

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФРУКТОЗЫ

З.Ш. Павлова, И.И. Голодников, А.А. Камалов

**Зухра Шариповна
Павлова –**

к.м.н., врач-эндокринолог,
Медицинский
научно-образовательный центр
Московский
государственный университет
им. М.В. Ломоносова
E-mail: zukhra73@gmail.com

**Иван Иванович
Голодников –**

студент 5-го курса,
факультет фундаментальной
медицины, Московский
государственный университет
им. М.В. Ломоносова
E-mail: golodnikov@fbm.msu.ru

**Армаис Альбертович
Камалов –**

академик РАН,
д.м.н., профессор, директор,
Медицинский научно-
образовательный центр,
Московский
государственный университет
им. М.В. Ломоносова;
зав. кафедрой урологии
и андрологии,
факультет фундаментальной
медицины,
Московский
государственный университет
им. М.В. Ломоносова
E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Представлены ключевые участники и механизмы, ответственные за развитие фруктозо-индуцированной неалкогольной жировой болезни печени, а также ряд этапов метаболизма фруктозы, понимание которых необходимо для представления процесса в целом.

Ключевые слова: фруктоза, неалкогольная жировая болезнь печени, липиды, воспаление, ожирение.

This article presents key participants and mechanisms responsible for the development of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease, as well as a number of stages of fructose metabolism, understanding of which is necessary to represent the process as a whole.

Keywords: fructose, non-alcoholic fatty liver disease, lipids, inflammation, obesity.

DOI: 10.18127/j20700997-201804-02

Такого бурного роста ожирения, как в последние полвека, ранее никогда не наблюдалось. В связи с этим ВОЗ признало данное заболевание неинфекционной эпидемией XXI века. На 2016-й год количество людей с избыточной массой тела и ожирением составило 2 млрд; дополнительно к этому избыток массы тела имеет 41 млн детей младше 5 лет и 340 млн детей и подростков от 5 до 19 лет (WHO Fact sheet, Updated October 2017). Как правило, ожирение сопровождается такими патологическими состояниями, как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), гипертоническая болезнь, метаболический синдром, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) и многое другое.

За последние 100 лет в жизни человека произошли существенные изменения. Кроме того, что электрификация покрыла практически всю поверхность земного шара, негативно влияя на циркадные ритмы человека, также значительно изменилось и питание. В первую очередь нарушился баланс макро-нутриентов – в пользу увеличения простых углеводов, прежде всего за счёт *фруктозы*. Промышленное производство данного углевода приобрело лавинообразный характер ввиду дешевизны и доступности основного сырья – кукурузы. Фундаментальные экономические принципы работают и здесь: повышенный интерес к сокам, шоколадным батончикам и газированным безалкогольным напиткам, основанным на глюкозно-фруктозном сиропе, рождает предложение. Так, употребление этих напитков в США выросло в 5 раз с 1950 по 2000 гг. (с 37,9 до 189,3 л). Параллельно с увеличением числа людей, страдающих ожирением и СД 2-го типа, растёт количество больных с патологиями



печени, из которых 70% приходится именно на NAFLD. Но особый интерес вызывает тот факт, что NAFLD развивается и у людей, не имеющих таких метаболических нарушений, как ожирение и СД 2-го типа [1–4]. Иначе говоря, индекс массы тела (ИМТ) в норме, но избыточная жировая ткань сосредоточена преимущественно абдоминально и, прежде всего, в печени.

NAFLD – хроническое заболевание, объединяющее клинико-морфологические изменения печени у лиц, не употребляющих алкоголь в чрезмерном количестве, а именно – не более 40 г в перерасчете на этанол в сутки для мужчин и не более 20 г для женщин (С.Д. Подымова, 2005). Ведущая роль в патогенезе NAFLD принадлежит накоплению липидов в гепатоците с усилением свободнорадикального окисления, приводящего к некрозу гепатоцитов, с последующим развитием фиброза и цирроза.

Ц е л ь р а б о т ы – для более детального понимания причин и механизма развития NAFLD необходимо рассмотреть метаболизм ключевого игрока в патогенезе этого заболевания.

Метаболизм фруктозы

Фруктоза содержится в продуктах в виде трех форм: полисахарид (фруктан), дисахарид (сахароза: глюкоза и фруктоза) и моносахарид (свободная фруктоза). Свободная

фруктоза из просвета кишечника переносится в кровь благодаря транспортерам GLUT5 (Glucose transporter 5) и GLUT2 (Glucose transporter 2), расположенным на апикальной и базолатеральной сторонах энтероцитов, соответственно [5]. Другие формы преимущественно подвергаются расщеплению в просвете кишечника до моносахаридов. Дальнейшее поглощение фруктозы из системы воротной вены, в основном, определяется транспортёром GLUT2, экспрессия которого наиболее выражена на гепатоцитах [6].

Первым этапом метаболизма фруктозы в гепатоцитах является образование фруктоза-1-фосфата под действием фосфофруктокиназы-1 (рис. 1). Данная реакция требует большого количества энергии и вызывает уменьшение количества АТФ в клетке на 23%, а последующее восполнение запаса АТФ в норме занимает 40 мин [7]. Далее под действием альдолазы В из фруктоза-1-фосфата образуется дигидроксиацетон-3-фосфат (ДГАФ) и глицеральдегид, который фосфорилируется в присутствии триокиназы, образуя глицеральдегид-3-фосфат [3-ФГА]. Конечным продуктом метаболизма 3-ФГА и ДГАФ в цитозоле является пируват, способный проникать в митохондрии и превращаться там в ацетил-КоА, который далее используется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) для продукции энергии как приоритетного метаболического

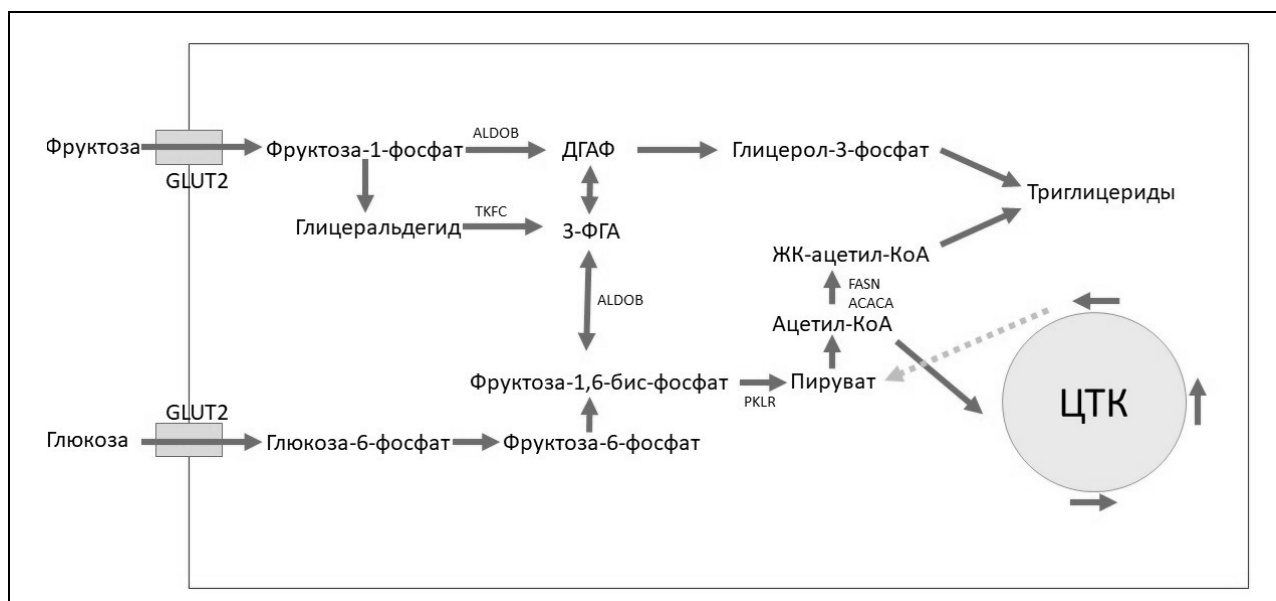


Рис. 1. Метаболизм фруктозы: ALDOB, Aldolase B; PKLR, pyruvate kinase; TKFC, triokinase; ACACA, acetyl-CoA carboxylase; FASN, fatty acid synthase; GLUT2, glucose transporter 2



процесса клетки. После накопления достаточного количества энергии цитрат из митохондрии транспортируется в цитозоль и превращается в ацетил-КоА под действием аденозин трифосфат цитрат лиазы (АЦЛ). Кроме того, цитрат является аллостерическим активатором ацетил-КоА-карбоксилазы, которая превращает ацетил-КоА в малонил-КоА, способствующий DNL.

Только в случае избытка АТФ, 3-ФГА изомеризуется в ДГАФ, участвующий в синтезе жиров [8]. Помимо пути липогенеза и гликолиза существует глюконеогенез. Так, при помощи радиоизотопного исследования было показано, что от 28,9 до 54% фруктозы превращается в глюкозу, 28% – в лактат и < 1% напрямую в триглицериды плазмы [9].

Фруктоза и жировой гепатоз

Фруктоза как источник синтеза липидов в печени. Накопление липидов в печени может происходить вследствие синтеза липидов *de novo*, этерификации свободных жирных кислот плазмы (СЖК) и повышенного употребления жиров в пище (кетогенная диета). Повышенный захват СЖК плазмы специфичными белками, ассоциированными с печенью – FATP-2 (fatty acid transport protein-2) и FATP-5 (fatty acid transport protein-5) – способствует развитию NAFLD [10]. Кетогенную диету следует рассматривать как фактор риска, способный инициировать развитие NAFLD.

Синтез жирных кислот *de novo* осуществляется на мультиферментном комплексе – синтазе жирных кислот (FASN, fatty acid synthase). Ее роль заключается в последовательном удлинении радикала жирных кислот на два углеродных атома, вплоть до получения 16-углеродно-насыщенной жирной кислоты – пальмитиновой; донором двух углеродных атомов является малонил-КоА. Торможение синтеза жирных кислот происходит при повышении концентрации пальмитиновой кислоты, аллостерически ингибирующей ацетил-КоА-карбоксилазу (превращающую ацетил-КоА в малонил-КоА) или вследствие повышения концентрации глюкагона или адреналина, которые через цепочку посредников вызывают фосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы, т.е. её ингибирование. Избыточная концентрация пальмитиновой кислоты на фоне избыточного же поступле-

ния фруктозы может самостоятельно активировать Толл-подобные рецепторы (toll like receptor 4, TLR4), запуская тем самым каскад иммунных воспалительных реакций [11, 12]. Пальмитиновая кислота, синтезированная эндогенно, может быть элонгирована вплоть до 18-углеродно-насыщенной жирной кислоты – стеариновой – с помощью elongation of very long chain fatty acids protein 6 (элонгаза, ELOVL6) [13]. Перевод жирной кислоты из насыщенных в ненасыщенные осуществляется при участии стеарил-КоА-десатураз; в частности, пальмитиновая и стеариновая кислоты могут превращаться в свои ненасыщенные формы. Таким образом, единожды синтезированная, элонгированная и десатурированная жирная кислота может подвергнуться этерификации с глицерофосфатным «скелетом», полученным при метаболизме углеводов, результатом чего будут сложные липиды, например, триглицериды. Метаболизм фруктозы, способствующий липогенезу, включает в себя несколько метаболических путей. Один из наиболее приоритетных описан ниже.

Фруктоза как индуктор синтеза липидов в печени. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) и sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) являются важнейшими регуляторами FASN, ключевого белка, ответственного за DNL. Показано, что активация экспрессии ChREBP и SREBP-1c индуцируется инсулином. Так, гиперинсулинемия приводит к ослаблению репрессивного эффекта Oct-1 (Organic cation transporters-1), что увеличивает экспрессию ChREBP [14]. Активация инсулином мишени рапамицина у млекопитающих-1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) и пути фосфоинозитид-3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) вызывает увеличение экспрессии SREBP-1c [15, 16]. Важно отметить, что продукция ChREBPа в первую очередь зависит от концентрации углеводов.

Роль белка Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP). Этот белок отвечает за регуляцию гликолиза (фруктолиза), глюконеогенеза и синтез липидов *de novo* [17]. Он синтезируется в печени, кишечнике, почках, поджелудочной железе и мышцах. Выделяют две формы ChREBP: малоактивная форма ChREBPа ингибируется в условиях низкого уровня глюкозы за счёт



наличия домена, обладающего чувствительностью к концентрации глюкозы. Увеличение количества внутриклеточных метаболитов углеводного обмена индуцирует ChREBP α , который, в свою очередь, увеличивает продукцию более активной формы ChREBP β , не зависящей от концентрации глюкозы [18]. Повышение уровня ChREBP β подавляет экспрессию ChREBP α . Таким образом, взаимодействие ChREBP α/β играет роль сенсора, реагирующего на изменение уровня глюкозы.

К непосредственным индукторам ChREBP относят: глюкозу-6-фосфат (аллостерически), фруктозу-2,6-бисфосфат и инсулин, механизм действия которого описан

выше, а к ингибиторам – кетоновые тела, АМФ (аллостерически) и глюкагон (посредством фосфорилирования через протеинкиназу А (РКА) [8].

Основным эффектом активации ChREBP является индукция FASN, что приводит к увеличению синтеза жирных кислот, а, следовательно, прогрессированию стеатоза. Другие эффекты, показанные на рис. 2, оказывают опосредованное влияние на развитие NAFLD. Так, FGF-21 (Fibroblast growth factor 21) оказывает выраженный провоспалительный эффект, а активация GLUT-2 способствует большему захвату фруктозы и глюкозы.

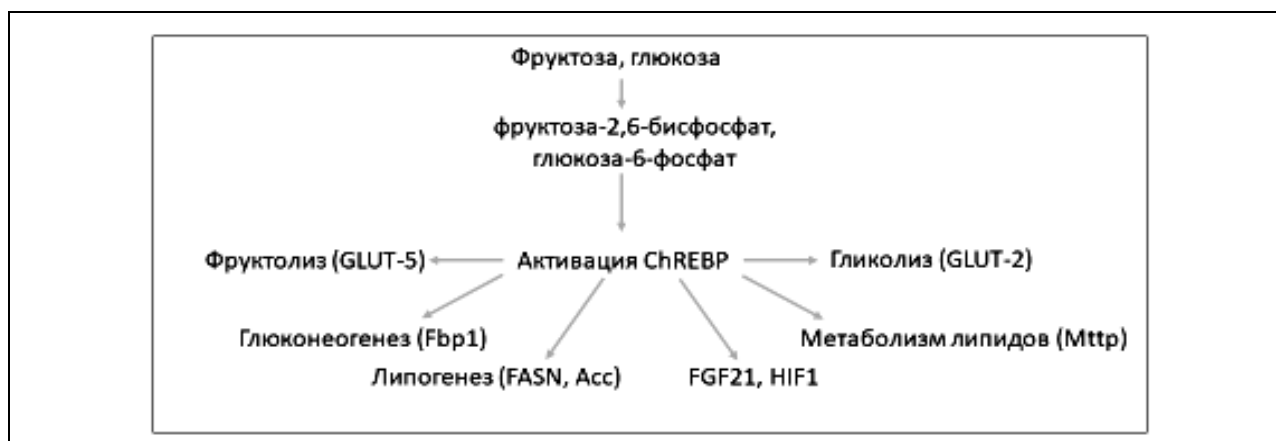


Рис. 2. Эффекты, возникающие при активации ChREBP α/β : Glut2, glucose transporter 2; Glut5, glucose transporter; Fasn, fatty acid synthase; Fbp1, fructose-1,6 bisphosphatase 1; Mttp, microsomal triglyceride transfer protein; HIF1, hypoxia inducible factor 1; FGF21, fibroblast growth factor 21.

Роль белка *sterol regulatory element binding protein (SREBP)*. Этот белок – другой ключевой участник метаболизма липидов, играющий не менее значимую роль, чем ChREBP. Данный белок существует в виде двух изоформ – SREBP-1 и SREBP-2, ответственных за синтез липидов *de novo* и обмен холестерина, соответственно.

В неактивном состоянии SREBP прикреплен к ядерной и эндоплазматической мембранам, однако повышение уровня инсулина (mTORC1, PI3K) вызывает увеличение экспрессии и пост-трансляционные модификация SREBP-1, в частности, формы SREBP-1c, которая является инсулино-зависимой [19].

Активация SREBP-1c приводит к увеличению экспрессии диацилглицерол-ацилтрансферазы и глицерол-3-фосфат-ацил-

трансферазы, участвующих в синтезе триглицеридов; активации FASN и ацетил-КоА-карбоксилазы, т.е. увеличению синтеза липидов *de novo* и, как следствие, прогрессированию NAFLD [20].

Фруктоза и прогрессирование NAFLD

Фруктоза как напрямую, так и через повышение синтеза липидов *de novo* может вызывать оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию, способные привести к воспалительному процессу и прогрессированию стеатоза. Поскольку смещение баланса оксидантов и антиоксидантов (в пользу первых) всегда сопровождается воспалительными процессами, рассмотреть этот механизм в отношении печени и фруктозы принципиально важно.



Фруктоза и оксидативный стресс.

Можно выделить два основных механизма, способных привести к оксидативному стрессу. Во-первых, ввиду высокой скорости действия фосфофруктокиназы, для фосфорилирования фруктозы в печени необходимо большое количество АТФ и, как следствие, его большой запас, сопровождающийся накоплением мочевой кислоты. Последняя, в свою очередь, повышает количество активных форм кислорода, посредством активации TGF- β (Transforming growth factor beta) [21]. Во-вторых, гликозилирование (присоединение остатков сахаров к органическим молекулам) фруктозы происходит в 7 раз быстрее глюкозы. Например, на ту же единицу массы фруктозы, по сравнению с глюкозой, образуется в 100 раз больше активных форм кислорода [22]. Это, в свою очередь, способствует синтезу цитокинов, традиционных для воспалительного процесса. Так, TNF (Tumor necrosis factor) вызывает инсулинорезистентность, подавляет тормозное действие инсулина на липолиз, тем самым способствуя повышению уровня СЖК в плазме и уменьшая потребление глюкозы клетками мышечной ткани, стимулируя при этом глюконеогенез [11]. Описанные выше процессы не могут не коснуться функционального состояния митохондрий, патологическое воздействие на которые может явиться пусковым механизмом одного из ключевых звеньев патогенеза DNL.

Фруктоза и митохондриальная дисфункция. Изменения в метаболизме липидов под действием фруктозы способствуют уменьшению экспрессии эндогенного стимулятора, синтезируемого в митохондриях, что приводит к снижению экспрессии Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) [23]. Активация данного рецептора приводит к увеличению чувствительности тканей к инсулину и повышению окислации жирных кислот, дающих дополнительный пул энергии, один из этапов которой происходит в митохондриях. Ввиду регуляции чувствительности к инсулину, стимуляторы PPAR используются как гипогликемические средства, относящиеся к классу тиазолидиндионов. Достаточно долго бытовало мнение о негативном воздействии этой группы препаратов как средств, способствующих накоплению жировой ткани, однако в работе van Harmelen и

соавт. [24] показано, что тиазолидиндионы влияют на дифференцировку адипоцитов с преимущественным воздействием на подкожно жировую часть и в значительно меньшей степени (от 2 до 6 раз) воздействует на жировую ткань сальника [25]. Зная, что в подкожно жировой части синтезируются в большем количестве адипонектин, лептин и те же рецепторы PPAR, становится понятно, почему у некоторых пациентов отложение жировой ткани преимущественно подкожно способствует более благоприятной метаболической ситуации, что в последнее время принято называть «метаболически здоровым ожирением». Именно поэтому и наблюдаются положительные эффекты при использовании препаратов группы тиазолидиндионов, несмотря на факт увеличения объема жировой ткани. Достоверно известно, что под действием фруктозы происходит также активация ChREBP, увеличивающего экспрессию Microsomal triglyceride transfer protein (Mttp), необходимого для синтеза ЛПОНП [8]. То есть недостаточная утилизация жирных кислот и повышенное производство ЛПОНП приводят к прогрессированию NAFLD.

Фруктоза и воспаление. Необходимо выделить основные метаболические пути фруктозы, способствующие развитию воспаления.

1. После длительного пути метаболизма фруктоза превращается в жирную кислоту – пальмитиновую, которая может самостоятельно активировать Толл-подобные рецепторы (toll like receptor 4, TLR4), запуская тем самым каскад иммунных реакций. В первую очередь активируется сигнальный путь nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-Kb), способствующий появлению большого количества активных форм кислорода, благодаря продукции провоспалительных цитокинов купферовскими клетками, например, TNF α [11, 12].

2. Помимо увеличения выделения провоспалительных цитокинов отмечается изменение соотношения M1- и M2-макрофагов; количество провоспалительных M1, отвечающих за уничтожение инородных организмов и выделяющих большое количество активных форм кислорода, растёт, а количество противовоспалительных M2, ответственных за регенерацию тканей, уменьшается [26, 27]. Кроме того, среди общераспространенных цитокинов выделяют группу специализирован-



ных гепатокинов, которые появляются в печени при NAFLD; к ним относят: фетuin-A, фактор роста фибробластов (FGF-21), селенопротеин P, angiopoietin-related growth factor и leukocyte derived chemotaxin 2 (LECT2) [28].

3. При снижении объема висцеральной жировой ткани повышается чувствительность к инсулину, прежде всего за счет снижения концентрации TNF, синтезируемой в жировой ткани [29].

По мнению авторов, это один из механизмов, способствующих повышению активности PPAR-рецепторов, за счет нивелирования ингибирующего воздействия TNF на синтез адипонектина, который, в свою очередь, повышает оксидацию жирных кислот, тем самым способствует снижению накопления жировой ткани и подавлению воспаления.

4. Метаболизм фруктозы сопровождается накоплением мочевой кислоты – ввиду высокой энергопотребности процесса, при котором происходит выделение большого количества активных форм кислорода, способствующих синтезу цитокинов, в очередной раз приводящих к стимулированию или поддержанию системного воспаления.

5. Макрофаги, как главные участники воспалительного процесса, обладают способностью блокировать превращение преадипоцитов в адипоциты, т.е. препятствуют развитию гиперплазии жировой ткани. В условиях системного воспаления увеличивается активность фермента ароматазы в жировом депо; вследствие этого повышается конвертация тестостерона в эстрадиол, а гиперэстрогения снимает блок макрофагов, направленный на предотвращение увеличения количества клеток жировой ткани, способствуя увеличению ожирения. Уменьшение концентрации тестостерона приводит к снижению синтеза мощного противовоспалительного адипокина IL-10 и усилению синтеза провоспалительных цитокинов, что способствует усилению воспаления [30].

Фруктоза и инсулинорезистентность.

Метаболизм глюкозы в печени определяется двумя факторами: во-первых, энергетической потребностью печени в глюкозе, где концентрация АТФ определяет активность глюкокиназы, а во-вторых – уровнем инсулина. Эти два фактора позволяют регулировать, какое количество глюкозы из системы воротной вены задержится в печени, а какое

попадёт в системный кровоток. Противоположная ситуация с фруктозой – её фосфорилирование определяется фруктокиназой, активность которой в меньшей степени зависит от уровня инсулина и от энергетической потребности печени, а, следовательно, и от уровня АТФ, что в итоге приводит к бесконтрольному захвату фруктозы печенью и малому поступлению фруктозы в системный кровоток [31].

Как было сказано выше, фруктоза является субстратом для синтеза липидов *de novo*. Гипертрофированные адипоциты, на фоне развивающейся гипоксии, начинают синтезировать факторы хемотаксиса MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), приводящие к инфильтрации жировой ткани нейтрофилами и Т-клетками [32]. Спустя 3–7 дней начинается инфильтрация моноцитами, которые при экстравазации получают статус макрофагов [33–35]. И адипоциты, и макрофаги при этом синтезируют цитокины, способствуя развитию самоподдерживающегося процесса воспаления. Кроме того, цитокины, однажды вырабатываемые и продолжающиеся синтезироваться, способствуют в дальнейшем синтезу себя самих и своих же рецепторов [36–38]. При воздействии на инсулиновый рецептор цитокинов, например TNF, происходит смена активности тирозинкиназы на серинкиназу; соответственно фосфорилируется аминокислота не тирозин, а серин; блокируется или разрушается субстрат инсулинового рецептора (IR, insulin receptor), что приводит к блокированию внутриклеточных сигнальных путей инсулина и инсулинорезистентности [39]. При этом активизируется фермент ингибитор *каппа бета* киназа, приводящая к разрыву связи ядерного фактора *каппа бета* и его ингибирующего белка, транслокации ядерного фактора *каппа бета* в ядро и синтезу факторов воспаления, приводящих к атерогенезу, пролиферативным процессам, синтезу iNOS, т.е. развитию воспаления и инсулинорезистентности [40]. Таких сигнальных внутриклеточных путей развития воспаления несколько – ПКК (protein kinase C), JNKc (c-Jun N-terminal kinases), TLR-4 и т.д. Данная цепочка нарушает естественное действие инсулина, создавая при этом порочный круг (рис. 3): синтез липидов *de novo* увеличивает стеатоз печени, что уве-



личивает резистентность клеток печени к инсулину, а это усиливает синтез липидов *de novo*.

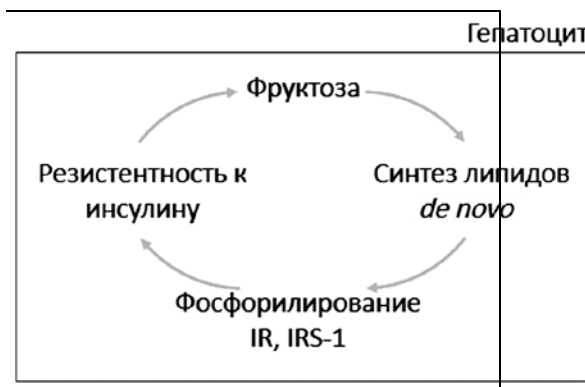


Рис. 3. Порочный круг в метаболизме фруктозы

- Обозначена высокая актуальность бурного роста ожирения и сопровождающего его патологического состояния NAFLD. Для более четкого понимания принципов развития этого явления детально рассмотрены основные механиз-

мы прогрессирования NAFLD в организме человека под воздействием ключевого фактора индукции NAFLD – фруктозы, приводящего к жировому перерождению печени. Это важно в том числе и потому, что многие годы фруктоза воспринималась как абсолютно безопасный субпродукт, являющийся отличной заменой глюкозе. Кроме того, технологические возможности позволили производить его очень дешево – это сказалось на распространенности данного моносахарида в продуктах питания, с чем и связан рост ожирения за счет увеличения калоража и особенностей метаболизма фруктозы. Обозначение негативного влияния больших количеств фруктозы на метаболизм человека должно привести к пересмотру использования данного продукта в пищевой промышленности в нынешних масштабах и полноценного информирования врачебного сообщества и обывателей для понимания положительных и отрицательных сторон фруктозы как пищевого субстрата.

Литература

1. Bray G.A. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people // *Adv. Nutr.* 2013. V. 4. № 2. P. 220–225.
2. DiBaise J.K. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin. Proc.* 2008. V. 83. № 4. P. 460–469.
3. Bugianesi E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia.* 2005. V. 48. № 4. P. 634–642.
4. de Moura Almeida A. et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound // *World J. Gastroenterol.* 2008. V. 14. № 9. P. 1415–1418.
5. Douard V., Ferraris R.P. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake // *J. Physiol.* 2013. V. 591. № 2. P. 401–414.
6. Karim S., Adams D.H., Lalor P.F. Hepatic expression and cellular distribution of the glucose transporter family // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 46. P. 6771–6781.
7. Vos M.B., Lavine J.E. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2013. V. 57. № 6. P. 2525–2531.
8. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism // *Nutrients.* 2017. V. 9. № 2.
9. Sun S.Z., Empie M.W. Fructose metabolism in humans – what isotopic tracer studies tell us // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2012. № 9. P. 89.
10. Black P.N. et al. Targeting the fatty acid transport proteins (FATP) to understand the mechanisms linking fatty acid transport to metabolism // *Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem.* 2009. V. 9. № 1. P. 11–17.
11. Шварц В. Воспаление жировой ткани // *Проблемы эндокринологии.* 2009. Т. 55. № 4–6. С. 44–49, 43–48, 40–45.
12. Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology.* 2008. V. 48. № 1. P. 322–335.
13. Bae J.S. et al. Hepatic Elovl6 gene expression is regulated by the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 478. № 3. P. 1060–1066.
14. Sirek A.S. et al. Insulin stimulates the expression of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) by attenuating the repressive effect of Pit-1, Oct-1/Oct-2, and Unc-86 homeodomain



- protein octamer transcription factor-1 // *Endocrinology*. 2009. V. 150. № 8. P. 3483–3492.
15. Wong R.H., Sul H.S. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. V. 10. № 6. P. 684–691.
 16. Alam S. et al. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016. V. 7. № 2. P. 211–217.
 17. Dentin R., Girard J., Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver // *Biochimie*. 2005. V. 87. № 1. P. 81–86.
 18. Herman M.A. et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism // *Nature*. 2012. V. 484. № 7394. P. 333–338.
 19. Ferre P., Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. № 12 Suppl. 2. P. 83–92.
 20. Chen Q. et al. Effects of Natural Products on Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) // *Nutrients*. 2017. V. 9. № 2.
 21. Madlala H.P., Maarman G.J., Ojuka E. Uric acid and transforming growth factor in fructose-induced production of reactive oxygen species in skeletal muscle // *Nutr. Rev.* 2016. V. 74. № 4. P. 259–266.
 22. Lim J.S. et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. V. 7. № 5. P. 251–264.
 23. Staels B. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2013. V. 58. № 6. P. 1941–1952.
 24. van Harmelen V. et al. Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadipocytes // *Diabetes*, 2002. V. 51. № 7. P. 2029–2036.
 25. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies // *Am. J. Cardiol.* 2017. № 120(1s). P. S4–s16.
 26. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment // *F1000Prime Rep.* 2014. № 6.
 27. Galvan-Pena S., O'Neill L.A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization // *Front Immunol.* 2014. № 5. P. 420.
 28. Lebensztejn D.M. et al. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease // *Acta Biochim. Pol.* 2016. V. 63. № 3. P. 459–467.
 29. Tanaka T. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. № 26. P. 15924–15929.
 30. Cyprian C. et al. Effects of estrogen peripheral metabolism in rheumatoid arthritis // *Reumatismo*. 2005. V. 57. № 2. P. 78–82.
 31. Teff K.L. et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. № 5. P. 1562–1569.
 32. Graves D.T., Jiang Y. Chemokines, a family of chemotactic cytokines // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1995. V. 6. № 2. P. 109–118.
 33. Clement K. et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects // *Faseb. J.* 2004. V. 18. № 14. P. 1657–1669.
 34. Cencello R. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 6. P. 1554–1561.
 35. Cencello R., Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue // *Bjog*. 2006. V. 113. № 10. P. 1141–1147.
 36. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. № 10. P. 2062–2068.
 37. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. № 1. P. 175–184.
 38. Cinti S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *J. Lipid. Res.* 2005. V. 46. № 11. P. 2347–2355.
 39. Rui L. et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 107. № 2. P. 181–189.
 40. Yuan M. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta // *Science*. 2001. V. 293. № 5535. P. 1673–1677.

Поступила 10 августа 2018 г.



BIOCHEMICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF FRUCTOSE

© Authors, 2018

© Radiotekhnika, 2018

Z.Sh. Pavlova – Ph.D. (Med.), Endocrinologist,
Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University
E-mail: zukhra73@gmail.com

I.I. Golodnikov – Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
E-mail: golodnikov@fbm.msu.ru

A.A. Kamalov – Academician of RAS, Dr.Sc. (Med.), Professor,
Director of Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University;
Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine,
Lomonosov Moscow State University
E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

With many changes in the life of a modern person, negatively affecting his health, for example, a sedentary lifestyle, a nonphysiological diet, the excessive use of fructose and its pathological effect on the metabolism of carbohydrates in the liver comes to the top. It's no secret that fructose has been considered a harmless alternative to glucose for patients with type 2 diabetes mellitus for quite some time, and confectionery products were prepared on its basis, which doctors recommended to patients. We need to sort out - fructose - a wolf in sheep's clothing or an affordable and safe sweetness. The ability of fructose to be both a substrate and an inducer of the synthesis of lipids de novo [DNL] in the liver is the main cause of the development of NAFLD [Non-alcoholic fatty liver disease], and oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation is a physico consequence of events developing in excessively formed fat tissues, including the progression of simple steatosis of the liver in NAFLD. This article presents key participants and mechanisms responsible for the development of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease, as well as a number of stages of fructose metabolism, understanding of which is necessary to represent the process as a whole.

References

1. Bray G.A. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people // *Adv. Nutr.* 2013. V. 4. № 2. P. 220–225.
2. DiBaise J.K., et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin. Proc.* 2008. V. 83. № 4. P. 460–469.
3. Bugianesi E., et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia.* 2005. V. 48. № 4. P. 634–642.
4. de Moura Almeida A., et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound // *World J. Gastroenterol.* 2008. V. 14. № 9. P. 1415–1418.
5. Douard V., Ferraris R.P. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake // *J. Physiol.* 2013. V. 591. № 2. P. 401–414.
6. Karim S., Adams D.H., Lalor P.F. Hepatic expression and cellular distribution of the glucose transporter family // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 46. P. 6771–6781.
7. Vos M.B., Lavine J.E. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2013. V. 57. № 6. P. 2525–2531.
8. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism // *Nutrients.* 2017. V. 9. № 2.
9. Sun S.Z., Empie M.W. Fructose metabolism in humans – what isotopic tracer studies tell us // *Nutr. Metab. (Lond.)* 2012. № 9. P. 89.
10. Black P.N. et al. Targeting the fatty acid transport proteins (FATP) to understand the mechanisms linking fatty acid transport to metabolism // *Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem.* 2009. V. 9. № 1. P. 11–17.
11. Shvarc V. Vospalenie zhirovoj tkani // *Problemy ehndokrinologii.* 2009. V. 55. № 4–6. S. 44–49, 43–48, 40–45. Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology.* 2008. V. 48. № 1. P. 322–335.
12. Bae J.S. et al. Hepatic Elovl6 gene expression is regulated by the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 478. № 3. P. 1060–1066.
13. Sirek A.S. et al. Insulin stimulates the expression of carbohydrate response element binding protein (ChREBP) by attenuating the repressive effect of Pit-1, Oct-1/Oct-2, and Unc-86 homeodomain protein octamer transcription factor-1 // *Endocrinology.* 2009. V. 150. № 8. P. 3483–3492.
14. Wong R.H., Sul H.S. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. V. 10. № 6. P. 684–691.
15. Alam S. et al. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016. V. 7. № 2. P. 211–217.



16. Dentin R., Girard J., Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver // *Biochimie*. 2005. V. 87. № 1. P. 81–86.
17. Herman M.A. et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism // *Nature*. 2012. V. 484. № 7394. P. 333–338.
18. Ferre P., Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. № 12 Suppl. 2. P. 83–92.
19. Chen Q. et al. Effects of Natural Products on Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) // *Nutrients*. 2017. V. 9. № 2.
20. Madlala H.P., Maarman G.J., Ojuka E. Uric acid and transforming growth factor in fructose-induced production of reactive oxygen species in skeletal muscle // *Nutr. Rev.* 2016. V. 74. № 4. P. 259–266.
21. Lim J.S. et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. V. 7. № 5. P. 251–264.
22. Staels B. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2013. V. 58. № 6. P. 1941–1952.
23. van Harmelen V. et al. Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadipocytes // *Diabetes*, 2002. V. 51. № 7. P. 2029–2036.
24. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies // *Am. J. Cardiol.* 2017. № 120(1s). P. S4–s16.
25. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment // *F1000Prime Rep.* 2014. № 6.
26. Galvan-Pena S., O'Neill L.A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization // *Front Immunol.* 2014. № 5. P. 420.
27. Lebensztejn D.M. et al. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease // *Acta Biochim. Pol.* 2016. V. 63. № 3. P. 459–467.
28. Tanaka T. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. № 26. P. 15924–15929.
29. Capellino S. et al. Effects of estrogen peripheral metabolism in rheumatoid arthritis // *Reumatismo*. 2005. V. 57. № 2. P. 78–82.
30. Teff K.L. et al. Endocrine and metabolic effects of consuming fructose- and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. № 5. P. 1562–1569.
31. Graves D.T., Jiang Y. Chemokines, a family of chemotactic cytokines // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1995. V. 6. № 2. P. 109–118.
32. Clement K. et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects // *Faseb. J.* 2004. V. 18. № 14. P. 1657–1669.
33. Canello R. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 6. P. 1554–1561.
34. Canello R., Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue // *BJOG*. 2006. V. 113. № 10. P. 1141–1147.
35. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. № 10. P. 2062–2068.
36. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. № 1. P. 175–184.
37. Cinti S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *J. Lipid. Res.* 2005. V. 46. № 11. P. 2347–2355.
38. Rui L. et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 107. № 2. P. 181–189.
39. Yuan M. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta // *Science*. 2001. V. 293. № 5535. P. 1673–1677.