

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.36–003.826;616.345

Обзор

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КОМОРБИДНОСТИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПАТОЛОГИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР)

Е. А. Лаптева — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России», аспирант кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов; **И. В. Козлова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов, профессор, доктор медицинских наук.

MOLECULAR AND GENETIC PREDISPOSING FACTORS OF COMORBIDITY OF FATTY LIVER DISEASE AND DISEASES OF THE COLON (REVIEW)

E. A. Lapteva — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Therapy of Faculty of Pediatrics and Stomatological Faculty, Post-graduate; **I. V. Kozlova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Therapy of Faculty of Pediatrics and Stomatological Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 11.01.2017 г.

Дата принятия в печать — 20.02.2017 г.

Лаптева Е. А., Козлова И. В. Молекулярно-генетические предпосылки коморбидности жировой болезни печени и патологии толстой кишки (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 29–34.

Обзор литературы посвящен молекулярно-генетическим предикторам формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и патологии толстой кишки, роли инсулинорезистентности, воспаления, дисбаланса медиаторов в возникновении коморбидности НАЖБП и патологии кишечника, в том числе колоректального рака.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, генетические маркеры, воспаление, канцерогенез в толстой кишке.

Lapteva EA, Kozlova IV. Molecular and genetic predisposing factors of comorbidity of fatty liver disease and diseases of the colon (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 29–34.

The literature review is devoted to the universal molecular markers and predictors of forming non-alcoholic fatty liver disease and pathology of the colon, the role of insulin resistance as one of the factors of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in the development of colorectal cancer. The mechanisms of diseases of the colon (colorectal cancer) are found out to be due to non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, genetic markers, inflammation and carcinogenesis in the colon.

В настоящее время самой частой патологией среди хронических диффузных заболеваний печени является неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП), выявляемая в промышленно развитых странах у 14–27% населения [1].

Патогенез НАЖБП достаточно сложен и связан с метаболическими изменениями. Установлено, что в гепатоцитах происходит усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), аккумуляция продуктов ПОЛ с дальнейшим развитием воспаления и некрозов. В условиях прогрессирующего увеличения массы жировой ткани нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину. В свою очередь, уменьшение чувствительности тканей к инсулину и нарушение поступления глюкозы в клетки происходит наряду с повышением

скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови [2]. СЖК из висцеральной жировой ткани попадают непосредственно в воротную вену, блокируют связывание инсулина гепатоцитами, создают условия для развития инсулинорезистентности (ИР) на уровне печени [3]. Это происходит с участием изоформы фермента протеинкиназы С-дельта (РКС-δ), приводящей к снижению фосфоинозитид-3-киназной активности, связанной с субстратом инсулинового рецептора 1-го типа. Еще одним важным механизмом ИР считают фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), приводящее к уменьшению сродства рецептора к инсулину и транспорта глюкозы в клетки [2]. Повышение продукции TNF-α происходит за счет активации клеток Купфера при воздействии бактериальных антигенов, поступающих из кишечника по воротной вене [2]. Важен также тот факт, что инсулин регулирует деятель-

Ответственный автор — Лаптева Елена Алексеевна
Тел.: 89674482789
E-mail: e.al.lapteva@mail.ru

ность транскрипционного гепатоцитарного ядерного фактора 3 бета (HNF3 β), известного как forkhead box protein A2 (Foxa²), который контролирует экспрессию генов гепатоцитарного ядерного фактора 4 альфа (HNF4 α) и гепатоцитарного ядерного фактора 1 альфа (HNF1 α) [4]. В условиях гиперинсулинемии возникает инактивация транскрипционного фактора Foxa², нарушение метаболизма СЖК, накопление липидов, прогрессирование ИР, развитие стеатоза печени. Факт, свидетельствующий о пониженной экспрессии Foxa1 у крыс с НАЖБП в экспериментах, указывает на антистеатогенный эффект Foxa1 в регуляции накопления триглицеридов в печени. Увеличение Foxa1 может стать еще одной терапевтической мишенью при стеатозе печени и ИР [5].

Важным условием развития и поддержания ИР становится изменение секреции адипокинов. В частности, уменьшается выработка адипонектина, который повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и предотвращает взаимодействие рецепторов с факторами роста на поверхности клеток. Наряду с этим увеличивается образование резистина и лептина [6]. Лептин является активатором β -окисления ЖК и продуктом экспрессии гена ожирения (*ob* гена) [7]. Впервые у мышей с ожирением выявлена мутация гена, экспрессирующего синтез лептина. Лептин — истинный адипоцитокин, специфичный для жировой ткани. Установлено, что мезентериальные, висцеральные адипоциты синтезируют лептина в 2 раза меньше, чем адипоциты подкожной жировой клетчатки [8]. Лептин оказывает свое действие в гипоталамусе, в центрах голода и насыщения, тем самым контролируя массу тела путем регуляции продукции пептида голода — нейропептида Y. Высвобождение лептина происходит циклично: максимум выделяется в полдень, минимум — от 23 до 3 ч. В ходе проведенных экспериментов *in vitro* и *in vivo* установлено, что лептин обладает многими функциями: участвует в энергообмене, регуляции массы тела, стимулирует ангиогенез, пролиферацию гемопоэтических клеток и β -клеток поджелудочной железы, фиброгенез, регулирует воспаление, иммунные реакции [7]. В условиях ИР возникает компенсаторная лептинрезистентность, усугубляющая метаболические нарушения.

В развитии хронических гепатитов (ХГ) и прогрессировании их в цирроз печени имеет значение нарушение внутрипеченочной гемодинамики, сопровождающейся изменением продукции маркеров повреждения эндотелия: оксид азота (NO), эндотелин-1 (Et-1), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор Виллебранда (vWF) [9]. В свою очередь лептин также участвует в процессах ангиогенеза в печени. Активация лептиновых рецепторов в звездчатых клетках печени приводит к усиленной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), являющегося маркером повреждения сосудов и мощным стимулятором ремоделирования сосудистой системы печени. Происходит дисбаланс продукции вазоактивных цитокинов с повышенной коллагенизацией пространства Диссе, нарушением фенестрированности синусоидов, увеличением внутрипеченочного сосудистого сопротивления [9]. Неоваскуляризация печеночной ткани является механизмом профиброгенного действия лептина и существенно влияет на прогрессирование поражения печени при различных хронических заболеваниях.

Липогенез в печени — это инсулин- и глюкозо-зависимый процесс, который находится под контро-

лем генетических транскрипционных факторов [5]. В условиях ИР, при системной гиперинсулинемии, усиливается образование в печени липидов из глюкозы за счет фактора транскрипции SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c) и глюкозой посредством ChREBP (carbohydrate response element binding protein). Также ген SREBP-1c непосредственно действует через печеночный X-рецептор (LXR), контролирует липидный метаболизм, запускает синтез ЖК и транскрипцию SREBP-1c [10].

В процессе липогенеза LXR α функционирует как сенсор липидов и значительно повышает экспрессию и активность SREBP-1c, который является ключевым фактором транскрипции, контролирующим экспрессию липогенных генов, и таким образом способствует синтезу ЖК в тканях печени и повышению количества триглицеридов в крови [10]. Также LXR α обуславливает транскрипцию печеночного гена SCD-1, участвующего в процессе производства ЖК [11].

Мишенями SREBP-1c являются гены ферментов синтеза ЖК, такие как синтаза жирных кислот (FAS), ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC) стеариол-КоА-дегидрогеназа (SCD). В условиях, когда количество ЖК, поступающих из крови в печень, и синтезируемых *de novo*, превышает количество ЖК в составе липопротеинов очень низкой плотности и подвергаемых β -окислению, регуляция липидного метаболизма в печени нарушается, что инициирует НАЖБП и приводит к прогрессии стеатоза [10].

Индукция печеночным X-рецептором- α транскрипции SREBP-1c, ацетил-КоА-карбоксилазы (АКК), синтетазы жирных кислот (ЖКК) происходит с участием ретиноидного рецептора X- α (RXR- α), который, в свою очередь, опосредует активность PPAR- α , являющегося регулятором экспрессии генов, участвующих в пероксисомном и митохондриальном β -окислении в печени и скелетных мышцах, а также генов, кодирующих ряд важнейших белков. В межпищеварительный период PPAR- α вызывает образование фактора роста фибробластов 21, стимулирующего окисление ЖК, кетогенез, глюконеогенез [12].

Вместе с PPAR- α в окислении и синтезе ЖК принимает участие другой рецептор активации пролиферации пероксисом PPAR- γ , участвующий в секреции антигипергликемических адипокинов и способствующий уменьшению депонирования неэстерифицированных ЖК в печени и мышечной ткани и накоплению их в жировой ткани. В условиях ИР на фоне ожирения при стеатозе печени происходит уменьшение рецепторов PPAR- α и PPAR- γ , что проявляется прогрессированием процессов липогенеза над окислением и активации провоспалительных цитокинов в печени с последующим развитием стеатогепатита [7]. Активация stellatных клеток сопровождается снижением экспрессии PPAR γ и в дальнейшем увеличением профиброгенного эффекта активированных stellatных клеток за счет повышенной активности транскрипционных факторов, таких как AP-1, оказывающий воздействие на проколлаген-1 и тканевый ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1), что отмечает взаимосвязь перехода stellatных клеток из «адипогенного» в «фиброгенный» фенотип [12]. С другой стороны, экспрессия фарнезоидного X-рецептора (FXR) увеличивается во время активации stellatных клеток, и в последующем влияние на путь регуляции FXR может служить точкой воздействия предупреждения и лечения фиброза печени [12].

A. Sahebkar, G. T. Chew, G. F. Watts, et al. в 2014 г. в экспериментальных моделях НАЖБП у мышей

с ожирением с применением экзогенных PPAR-агонистов отметили предотвращение развития стеатоза печени [13].

В последнее время уделяется внимание роли эндоканнабиноидной системы (ЭС) в развитии НАЖБП через эндоканнабиноидные рецепторы, локализуемые в центральной нервной системе, в жировой ткани, ЖКТ, печени, скелетной мускулатуре. ЭС играет определенную роль в энергетическом обмене, действуя на процессы метаболизма липидов и глюкозы. В норме ЭС тонически неактивна, при ожирении происходит ее гиперактивация, приводящая к увеличению потребления пищи и повышению массы тела [14]. Факторами повышения тонуса ЭС становятся увеличение уровня арахидоновой кислоты, являющейся предшественником эндоканнабиноидов; повышенное содержание жиров в рационе; инсулино- и лептинрезистентность; нарушение генетических механизмов инактивации эндоканнабиноидов; изменение действий медиаторов регуляции энергетического обмена, имеющих функциональную связь с эндоканнабиноидами [14]. В жировой ткани и печени происходит активация периферических каннабиноидных рецепторов 1-го типа с последующей гиперэкспрессией SREBP-1C и стимуляцией липогенеза. В мышечной ткани снижается поглощение глюкозы, развивается гипoadипонектинемия, приводя в итоге к инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, нарушению обмена глюкозы и усилению кардиометаболического риска [11, 14]. В печеночной ткани отмечена также способность каннабиноидных рецепторов 1-го типа оказывать профиброгенные эффекты в отличие от каннабиноидных рецепторов 2-го типа с обратным антифиброгенным действием [14].

В настоящее время исследователи уделяют пристальное внимание еще одному аспекту развития и прогрессирования НАЖБП — полиморфизму генов, связанных с регуляцией обменов липидов и углеводов, воспалением, оксидативным стрессом, фиброгенезом [15, 16]. К таким генам можно отнести рибонуклеотид микроРНК-10b (miRNA-10b), который координирует метаболизм липидов, дифференцировку адипоцитов, секрецию инсулина, подавляет синтез PPAR α , блокада которых приводит к дезактивации генов ферментов окисления СЖК с последующими обменными нарушениями в гепатоците. Изучается полиморфизм гена ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg, который коррелирует с повышенным риском развития ожирения, сахарного диабета, фиброза печени и злокачественного течения МС; полиморфизм гена PNPLA3, кодирующего синтез белка адипонутрина, уменьшает активность триацилглицеролгидролаз и увеличивает концентрацию триглицеридов в результате снижения уровня диглицеридов; ген MTP-493 G/T кодирует белок-переносчик триглицеридов в аполипропротеины очень низкой плотности, полиморфизм которого проявляется нарушением утилизации избытка липидов из клеток печени; носительство аллеля 223Gln полиморфизма Gln223Arg в гене рецептора лептина (LEPR), возможно, предрасполагает к нарушениям метаболизма жиров [15, 16].

Перечисленные процессы приводят к аккумуляции СЖК в гепатоцитах, замедлению их окисления и элиминации триглицеридов, дисбалансу адипокинов, что повышает чувствительность печени к агрессивным факторам [17]. Это становится «первым ударом» в предложенной теории «двух ударов» в патогенезе НАЖБП [3]. В результате разобщения

процессов окисления и фосфорилирования под действием СЖК, в условиях гиперпродукции активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8) развивается хроническое персистирующее воспаление, апоптоз, некроз гепатоцитов [2, 17]. Это становится «вторым ударом» в патогенезе НАЖБП, оказывающим значительное влияние на течение болезни за счет интенсивности воспаления и фиброобразования в ткани печени [3, 17].

В последние годы внимание исследователей все больше привлекает гипотеза «нескольких параллельных факторов» развития НАЖБП [18]. Согласно данной гипотезе, ряд параллельно протекающих процессов, таких как инсулинорезистентность, секреция адипокинов жировой тканью, действие кишечной микрофлоры, генетические факторы, стресс эндоплазматического ретикулума, оксидативный стресс и связанные с ними нарушенные сигнальные связи, могут способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП [18].

НАЖБП — системное заболевание с вовлечением в патологический процесс различных органов, в том числе и кишечника. При контаминации условно-патогенной флорой в условиях дисбиоза происходит нарушение холестеринавого, белкового, жирового обмена, нарушается гепатоэнтеральная циркуляция нутриентов с образованием токсичных метаболитов, повышением проницаемости стенки кишки для токсинов бактерий, усилением оксидативного стресса, прогрессированием стеатоза в стеатогепатит [4, 7]. Активируются Toll-подобные рецепторы кишечника с последующим возникновением функциональных расстройств, в том числе хронического запора. В ряде исследований отмечена корреляция ожирения с хроническим запором (21%); в то же время ожирение наблюдается у 60% лиц с функциональным запором, установленным согласно Римским критериям III, при этом часто наблюдается сочетание запора и анальных трещин у лиц с ожирением (13%) по сравнению с лицами без ожирения (7,7%) [19]. Патология толстой кишки у лиц с ожирением (74%) сопровождается также болями схваткообразного характера в животе, метеоризмом [20].

Установлено, что НАЖБП увеличивает риск возникновения СРК и усугубляет нарушения моторики кишки [21]. Недостаточно изученной остается проблема связи системного воспаления, активации иммунной системы в патогенезе сочетания НАЖБП и СРК [21].

При проведении рентгенологического исследования кишечника у лиц с ожирением часто диагностируют нарушения моторики, утолщение и ригидность стенок толстой кишки, замедление пассажа бария, исчезновение гаустрации, дефекты наполнения различной величины. При морфологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки у лиц с ожирением выявляют кровоизлияния, уменьшение или исчезновение бокаловидных клеток собственной пластинки слизистой оболочки, появление большого количества сегментоядерных лейкоцитов, единичных эозинофилов. В капиллярах собственной пластинки встречаются сгустки фибрина, кровоизлияния, в подслизистой — отек, полнокровные сосуды.

Дивертикулярная болезнь кишечника с частой локализацией дивертикулов, эрозий слизистой оболочки в селезеночном изгибе также возникает у 30% пациентов с ожирением [20].

Известно о влиянии нарушений местного гормонального гомеостаза в кишке на развитие колорек-

тального рака (КРР) [22, 23]. Проведенные в последнее время исследования свидетельствуют о влиянии ожирения на развитие КРР [24]. Гормонально-метаболические изменения при МС, а именно ожирение и сахарный диабет 2-го типа, прогрессирование глюконеогенеза, нарушение липидного метаболизма, интенсификация агрегационных свойств тромбоцитов, снижение процессов анаболизма и активности иммунитета, нарастание митотической активности нелимфоидных соматических клеток, подавление репарации ДНК, развитие метаболической иммунодепрессии играют важную роль в снижении активности клеточного иммунитета. Метаболическая иммунодепрессия, в свою очередь, повышает риск развития рака любой локализации [25].

Согласно исследованиям, проведенным в 1986 г. (Health Professionals Follow-up Study), в которых принимали участие более 45 тысяч мужчин в возрасте 40–75 лет, а также в исследованиях Nurses' Health Study с включением 120 тысяч женщин 30–55 лет выявлена тесная взаимосвязь гиперинсулинемии, лежащей в основе МС, с частым развитием рака толстой и прямой кишки у лиц с избыточной массой тела и низкими физическими нагрузками [26].

По данным исследования V. W. Wong (2011), у 199 включенных в исследование пациентов с НАЖБП аденомы толстой кишки и другие новообразования наблюдались значительно чаще, чем в группе контроля. В 45% случаев выявлено изолированное поражение правых отделов толстой кишки. Чаще распространенность новообразований толстой кишки устанавливалась в группе лиц, страдающих стеатогепатитом, чем у лиц, имеющих стеатоз печени [27].

По данным A. Stadlmaier, et al. (2011), среди включенных в исследование 367 мужчин и 265 женщин установлено, что частота аденом толстой кишки выше у пациентов, страдающих НАЖБП. Аденомы чаще регистрируются у мужчин, носят характер тубулярных с локализацией в прямой кишке [28].

По данным метаанализа K. W. Huang, et al. (2013), включающего 1522 пациентов, выявлена тесная связь аденом толстой кишки и НАЖБ при МС, артериальной гипертензии, курении [29]. В метаанализе W. Ding, et al. (2015) с включением 11905 пациентов отмечена высокая корреляция наличия аденом толстой кишки и НАЖБП, к факторам повышенного риска возникновения аденом при НАЖБП отнесены возраст, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ), дислипидемия, гипергликемия и повышенное артериальное давление [30].

A. G. Renehan и соавт. [31] при крупномасштабном метаанализе 282 137 случаев рака (включены 20 различных видов рака) установлено, что риск КРР у тучных мужчин выше, чем мужчин без ожирения. В другом исследовании, проведенном в Южной Корее (National Health Insurance Corporation Study: 846,5 тыс. мужчин и 479,4 тыс. женщин), выявлен высокий относительный риск развития второй самостоятельной опухоли в толстой кишке в 3,45 раза больше у лиц с $ИМТ \geq 25$ кг/м², чем у лиц с меньшим ИМТ [32]. Имеются данные о том, что у лиц, страдающих СД 2-го типа, чаще возникает КРР [33]. В результате недавнего проведенного Deng и др. [34] систематического обзора и метаанализа, включающего 3 млн пациентов с СД 2-го типа и риском развития КРР, обнаружено, что СД 2-го типа ассоциирован с повышенным риском возникновения КРР по сравнению с лицами без диабета как у мужчин, так и у женщин (суммарная заболеваемость 1,26 (95%), отношение

шансов 1,20–1,31). Данная взаимосвязь также была подтверждена в проведенном Sun and Yu [33] метаанализе индекса ассоциации СД и риска возникновения КРР, который составил 1,29 (95% CI 1,23–1,35). Выделяют различные патогенетические механизмы участия ожирения в колоректальном канцерогенезе: ИР, гиперинсулинемия, дисбаланс адипоцитокинов, изменение функции инсулиноподобного фактора 1 (IGF-1)/IGF-1 рецептора (IGF-1R), хроническое воспаление и индукция окислительного стресса [35]. Хроническая гиперинсулинемия обладает онкогенным потенциалом путем стимуляции продукции сигнальных молекул, увеличивающих клеточную пролиферацию [36].

Увеличение объема и функциональной активности висцерального жира, в частности брыжеечного, наряду с системным действием, создает условия локальной хронической гипоксии колоноцитов. В условиях гипоксии и избытка СЖК в крови колоноциты перестраиваются на анаэробный тип дыхания. В свою очередь, угнетение аэробного гликолиза активизирует апоптоз [37]. Сохранившиеся колоноциты компенсаторно увеличивают на своей поверхности количество инсулиновых рецепторов. Инсулин оказывает влияние на рост нормальных и неопластических эпителиальных клеток при участии системы инсулиноподобного фактора роста (IGF) [36]. Данная система включает в себя высокомолекулярные друг другу и инсулину митогенные пептиды-инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типа (ИФР-1 и ИФР-2), синтезирующиеся в печени и некоторых других тканях под влиянием гормона роста гипофиза и оказывающие митогенное воздействие по паракринному механизму. ИФР-1 и ИФР-2 синтезируются также клетками различных опухолей и являются ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические эффекты злокачественных клеток [38].

Клетки аденокарциномы кишечника содержат инсулин, IGF-рецепторы и IGF-связывающие белки. Тканевый гомеостаз осуществляется балансом данных составляющих, при ИР повышается концентрация IGF-1, снижается уровень IGFBP-3, в результате чего усиливается пролиферация, угнетается апоптоз, возникает злокачественная трансформация клеток [39].

В условиях гиперлептинемии патологическая стимуляция лептиновых рецепторов на поверхности клетки усугубляет процессы онкотрансформации, происходящие под действием факторов роста, активированных ИР. Гиперпродукция резистина детерминирует усиление его физиологических эффектов: нарушение связи инсулина с инсулиновым рецептором и стимуляцию синтеза ИЛ-6 и TNF- α макрофагами. Вследствие экспрессии данных провоспалительных цитокинов в условиях оксидативного стресса стимулируются рост и прогрессия опухоли. Возникающий при этом оксидативный стресс приводит к повреждению молекул ДНК и активации фосфатидилинозитол-3-киназы/АКТ-киназы сигнального пути; оба эти процесса также участвуют в канцерогенезе [40].

Кроме того, в условиях гиперинсулинемии и ИР при высоком уровне глюкозы крови на поверхности опухолевых клеток увеличивается плотность рецепторов, переносчиков глюкозы — GLUT4, необходимых для обеспечения усиления притока глюкозы в клетку [6]. Наряду с этим, в условиях гипоксии опухолевой клетки в митохондриях увеличиваются процессы опухоли-ассоциированного анаэробного гликоли-

за, вследствие которого прогрессирует выработка лактата, усугубляя сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза («кислая среда») [37]. При таких условиях в неизмененных тканях активируются каспазы, ответственные за апоптоз. Необходимо отметить, что опухолевые клетки проявляют устойчивость к подобным условиям за счет усиления деятельности ионного насоса мембраны. В итоге сохраняющийся ацидоз и кислотно-опосредованная активация матриксных металлопротеаз приводят к дезинтеграции внеклеточной матрицы неизмененных тканей, окружающих опухоль, способствуя миграции опухолевых клеток [37].

Все изложенное подчеркивает наличие устойчивых взаимосвязей и взаимовлияний НАЖБП и патологии кишечника, что определяет необходимость детального обследования данной категории пациентов для разработки соответствующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с коморбидной патологией.

Авторский вклад: написание статьи — Е. А. Лаптева, И. В. Козлова; утверждение рукописи для публикации — И. В. Козлова.

References (Литература)

- Buyeverova YeL, Drapkina OM, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease at atherogenic dyslipidemia: therapeutic options of internist. Russian medical news 2014; XIX (3): 28–36. Russian (Буеверова Е. Л., Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста. Российские медицинские вести 2014; XIX: 3: 28–36).
- Bueverov SA, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenetic therapy. Clinical prospects of gastroenterology, hepatology 2009; 1: 3–9. Russian (Буеверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2009; 1: 3–9).
- Balukova EV, Assumption YP. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Poliklinika. Spetsvyпуск: Gastroenterologiya 2014; 1: 45–48. Russian (Балукова Е. В., Успенский Ю. П. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Поликлиника. Спецвыпуск: Гастроэнтерология 2014; 1: 45–48).
- Silva J, Meyenn F, Howell J. Regulation of adaptive behaviour during fasting by hypothalamic Foxa2. Nature 2009; 462: 646–650.
- Moya M, Benet M, Guzman C, et al. Foxa1 reduces lipid accumulation in human hepatocytes and is down-regulated in nonalcoholic fatty liver. PLOS One 2012; 7 (1): 1–17.
- Verbovoy AF, Solomonov ES, Pashentseva AV. Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. University proceedings. Volga region 2012; 3 (23): 52–59. Russian (Вербовой А. Ф., Соломонова Е. С., Пашенцева А. В. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион 2012; 3 (23): 52–59).
- Starodubova AV. Overweight and obesity as risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. Archive of internal medicine 2014; 5 (19): 10–20. Russian (Стародубова А. В. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени. Архив внутренней медицины 2014; 5 (19): 10–20).
- Titov VN, Ivanova KV, Malyshev PP, et al. The unity of pathogenesis of insulin resistance syndrome and non-alcoholic fatty disease of liver: The metabolic disorder of fatty acids and triglycerides. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2012; 11: 3–12. Russian (Титов В. Н., Иванова К. В., Малышев П. П. и др. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени: Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. Клиническая лабораторная диагностика 2012; 11: 3–12).
- Schekotova AP. State of epithelium in chronic diffusive liver diseases. Perm medical journal 2009; 26 (2): 78–82. Russian (Щекотова А. П. Состояние эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. Пермский медицинский журнал 2009; 26 (2): 78–82).
- Ferre P, Foutelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. Diabetes Obes Metab 2010; 12 (2): 83–92.
- Kosobyan EP, Smirnova OM. Current concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetes mellitus 2010; 1: 55–64. Russian (Кособян Е. П., Смирнова О. М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет: Диагностика, контроль и лечение 2010; 1: 55–64).
- Ivashkin VT. Nuclear receptors and liver disease. Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology 2010; 20 (3): 4–8. Russian (Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2010; 20 (3): 4–8).
- Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. Expert Opin Pharmacother 2014; 15 (4): 493–503.
- Romantsova TI, Dedov II, Kuznetsov IS. Endocannabinoid system: structure and potential in regulating weight and metabolism. Obesity and Metabolism 2006; 4: 2–11. Russian (Романцова Т. И., Дедов И. И., Кузнецов И. С. Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела. Ожирение и метаболизм 2006; 4: 2–11).
- Dongiovanni P, Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism Clinical and Experimental 2015; X: 3–12.
- Zvenigorodskaya LA. Nonalcoholic fatty liver disease: evolution of ideas. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology 2015; 2: 16–22. Russian (Звенигородская Л. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2015; 2: 16–22).
- Butorova LI. The non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, principles of diagnosis, modern treatment options: A Guide for Physicians. M.: Forte Print, 2012; 52 p. Russian (Буторова Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2012; 52 с.).
- Dai X, Wang B. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology Research and Practice 2015: 1–6.
- Maevskaya YeA, Kucheryavy YuA, Maev IV. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual of obvious association in practice of the gastroenterologist? Clinical prospects of gastroenterology, hepatology 2015; 1: 27–36. Russian (Маевская М. В., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии 2015; 1: 27–36).
- Anisimova EV, Kozlova IV, Volkov SV, et al. Pathology of digestive organs at adiposity (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2011; 7 (4): 851–856. Russian (Анисимова Е. В., Козлова И. В., Волков С. В. и др. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2011; 7 (4): 851–856).
- Scalera A, Minno M, Tarantino G. What does irritable bowel syndrome share with non-alcoholic fatty liver disease? World J Gastroenterol 2013 September 7; 19 (33): 5402–5420.
- Kozlova IV, Osadchuk MA, Kvetnoy IM. Changes of APUD system of the colon as a risk factor for colorectal cancer. Clinical Medicine 1999; 8: 26–29. Russian (Козлова И. В., Осадчук М. А., Кветной И. М. Изменения АПУД-системы толстой кишки как фактор риска развития колоректального рака. Клиническая медицина 1999; 8: 26–29).
- Kozlova IV, Osadchuk MA, Kvetnoy IM, et al. Melatonin and serotonin in inflammatory diseases of the colon and colorectal cancer. Clinical Medicine 2000; 78 (6): 32–35. Russian (Козлова И. В., Осадчук М. А., Кветной И. М. и др. Мелатонин и серотонин при воспалительных заболеваниях толстой кишки и при колоректальном раке. Клиническая медицина 2000; 78 (6): 32–35).

24. Uslu S, Ozcelik E. Metabolic syndrome and colorectal cancer: a review. *The Journal of Medical Sciences Report and Research* 2013; 1: 1–9.
25. Armillaria TG. Cancer and the metabolic syndrome: a common ground. *World of Science, Culture, Education* 2010; 5 (24): 271–274.
26. Michaud D, Giovannucci E, Willett W. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286 (8): 921–929.
27. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60 (6): 829–36.
28. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011; 270 (1): 41–9.
29. Huang KW, Leu HB, Wang YJ, et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have higher risk of colorectal adenoma after negative baseline colonoscopy. *Colorectal Dis* 2013; 15 (7): 830–5.
30. Ding W, Fan J, Qin J. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (1): 322–33.
31. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.
32. Nikitin YuP, Openko TG, Simonova GI. Metabolic syndrome and its components as possible modified risk factors (Literature review). *Siberian journal of oncology* 2012; 2 (50): 68–72. Russian (Никитин Ю.П., Оленко Т.Г., Симонова Г.И. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). *Сибирский онкологический журнал* 2012; 2 (50): 68–72).
33. Khalili H, Chan A. Is Diabetes a Risk Factor for Colorectal Cancer? *Digestive Diseases and Sciences* 2012; 57: 1427–1429.
34. Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (6): 1576–85.
35. Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia* 2003; 46: 595–607.
36. Shaposhnikov AV. Colorectal cancer: Carcinogenesis and onkoprovention: A guide for physicians. Moscow: Forte Print; 2015; 160 p. Russian (Шапошников А.В. Колоректальный рак: Канцерогенез и онкопревенция: пособие для врачей. Москва: Форте принт; 2015; 160 с.).
37. Pelicano H, Xu RH, Du M, et al. Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. *J Cell Biol* 2006; 175: 913–923.
38. Nikolaev AA, Gerstein ES, Korotkov EA, et al. Colorectal cancer and IGF. *Oncological coloproctology* 2013; 2: 11–14. Russian (Николаев А.А., Герштейн Е.С., Короткова Е.А. и др. Колоректальный рак и инсулиноподобные факторы роста. *Онкологическая колопроктология* 2013; 2: 11–14).
39. Gionleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *W. J. G.* 2011; 17 (4): 444–448.
40. Shirakami Y, et al. Chemoprevention of colorectal cancer with obesity. *World J Gastroenterology* 2014; 20 (27): 8939–8946.

УДК 616-08-039.71

Оригинальная статья

ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН РАННЕГО ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

С. Н. Толстов — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **И. А. Салов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **А. П. Ребров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

CHANGES IN VASCULAR WALL STIFFNESS AND CENTRAL AORTIC PRESSURE IN WOMEN OF EARLY POSTMENOPAUSAL PERIOD AND THE POSSIBILITIES OF CORRECTION OF THE REVEALED DISTURBANCES

S. N. Tolstov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Faculty of Medicine, Assistant, Candidate of Medical Science; **I. A. Salov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Medicine, Professor, Doctor of Medical Science; **A. P. Rebrov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Therapy of Faculty of Medicine, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 12.01.2017 г.

Дата принятия в печать — 20.02.2017 г.

Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Изменения жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у женщин раннего постменопаузального периода и возможности коррекции выявленных нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (1): 34–41.

Измерение показателей ЦАД и аугментации может иметь дополнительные преимущества для характеристики состояния сердечно-сосудистой системы, чем только определение жесткости сосудистой стенки. *Цель:* оценка изменений показателей ЦАД и артериальной жесткости у женщин раннего постменопаузального периода на фоне длительного применения МГТ 1 мг Е2 / 2 мг ДРСП. *Материал и методы.* В исследование включены 162 женщины в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом (КС). Пациентки разделены на 2 группы: в основной группе 84 пациентки, которым назначена МГТ 1 мг Е2 / 2 мг ДРСП (препарат Анжелик, Bayer); в контрольной группе 78 женщин, не получавших МГТ. Длительность наблюдения 5,2 года. Проводили СМАД с оценкой показателей артериальной ригидности (RWTT, Alx, ASI, AASI, (dP/dt) max.), показателей ЦАД. Исследовали аоСРПВ. *Результаты.* Исходное повышение аоСРПВ выявлено у 15 (21,4%) женщин основной группы и у 19 (24,3%) пациенток группы контроля (p=0,4). У женщин обеих групп к окончанию исследования обнаружено повышение аоСРПВ, более выраженное у женщин группы контроля. Повышение ПАДао установлено у 25 (29,7%) женщин основной группы и у 25 (32%) женщин группы контроля (p=0,84). У женщин обеих групп отмечено достоверное снижение САДао и ДАДао, но степень снижения САДао у женщин основной группы больше (p<0,001). У женщин основной группы к окончанию исследования выявлено снижение ПАДао с 38,4±6,2 до 35,3±4,19 мм рт.ст. (p<0,001) и отсутствие изменений ПАДао у женщин группы контроля. Установлено значимое увеличение