновой недостаточности, митохондриальной дисфункции, повышенной эктопией жирных кислот в печень, в терапию НАЖБП целесообразно, согласно мнению некоторых авторов, включать препараты, содержащие L-карнитин. Учитывая механизмы возникновения и патогенетические аспекты развития ГГЦ при НАЖБП, медикаментозная коррекция предусматривает назначение фармакологических препаратов с гипогомоцистеинемическим действием: витаминов В12, В6, фолиевой кислоты. Для устранения повреждения гепатоцитов, что происходит на фоне высвобождения радикалов кислорода, фиброгенных медиаторов, активации воспалительных клеток и тканевой гипоксии, которая сопровождается депозицией белков экстрацеллюлярного матрикса, обоснованным является применение в комплексной терапии НАЖБП антигипоксантов.

Цель исследования: усовершенствование диагностики НАСГ и разработка оптимально эффективных методов коррекции выявленных

нарушений на основании изучения уровней L-карнитина, ГЦ и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) у больных НАСГ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 65 больных, у которых был диагностирован НАСГ. Возраст пациентов составлял от 23 до 67 лет. Среди них было 36 (55,4%) женщин и 29 (44,6%) мужчин. Контрольную группу составляли 20 здоровых лиц.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (УЗИ) и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотропных ядов в анамнезе.

Всем больным была назначена комплексная терапия с включением препарата «Гепадиф» (457,2 мг карнитина в сутки), депротеинизованого гемодеривата крови телят (1000 мг в сутки 10 дней, затем

600 мг в сутки), фолиевая кислота (10 мг в сутки). Курс лечения составлял 1 месяц.

Об эффективности применяемой схемы судили на основании динамики клинических симптомов и биохимических показателей печеночных проб в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, липидного профиля), определение L-карнитина и ГЦ, ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Статистическую обработку результатов проведено с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали по методу вариационной статистики с помощью t-критерия Стьюдента и использован метод персентилей, для определения связей между показателями – корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты исследований и их обсуждение

При анализе клинических признаков, с точки зрения их частоты, наиболее характерным признаком для больных НАСГ был астеновегетативный синдром – 87,7% больных.

По данным УЗИ у большинства – 32 (49,2%) больных обнаружена тяжелая степень стеатоза печени, умеренный стеатоз – у 18 (27,7%) пациентов, 15 (23,1%) больных имели мягкий стеатоз печени. Увеличение печени от 1 до 3 см имело место у 50 (84,6%) больных. У подавляющего числа больных – 57 (87,7%), был обнаружен диффузный стеатоз печени, очаговый стеатоз – у 8 (12,3%) пациентов.

При анализе биохимических проб печени у пациентов были достоверно повышены показатели АЛТ ($p < 0,001$) и АСТ ($p < 0,001$). Дислипидемия имела место у всех больных. Общий холестерин, β -липопротеиды, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП были достоверно повышены у всех пациентов по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). ЛПВП были достоверно ($p < 0,001$) снижены у всех больных.

У больных НАСГ имело место повышение содержания ФНО- α и ИЛ-6 ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Содержания L-карнитина в сыворотке крови было снижено и составило 14,5 (13,1;15,7) мкмоль/л ($p < 0,001$). Поскольку процесс переноса жирных кислот происходит при участии карнитинзависимых трансфераз, то снижение уровня L-карнитина сыворотки крови может быть причастно к нарушению липидного обмена у больных НАСГ.

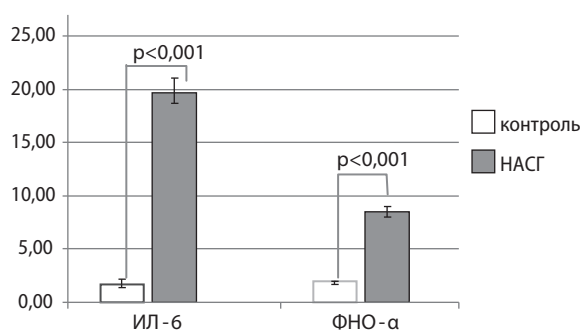
Установлены корреляционные связи между уровнем L-карнитина сыворотки крови и показателями липидного спектра крови. Выявлена обратная корреляционная зависимость между L-карнитином и ОХ ($r = -0,74$) ($p < 0,01$), L-карнитином и ТГ ($r = -0,73$) ($p < 0,01$), L-карнитином и ЛПНП ($r = -0,73$) ($p < 0,01$), L-карнитином и ЛПОНП ($r = -0,67$

($p < 0,01$). Прямая корреляционная связь установлена между L-карнитином и ЛПВП: $r = 0,74$ ($p < 0,01$).

Сниженный уровень L-карнитина свидетельствует о наличии карнитиновой недостаточности, приводящей к нарушению транспорта жирных кислот в МХ, увеличению накопления липидов в тканях, в частности в печени, развивающейся митохондриальной дисфункции. Имеющиеся корреляционные связи говорят о причастности L-карнитина к развитию липотоксического стресса, а как следствие активации ПОЛ и развитию системного воспаления в печени. Тогда как клеточное повреждение гепатоцитов усиливает карнитиновый дисбаланс и нарастание метаболических нарушений.

Изучение показателей ГЦ в сыворотке крови у больных НАСГ показало повышение его уровня до 31,25 (29,67;35,12) мкмоль/л ($p < 0,001$), что в 2,7 раза превышало показатели здоровых лиц. При изучении содержания ГЦ установлены возрастные различия уровня этой аминокислоты, так у всех пациентов содержание ГЦ возрастало по мере увеличения возраста. У больных в возрасте до 40 лет уровень ГЦ был достоверно ниже 29,85 (29,33; 31,65) мкмоль / л, ($p < 0,05$), чем в возрастной группе старше 40 лет – 31,99 (30,17; 36,40) мкмоль / л. При анализе полученных результатов была обнаружена сильная корреляционная зависимость между ГЦ и ФНО- α ($r = 0,76$, ($p < 0,01$)), уровнем ИЛ-6 и ГЦ ($r = 0,75$ ($p < 0,01$)).

Дополнительным подтверждением патогенетической связи между ГЦ и развитием системного воспаления является обнаруженная нами корреляционная зависимость уровня цитолитических ферментов печени от содержания ГЦ сыворотки крови: ГЦ и АЛТ – $r = 0,77$ ($p < 0,01$), АСТ и ГЦ ($r = 0,77$ ($p < 0,01$)). Кроме того, содержание провоспалительных цитокинов и маркеров клеточного

**Рисунок 1.**

Уровень ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови больных НАСГ в сравнении с контрольной группой (пг/мл).

Показатель	Уровень ГГЦ	НАСГ, n=65
ФНП-α, пг/мл	I степень	7,93(7,63;8,41)
	II степень	9,0(8,51;9,08)*
ИЛ-6, пг/мл	I степень	18,65(16,98;19,33)
	II степень	21,05(20,01;22,08)*
АЛТ, Ед/л	I степень	98,47±4,23
	II степень	111,48±7,32*
АСТ, Ед/л	I степень	86,89±4,76
	II степень	100,26±6,68*

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов (Ме (25%; 75%)) и цитологических ферментов печени (М ± m) у больных НАСГ в зависимости от степени ГГЦ

Примечание:

* – p<0,001 относительно I степени

Показатели	До лечения	После лечения
ФНО-α, пг/мл	8,50 (7,97;9,00)	1,87(1,69;1,99)*#
ИЛ-6, пг/мл	19,66(18,74;21,10)	1,95(1,82;2,14)*#
L-карнитин, мкмоль/л	14,5 (13,1;15,7)	31,1(28,8;34,1) *#
ГЦ, мкмоль/л	31,25(29,7;35,1)	11,8(11,0;12,8)*#

Таблица 2.

Показатели L-карнитина, ГЦ и провоспалительных цитокинов до и после терапии.

Примечание:

* – p<0,05 относительно группы контроля; # – p<0,001 достоверность различий до и после лечения.

повреждения печени достоверно ($p < 0,001$) рос со степенью ГГЦ (табл. 1).

Сильные корреляционные зависимости между ГЦ и провоспалительных цитокинов, а также маркерами клеточного повреждения доказывают участие ГЦ в развитии воспалительной реакции в клетках печени.

В динамике лечения у всех больных отмечалось уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация самочувствия. У пациентов на фоне терапии улучшение общего состояния отмечалось на 4–5 день от начала лечения.

На фоне проводимой терапии в биохимических показателях отмечена положительная динамика. Нормализация показателей синдрома цитолиза и липидного профиля свидетельствует о липолитическом действии препарата L-карнитина и его влиянии на апоптоз гепатоцитов. Это подтверждается данными литературы об участии L-карнитина в транспорте длинноцепочечных ЖК в митохондриальный матрикс, внутриклеточной регуляции метаболизма кофермента А и участии в обмене

фосфолипидов, что способствует поддержанию жизнеспособности клетки и оказывает защитное действие при апоптозе.

В процессе лечения повышение концентрация L-карнитина у больных повысилась до 31,1 (28,8;34,1) мкмоль/л ($p < 0,001$). При исследовании уровня ГЦ сыворотки крови в динамике лечения было отмечено его достоверное снижение, по сравнению с показателями до лечения, до 11,8 (11,0;12,8) мкмоль/л ($p < 0,001$).

При изучении показателей цитокинового профиля в группе после лечения установлено снижение показателя ФНО-α – 1,87(1,69;1,99) пг/мл ($p < 0,001$), ИЛ-6 – 1,95(1,82;2,14) пг/мл ($p < 0,001$) (Табл. 2). Имеющиеся результаты согласуются с данными литературы о способности L-карнитина уменьшать действие липотоксического стресса путем повышения β-окисления свободных жирных кислот. Так же, L-карнитин уменьшает уровни провоспалительных цитокинов и оказывает модулирующее действие на воспалительные реакции [11].

Выводы

У больных НАСГ выявлен карнитиновый дисбаланс, который проявляется снижением уровня L-карнитина сыворотки крови ($p < 0,001$), что свидетельствует о нарушении митохондриального

транспорта СЖК и развитие митохондриальной дисфункции.

Выявление роста уровня ГЦ сыворотки крови ($p < 0,001$), свидетельствует о ГГЦ, которая более

выражена у лиц старше 40 лет ($p < 0,05$). Сильные корреляционные зависимости между ГЦ и провоспалительными цитокинами, а также маркерами клеточного повреждения (АЛТ и АСТ) доказывают участие ГЦ в развитии воспалительной реакции в клетках печени.

Использование комплексной терапии с включением препаратов L-карнитина, депротеинизованного

гемодеривата крови телят в качестве антигипоксанта и фолиевой кислоты оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, способствует устранению карнитиновой недостаточности, ГЦ, снижению уровня провоспалительных цитокинов. Применение комплексного подхода к коррекции метаболических нарушений при НАСГ является более эффективным.

Литература

1. Kleiner D., Brunt E. Non-alcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 003–13.
2. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews* 2010; 11: 6: 430–45.
3. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 1: 207–58.
4. Noland R.C., Koves T.R., Seiler S.E. et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *J Biol Chem* 2009; 284: 34: 22840–52.
5. Sharma Sh., Black St. M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Disc Today Dis Mech* 2009; 6: 1–4: e31—e39.
6. Indiveri C., Iacobazzi V., Tonazzi A. et al. The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: Function, structure and physiopathology. *Mol Aspects Med* 2011; 32: 4–6: 223–33.
7. Lee K., Kerner J., Hoppel Ch. L. Mitochondrial carnitinepalmitoyl-transferase 1a (CPT1a) is part of an outer membrane fatty acid transfer complex. *J Biol Chem* 2011; 286: 29: 25655–62.
8. Li H., Ying H., Hu A. et al. Therapeutic Effect of Gypenosides on Nonalcoholic Steatohepatitis via Regulating Hepatic Lipogenesis and Fatty Acid Oxidation. *Biol Pharm Bull.* 2017; 40 (5): 650–57.
9. Tonazzi A., Giangregorio N., Console L. et al. Nitric oxide inhibits the mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier through reversible S-nitrosylation of cysteine 136. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1858 (7): 475–82.
10. Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E. M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 145–71.
11. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Curr Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Mol Med* 2009; 9: 3: 299–314.
12. Furuno T., Kanno T., Arita K. et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 8: 1037–46.
13. Oyanagi E., Yano H., Kato Y. et al. L-Carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 7: 778–86.
14. Pillich R.T., Scarsella G., Risuleo G. Reduction of apoptosis through the mitochondrial pathway by the administration of acetyl-L-carnitine to mouse fibroblasts in culture. *Exp Cell Res* 2005; 306: 1: 1–8.
15. Mel'nik A.V., Voloshchouk N.I., Pentyuk N. O. et al. Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats. *Neurophysiol* 2010; 2: 126–31.
16. Grattagliano I., Bari O., Bernardo T. C. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease—from origin to propagation. *Clin Biochem* 2012; 45: 610–18.
17. Ivanov I., Heydeck D., Hofheinz K. et al. Molecular enzymology of lipoxygenases. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010; 503: 2: 161–74.
18. Maron A.B., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 39–54.
19. Naik A., Belic A., Zander U. M., Rozman D. Molecular interactions between NAFLD and xenobiotic metabolism. *Frontiers in genetics* 2013; 4: 2: 75–88.
20. Newton J. L. Systemic Symptoms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010; 28: 1: 214–19.
21. Farrell G.C., McCullough A.J., Day C. P. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. 2013, Wiley-Blackwell – 324p.
22. Powel E.E., Jonsson J. R., Clouston A. D. Metabolic Factors and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as Co-Factors in Other Liver Diseases. *Dig Dis* 2010; 28: 1: 186–91.

Reference

1. Kleiner D., Brunt E. Non-alcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 003–13.
2. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews* 2010; 11: 6: 430–45.
3. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 1: 207–58.
4. Noland R.C., Koves T.R., Seiler S.E. et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control. *J Biol Chem* 2009; 284: 34: 22840–52.
5. Sharma Sh., Black St. M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Disc Today Dis Mech* 2009; 6: 1–4: e31—e39.
6. Indiveri C., Iacobazzi V., Tonazzi A. et al. The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: Function, structure and physiopathology. *Mol Aspects Med* 2011; 32: 4–6: 223–33.
7. Lee K., Kerner J., Hoppel Ch. L. Mitochondrial carnitinepalmitoyl-transferase 1a (CPT1a) is part of an outer membrane fatty acid transfer complex. *J Biol Chem* 2011; 286: 29: 25655–62.
8. Li H., Ying H., Hu A. et al. Therapeutic Effect of Gypenosides on Nonalcoholic Steatohepatitis via Regulating Hepatic Lipogenesis and Fatty Acid Oxidation. *Biol Pharm Bull.* 2017; 40 (5): 650–57.
9. Tonazzi A., Giangregorio N., Console L. et al. Nitric oxide inhibits the mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier through reversible S-nitrosylation of cysteine 136. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1858 (7): 475–82.

10. *Tiniakos D.G., Vos M.B., Brunt E. M.* Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 145–71.
11. *Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C.* Curr Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Mol Med* 2009; 9: 3: 299–314.
12. *Furuno T., Kanno T., Arita K. et al.* Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 8: 1037–46.
13. *Oyanagi E., Yano H., Kato Y. et al.* L–Carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 7: 778–86.
14. *Pillich R.T., Scarsella G., Risuleo G.* Reduction of apoptosis through the mitochondrial pathway by the administration of acetyl-L-carnitine to mouse fibroblasts in culture. *Exp Cell Res* 2005; 306: 1: 1–8.
15. *Mel'nik A.V., Voloshchouk N. I., Pentyuk N. O. et al.* Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats. *Neurophysiol* 2010; 2: 126–31.
16. *Grattagliano I., Bari O., Bernardo T. C. et al.* Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease—from origin to propagation. *Clin Biochem* 2012; 45: 610–18.
17. *Ivanov I., Heydeck D., Hofheinz K. et al.* Molecular enzymology of lipoxygenases. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010; 503: 2: 161–74.
18. *Maron A.B., Loscalzo J.* The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 39–54.
19. *Naik A., Belic A., Zander U. M., Rozman D.* Molecular interactions between NAFLD and xenobiotic metabolism. *Frontiers in genetics* 2013; 4: 2: 75–88.
20. *Newton J. L.* Systemic Symptoms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010; 28: 1: 214–19.
21. *Farrell G.C., McCullough A.J., Day C. P. et al.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. 2013, Wiley-Blackwell – 324p.
22. *Powel E.E., Jonsson J. R., Clouston A. D.* Metabolic Factors and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as Co-Factors in Other Liver Diseases. *Dig Dis* 2010; 28: 1: 186–91.