

УДК 576.3

**М. А. Вульф, Г. Л. Кузнецов, А. А. Комар
Л. А. Сафиуллина, Е. Н. Карпеева, Д. А. Шунькина
М. М. Бограя, Н. Д. Газатова
Е. В. Кириенкова, Л. С. Литвинова**

108

**ВЛИЯНИЕ IL-1В И IL-8 НА МЕХАНИЗМЫ ЦИТОПРОТЕКЦИИ
В ТКАНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ
С СОПУТСТВУЮЩИМИ ПАТОЛОГИЯМИ**

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

Рецензия от 19.12.2021 г.

Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с ожирением составляет 62–93 %, сахарного диабета (СД) 2-го типа – 55,5 %. Формирование хронического субклинического воспаления при ожирении способствует развитию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, что лежит в основе патогенеза ассоциированных с ожирением заболеваний – СД 2-го типа и НАЖБП.

В исследование были включены 130 пациентов с морбидным ожирением и сопутствующими заболеваниями (НАЖБП и СД 2-го типа). Оценку уровня экспрессии генов (NRF2, TFAM, AMPK, HSF1, HSP70) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с подтверждением детекции белкового продукта методом вестерн-блот. Концентрацию цитокинов (IL-1β, IL-8) измеряли в плазме крови с использованием мультиплексного анализа в формате проточной флюориметрии. Доказано, что повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-8 в плазме крови у больных морбидным ожирением ассоциировано с развитием НАЖБП и СД 2-го типа. Установлено, что рост экспрессии гена HSF1 в ткани печени положительно связан с наличием стеатоза и отрицательно – с экспрессией гена AMPK. Выявлено, что снижение экспрессии генов NRF2 и TFAM в печени может указывать на митохондриальную дисфункцию гепатоцитов. Таким образом, ключевым фактором, способствующим развитию НАЖБП и СД 2-го типа при морбидном ожирении, является нарушение функционирования систем, обеспечивающих поддержание окислительно-восстановительного баланса, за счет подавления продукции факторов NRF2, TFAM, AMPK, HSF1, HSP70 в ткани печени.

Obesity is a global health problem. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese patients is 62–93 %, in type 2 diabetes is prevalent and reaches 55.5 %. The development of chronic subclinical inflammation in obesity contributes to the development of oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which underlie the pathogenesis of obesity-associated diseases, i.e., type 2 diabetes and NAFLD.



The study included 130 patients with morbid obesity and comorbid diseases (NAFLD and type 2 diabetes). The gene expression level (NRF2, TFAM, AMPK, HSF1, HSP70) was determined by real-time PCR and the detection of protein products was confirmed by Western blot. The concentration of cytokines (IL-1 β , IL-8) was measured in plasma by multiplex analysis in flow fluorometry format. It was demonstrated that an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-8 in blood plasma was associated with the development of NAFLD and type 2 diabetes in patients with morbid obesity. It was found that an increase in the expression of HSF1 in liver tissue was positively associated with the presence of steatosis and negatively associated with the expression of AMPK. It was found that a decrease in the expression of NRF2 and TFAM in the liver may indicate mitochondrial dysfunction of hepatocytes. Thus, the key factor contributing to the development of NAFLD and type 2 diabetes in morbid obesity is the disruption of the function of systems that maintain redox balance by suppressing the production of the factors NRF2, TFAM, AMPK, HSF1, HSP70 in liver tissue.

Ключевые слова: НАЖБП, СД 2-го типа, цитопротекция, митохондрии, цитокины

Keywords: NAFLD, type 2 diabetes, cytoprotection, mitochondria, cytokines

Введение

Абдоминальное ожирение, ассоциированное с дисрегуляцией липидного обмена на системном уровне, способствует формированию стеатоза, стеатогепатита и может прогрессировать до фиброза, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Все вышеперечисленные процессы объединены понятием «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП). НАЖБП – мультисистемное хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется взаиморегуляцией различных метаболических, провоспалительных, цитопротекторных путей, реализуемых в ткани печени.

В настоящее время наблюдается рост частоты заболеваемости НАЖБП во всех странах мира [9]. Известен ряд патологий, которые неразрывно связаны с НАЖБП – инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, в основе которых лежит хроническое субклиническое воспаление жировой ткани (ЖТ) [17].

Так, увеличение массы ЖТ при ожирении приводит не только к формированию хронического воспаления в пределах данного органа, но и к повышению содержания провоспалительных цитокинов в системном кровотоке. В частности, цитокины способствуют развитию окислительного стресса и воспаления в ткани печени, нарушают чувствительность гепатоцитов к инсулину. Интерлейкин (IL)-8/CXCL8 – ключевой хемокин, который привлекает нейтрофилы в очаг воспаления, вызывая повреждение гепатоцитов [13]. IL-1 β , продуцируемый клетками печени, способствует активации резидентных иммунных клеток и привлечению других лейкоцитов в поврежденный орган, что приводит к хроническому воспалению. *In vivo* было показано, что IL-1 β повышает скорость синтеза жирных кислот в печени [11].



Известно, что в основе патогенеза многих заболеваний лежит дисрегуляция систем, поддерживающих окислительно-восстановительный баланс. Так, митохондриальная дисфункция вызывает накопление чрезмерного количества активных форм кислорода (АФК) в клетке, что приводит к развитию окислительного стресса [15]. Фактор теплового шока (HSF1) и ядерный эритроидный фактор 2 (NRF2), напротив, ответственны за активацию цитопротекторных путей, которые имеют решающее значение для функционирования клеток в условиях окислительного, воспалительного и теплового стресса благодаря запуску нижестоящих генов-мишеней [4].

Учитывая вышесказанное, целью исследования стала оценка влияния цитокинов IL-1 β , IL-8 на факторы цитопротекции в печени у больных ожирением, ассоциированным с НАЖБП. Мы предполагаем, что изучение аспектов регуляции этих процессов в гепатоцитах может стать основой для разработки фармакологических подходов, направленных на лечение патологий, сопряженных с метаболической дисфункцией (НАЖБП, ожирение, СД 2-го типа, атеросклероз).

Материалы и методы

Характеристика исследуемых групп. В исследование были включены 130 пациентов с ожирением (44,45 \pm 8,87 лет; 45,3 \pm 8,43 кг/м²; 55 мужчин и 75 женщин) с сопутствующими патологиями: НАЖБП, СД 2-го типа, артериальная гипертензия. Группу контроля составили 45 условно здоровых доноров (39,2 \pm 9,9 лет; 21,8 \pm 3,29 кг/м²; 20 мужчин и 25 женщин). Все участники исследования дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (2000) и Протоколом к Конвенции о правах человека и биомедицине (1999). Протокол исследования утвердил Локальный этический комитет Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта (протокол №1 БФУ им. И. Канта от 28 февраля 2019 г.).

Материалы исследования. Для биохимического и иммунологического исследований была использована венозная кровь из локтевой вены от пациентов исследуемых групп и группы контроля, взятая натощак в вакутейнеры с ЭДТА и с активатором свертываемости крови до проведения оперативных вмешательств. Биоптаты печени, взятые во время плановых бариатрических и рутинных лапароскопических операций (паховая грыжа справа или слева, бедренная, диафрагмальная и вентральная грыжи, нефроптоз) у исследуемых групп, были использованы для гистологических и молекулярных исследований.

Биохимический анализ сыворотки крови. Анализ биохимических показателей в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе Furuno SA-180 (Furuno Electric Company, Хиого, Япония) с использованием тест-систем DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Holzheim, Германия). Индекс атерогенности (ИА \geq (общий холестерин – липопротеины высокой плотности (ЛПВП))/ЛПВП) рассчитывали для всех субъектов.



Определение уровня цитокинов в плазме крови. Уровни цитокинов в плазме крови оценивали с помощью мультиплексного анализа в формате проточной флуориметрии (Bio-Plex Protein Assay System, BioRad, Heracles, CA, USA) с использованием тест-систем Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex (Bio-Rad, Heracles, CA, США).

Определение уровня экспрессии генов в биоптатах печени. Тотальную РНК из биоптатов печени выделяли с помощью реактива ExtractRNA (Евроген, Россия). Обратную транскрипцию образцов тотальной РНК осуществляли с использованием набора MMLV RT (Евроген, Россия). ПЦР в реальном времени проводили на CFX96 Touch (Bio-Rad, Heracles, CA, USA). Уровень экспрессии генов *АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK)*, *NRF2*, *HSF1*, *белка теплового шока (HSP) 70*, *митохондриального фактора транскрипции (TFAM)* рассчитывали относительно референсного гена — *рибосомального белка большой субъединицы Р0 (RPLPO)* с использованием Delta-Delta Ct.

Полуколичественное определение содержания белков с помощью иммуноблоттинга было проведено с использованием специфических моноклональных антител (Thermo Fisher, Waltham, MA, США), miniPROTEAN®Tetra Cell Systems и mini-Trans-blot®Turbo Transfer System (Bio-Rad, Heracles, CA, США). Общий белок выделяли из биоптатов печени с помощью буфера RIPA (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA). Для измерения общей концентрации белка использовали метод Бредфорда (Pierce BCA Protein Assay Kit, Thermo Fisher, Waltham, MA, США). Специфические белки были обнаружены с помощью системы визуализации ChemiDoc MP (Bio-Rad, Heracles, CA, USA). Денситометрию выполняли с помощью программного обеспечения ImageLab (Bio-Rad, Heracles, CA, USA).

Гистологический анализ биоптатов печени. Парафиновые срезы биоптатов печени окрашивали гематоксилин-эозином. Традиционное гистологическое исследование проводили с применением микроскопа Leica DM3000 (Leica Microsystems, Weitzlar, Германия). Кроме того, степень стеатоза и инфильтрацию лимфоцитов оценивали с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic 250 FLASH (3DHISTECH, Венгрия, Будапешт) и программного обеспечения ImageJ.

Для диагностики наличия и прогрессирования НАЖБП использовали следующие индексы: индекс стеатоза, индекс активности НАЖБП и шкалу BARD (Score for NAFLD Fibrosis).

Формула индекса стеатоза $\geq 8 \cdot$ аланинаминотрансфераза (АЛТ)/ аспаратаминотрансфераза (АСТ) + индекс массы тела (ИМТ) (+2 – СД 2-го типа; +2 – пол женский) [7]. Если итоговое значение показателей было ниже 30 усл. ед., то диагноз НАЖБП исключали, более 30 указывало на высокую вероятность наличия НАЖБП.

Для расчета индекса активности НАЖБП использовали сумму баллов по следующим показателям: степень стеатоза, оценка наличия очагов воспаления в поле зрения, баллонирование клеток [10].

Риск прогрессирования фиброза был рассчитан по шкале BARD на основании следующих показателей: ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, наличие диабета [1].



Статистический анализ. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью тестов Колмогорова — Смирнова. Поскольку исследуемые выборки соответствовали нормальному распределению, гипотеза о равенстве средних значений выборки была проверена с помощью *t*-критериев Стьюдента. Для оценки значимости различий между независимыми количественными выборками, не подчиняющимися нормальному закону распределения, использовали непараметрический критерий Краскела — Уоллиса. Для выявления статистически значимых различий между группами был проведен попарный анализ с применением непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни для независимых групп. Корреляционные связи между изучаемыми показателями определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$. Для визуализации данных использовали программу GraphPad Prism 9.0.

Результаты

У больных морбидным ожирением регистрировались нарушения липидного обмена: уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) превышали контрольные значения. Напротив, уровень ЛПВП был снижен. Уровни глюкозы и инсулина, печеночных проб (АСТ/АЛТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)) были значимо повышены у пациентов с морбидным ожирением относительно контрольных значений (табл.).

Уровни цитокинов — IL-1 β , IL-8/CXCL8 и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови были выше относительно группы контроля.

Анализ биоптатов печени в контрольной группе не выявил признаков воспаления, однако в гепатоцитах встречались жировые включения (4%). У всех пациентов с морбидным ожирением, на основании проведенного анализа индекса стеатоза, регистрировалась 100%-ная вероятность наличия НАЖБП. Анализ биопсии печени у больных морбидным ожирением позволил выявить значительные гистологические изменения: стеатоз, дистрофию гепатоцитов, увеличение паренхимы печени, инфильтрацию лимфоцитами, фиброз. Вероятность наличия стеатогепатита у данной категории пациентов, рассчитанная по индексу активности НАЖБП, распределилась следующим образом: высокая вероятность регистрировалась у 47% (≥ 5 баллов), умеренная — у 31% (3–4 балла) и отсутствие стеатогепатита — у 22% (0–2 балла) пациентов. Обнаружено, что 82% пациентов имели высокий риск фиброза, согласно шкале BARD.

У пациентов с морбидным ожирением нами было зафиксировано снижение экспрессии генов *AMPK*, *HSP70*, *NRF2* в биоптатах печени (рис. 1, 2). Напротив, экспрессия генов *HSF1* в печени была увеличена относительно контроля. Содержание белка *HSF1*, *AMPK*, *SIRT1*, *HSP70*, *NRF2* в ткани печени пациентов не изменялось. Уровень экспрессии гена *TFAM* и содержание его белка в печени не изменялись относительно группы контроля, но имели тенденцию к снижению.

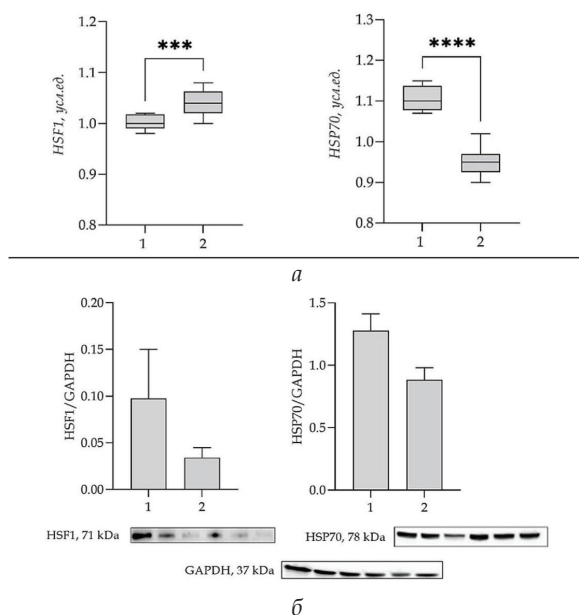


Рис. 1. Уровни экспрессии генов *HSP70*, *HSF1* (а) и содержание их белков (б) в биоптатах печени исследуемых групп

Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – больные морбидным ожирением; значимость определена с использованием критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

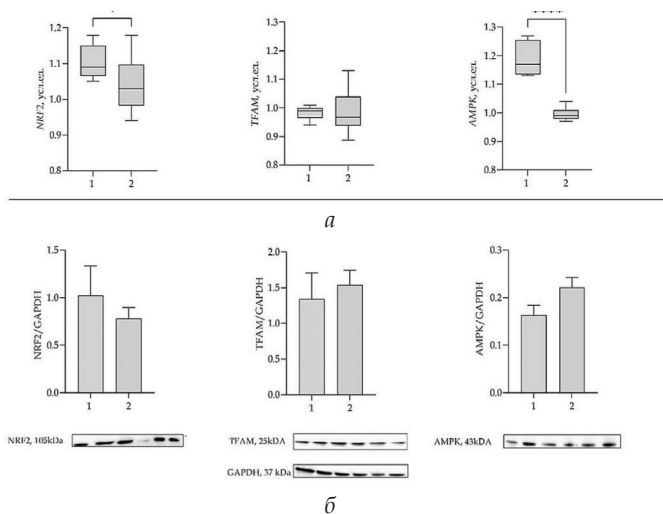


Рис. 2. Уровни экспрессии генов *NRF2*, *TFAM*, *AMPK* (а) и содержание их белков (б) в ткани печени исследуемых групп

Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – больные морбидным ожирением; значимость определена с использованием критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок; * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$.



Клинические и лабораторная характеристика исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа (n≥45)	Группа больных ожирением (n≥130)
Пол (м/ж)		
Возраст, лет	39,2±9,9	44,45±8,87
ИМТ, кг/м ²	21,8±3,29	45,3±8,43
СД 2-го типа, %	—	66
Гипертоническая болезнь, %	—	54
Общий холестерин (<5,2), ммоль/л	4,67±0,87	5,26±1,18**
Триглицериды (<2,53), ммоль/л	1,33±0,88	1,94±0,89*
Холестерин ЛПВП (0,78–1,81), ммоль/л	1,50±0,56	1,24±0,61*
Холестерин ЛПНП (0,00–3,4), ммоль/л	2,32±0,73	3,04±0,81**
Глюкоза (3,9–6,4), ммоль/л	4,05±1,53	6,65±2,41**
АСТ (<41), ед./л	18,84±4,97	28,65±20,93**
АЛТ (<35), ед./л	14,38±3,88	27,81±24,50**
Коэффициент де Ритиса (0,91–1,75), усл. ед.	1,12±0,26	1,2±0,63 p≥0,0221
Индекс атерогенности, ИА	1,71±0,46	3,72±1,79**
ЩФ (<258), ед./л	106,2±81,35	182,7±57,30**
ГГТ (<49), ед./л	13,76±8,53	57,75±48,81**
СРБ до 5,0 мг/л	3,58 (0,57–5,07)	6,57 (3,31–12,05) **
Индекс стеатоза, %	—	100 %
Индекс активности НАЖБП, %	—	22 – легкая активность 31 – умеренная активность 47 % – заметная/ высокая активность
Риск развития фиброза по шкале BARD, %	—	18 – низкий 82 – высокий
IL-1β, пг/мл	0,99 (0,75–1,43)	2,71 (1,62–4,18) **
IL-8, пг/мл	1,35 (0,45–1,73)	4,11 (2,30–6,72) **
Инсулин, пг/мл	44,88 (28,51–128,5)	242,0 (107,8–1468) **

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, значимость определялась с помощью t-критерия (среднее±стандартное отклонение), критерия Манна – Уитни для двух независимых. Контрольные значения указаны в скобках под названием метаболита.

Обсуждение

НАЖБП является одним из распространенных заболеваний в гепатологии [12; 14]. В патогенезе НАЖБП ключевую роль играет инсулинорезистентность и окислительный стресс [14]. Механизмы прогрессирова-



ния стеатоза до стеатогепатита и фиброза до сих пор остаются мало изученными. Выявленное нами повышение уровня трансаминаз ЩФ и ГГТ у больных морбидным ожирением свидетельствует о гепатоцеллюлярном повреждении печени и нарушении оттока желчи или холестазае.

При ожирении миграция клеток иммунной системы в ткани, чувствительные к инсулину (ЖТ и скелетная ткань, печень), приводит к субклиническому хроническому воспалению [22]. Повышение уровней (относительно контроля) провоспалительных медиаторов IL-1 β , IL-8/

CXCL8 и СРБ в циркуляции при морбидном ожирении свидетельствует о наличии системного воспаления у данной категории больных, на что также указывают взаимосвязи ИМТ с IL-1 β ($r \geq 0,78$, $p \geq 0,001$) и СРБ ($r \geq 0,56$, $p \geq 0,003$). Кроме этого у больных морбидным ожирением рост продукции IL-1 β был ассоциирован с наличием СД 2-го типа ($r \geq 0,46$, $p \geq 0,02$).

IL-1 β синтезируется в качестве предшественника. Превращение в биологически активную форму происходит через цитоплазматический белковый комплекс, известный как инфламмосома [5]. Многочисленные исследования показали, что высвобождение митохондриальной ДНК (мтДНК), продукция АФК, митохондриальный стресс, разрыв лизосом с высвобождением катепсина В связаны с активацией инфламмосом [5]. Формирование инфламмосом приводит к гибели гепатоцитов и активации звездчатых клеток печени [20].

Поскольку апоптоз гепатоцитов является центральным событием в инициации и поддержании процесса фиброобразования, аутофагию рассматривают как антифиброгенный путь, необходимый для выживания клеток печени. Аутофагия контролирует клеточный гомеостаз путем деградации белков, липидов и органелл [4]. Многочисленные исследования показали, что существуют взаимосвязи между аутофагией и реакцией теплового шока [4]. Так, транскрипционные факторы HSF1 и NRF2 контролируют транскрипцию генов, кодирующих антиоксидантные и метаболизирующие ферменты, шапероны, белки, участвующие в репарации и удалении поврежденных молекул, поддерживая клеточный окислительно-восстановительный баланс [4].

Согласно полученным нами данным, увеличение содержания IL-1 β в кровотоке способствовало снижению экспрессии транскрипционного фактора, ответственного за активацию цитопротекторных генов в печени, что подтверждается отрицательной корреляцией между плазменным уровнем IL-1 β и экспрессией гена *NRF2* в печени ($r \geq -0,82$, $p \geq 0,008$).

Так, в исследованиях на гепатоцитах мышей *Nrf2*^{-/-}, которых содержали на диете с высокой концентрацией жиров в течение 24 недель, было показано, что клетки имели набухшие митохондрии с редуцированными кристами и разрушенными мембранами [3] и, как следствие, низкий уровень АТФ, сниженную активность ферментов окисления жирных кислот. Исследования на кардиомиоцитах мышей *HSF1*^{-/-} показали значительное усиление окисления митохондриальных белков, связанное с повышением проницаемости митохондриальной мембраны и открытием пор [3]. Таким образом, исследования на клеточных линиях с делецией данных транскрипционных факторов были связаны с развитием окислительного стресса и нарушением функций митохондрий.



Обнаруженные нами положительные взаимосвязи между экспрессией гена *NRF2* и содержанием белка *HSF1* в биоптатах печени ($r \geq 0,70$, $p \geq 0,006$) у пациентов с морбидным ожирением частично подтверждают вышесказанное. Однако выявленная разнонаправленная динамика экспрессии гена *HSF1* и содержания его белка в ткани печени может быть следствием РНК-зависимой эпигенетической регуляции. Известно, что повышение *miR-455-3p* при фиброзе печени подавляет экспрессию гена *HSF1*, взаимодействуя с 3'-UTR областью мРНК, и ингибирует активацию звездчатых клеток [21].

Одной из мишеней *NRF2* является транскрипционный фактор *TFAM* [18]. *TFAM* полностью покрывает мтДНК с образованием нуклеосомы, которая также может защищать мтДНК от АФК [2]. При этом *TFAM* способен поддерживать количество копий мтДНК и регулировать их репликацию [2]. Нами было выявлено, что содержание белка *TFAM* в биоптатах печени у больных ожирением отрицательно коррелировало с ИМТ ($r \geq -0,64$, $p \geq 0,003$), наличием стеатоза ($r \geq -0,58$, $p \geq 0,019$), АСТ/АЛТ ($r \geq -0,53$, $p \geq 0,033$), что может указывать на митохондриальную дисфункцию в печени у больных морбидным ожирением.

Следует отметить, что *HSF1* и *NRF2* способны модулировать экспрессию генов белков теплового шока (*HSP70*, *HSP90*) и белков, ассоциированных с формированием аутофагосомы *p62/SQSTM1* и активирующих фактор транскрипции 3 (*ATF3*) [4]. В целом на снижение экспрессии гена *HSP70* у больных ожирением влияли ИМТ и СРБ ($r \geq -0,51$, $p \geq 0,002$ и $r \geq -0,48$, $p \geq 0,027$ соответственно). При этом уровень *IL-8* в циркуляции отрицательно коррелировал с содержанием белка *HSP70* ($r \geq -0,70$, $p \geq 0,002$) в ткани печени.

Было показано, что наличие НАЖБП, стеатогепатита и фиброза ассоциированы с активацией экспрессии гена *CXCL8* в печени и его содержанием в циркуляции [13]. Считается, что повышение уровня экспрессии *HSP70* обеспечивает цитопротекцию за счет ингибирования компонентов воспалительных сигнальных путей, таких как фактор транскрипции *NF-κB* [6], и снижения продукции провоспалительных медиаторов *IL-6*, *IL-8* и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (*MCP-1*) [8]. Однако у больных морбидным ожирением на фоне повышенного воспалительного статуса мы наблюдали противоположную картину, свидетельствующую об ограничении / истощении компенсаторных возможностей в отношении активности исследуемых нами цитопротекторных генов.

Регуляция аутофагии может осуществляться *mTOR*-зависимыми путями, где *AMPK* способна стимулировать аутофагию и поддерживать биогенез митохондрий, необходимый для гомеостаза [23]. С другой стороны, активация *AMPK* снижает синтез свободных жирных кислот и увеличивает их окисление, подавляет продукцию эндогенной глюкозы в печени, снижая экспрессию генов ключевых глюконеогенных ферментов, фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы [19]. В [3] показано, что *AMPK* и *HSF1* являются антагонистами. Повышение экспрессии гена *HSF1* положительно коррелировало с наличием стеатоза ($r \geq 0,73$, $p \geq 0,001$) у больных морбидным ожирением. Это может быть одной из причин снижения экспрессии *AMPK*. Предполагают, что *HSF1* активирует липогенез в печени посредством подавления активности *AMPK* [16].



Таким образом, повышение продукции провоспалительных цитокинов при ожирении способствует прогрессированию НАЖБП и СД 2-го типа. Цитокины напрямую или опосредованно негативно влияют на цитопротекторные механизмы в печени при ожирении. Выявленное нами подавление экспрессии гена *TFAM* приводит к митохондриальной дисфункции в печени у больных морбидным ожирением. Снижение экспрессии генов (*NRF2*, *AMPK*, *HSP70*), ассоциированных с антиоксидантной защитой / цитопротекторными реакциями клеток, свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов в печени при морбидном ожирении. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, уточняющие роль факторов *HSF1* и *NRF2* в регуляции аутофагии и их вклад в патогенез метаболических нарушений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания № FZWM-2020-0010, Совета по грантам президента РФ № МК-2072.2022.3 и Программы стратегического академического лидерства Балтийского федерального университета им. И. Канта (ПРИОРИТЕТ 2030).

Список литературы

1. *BARD Score for NAFLD Fibrosis*. URL: <https://www.mdcalc.com/bard-score-nafl-d-fibrosis> (дата обращения: 11.04.2022).
2. *Chandrasekaran K., Anjaneyulu M., Choi J. et al. Role of mitochondria in diabetic peripheral neuropathy: Influencing the NAD⁺-dependent SIRT1-PGC-1 α -TFAM pathway // Rev. Neurobiol. 2019. Vol. 45. P. 177–209.*
3. *Dai S., Tang Z., Cao J. et al. Suppression of the HSF1-Mediated Proteotoxic Stress Response by the Metabolic Stress Sensor AMPK // EMBO J. 2015. Vol. 34. P. 275–293.*
4. *Dayalan Naidu S., Kostov R. V., Dinkova-Kostova A. T. Transcription factors Hsf1 and Nrf2 engage in crosstalk for cytoprotection // Trends Pharmacol Sci. 2015. Vol. 36, №1. P. 6–14.*
5. *Fenini G., Contassot E., French L. E. Potential of IL-1, IL-18 and Inflammasome Inhibition for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases // Front. Pharmacol. 2017. Vol. 8:278.*
6. *Ferat-Osorio E., Sánchez-Anaya A., Gutiérrez-Mendoza M. et al. Heat shock protein 70 down-regulates the production of toll-like receptor-induced pro-inflammatory cytokines by a heat shock factor-1/constitutive heat shock element-binding factor-dependent mechanism // J Inflamm. 2014. Vol. 11:19.*
7. *Hepatic Steatosis Index (HSI)*. URL: <https://www.mdapp.co/hepatic-steatosis-index-hsi-calculator-357/> (дата обращения: 11.04.2022).
8. *Luo X., Zuo X., Zhou Y. et al. Extracellular heat shock protein 70 inhibits tumour necrosis factor- α induced proinflammatory mediator production in fibroblast-like synoviocytes // Arthritis Res Ther. 2008. Vol. 10, №2:R41.*
9. *Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases // Transl Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 5, №16.*
10. *NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Activity Score*. URL: <https://www.mdcalc.com/nafl-d-non-alcoholic-fatty-liver-disease-activity-score#use-cases> (дата обращения: 11.04.2022).
11. *Negrin K. A., Roth Flach R. J., DiStefano M. T. et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis // PloS one. 2014. Vol. 9, №9:e107265.*



12. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans // *Mol. Metab.* 2021. Vol. 50:101122.
13. Pan X., Chiwanda Kaminga A., Liu A. et al. Chemokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Frontiers in immunology.* 2020. Vol. 11:1802.
14. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis // *An Overview Hepatol. Commun.* 2020. Vol. 4, №4. P. 478–492.
15. Skuratovskaia D., Komar A., Vulf M. et al. Mitochondrial Destiny in Type 2 Diabetes: The Effects of Oxidative Stress on the Dynamics and Biogenesis of Mitochondria // *PeerJ.* 2020. Vol. 8:e9741.
16. Su K. H., Dai C. Metabolic control of the proteotoxic stress response: implications in diabetes mellitus and neurodegenerative disorders // *Cell. Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. P. 4231–4248.
17. Tilg H., Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 17, №7. P. 387–388.
18. Tufekci K. U., Civi Bayin E., Genc. S. et al. The Nrf2/ARE Pathway: A Promising Target to Counteract Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease // *Parkinson's Disease.* 2011. Vol. 2011:e314082.
19. Viollet B., Foretz M., Guigas B. et al. Activation of AMP-Activated Protein Kinase in the Liver: A New Strategy for the Management of Metabolic Hepatic Disorders // *The Journal of Physiology.* 2006. Vol. 574. P. 41–53.
20. Wang H., Mehal W., Nagy L. E. et al. Immunological Mechanisms and Therapeutic Targets of Fatty Liver Diseases // *Cellular & Molecular Immunology.* 2021. Vol. 18. P. 73–91.
21. Wei S., Wang Q., Zhou H. et al. miR-455-3p Alleviates Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis by Suppressing HSF1 Expression // *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019. Vol. 16. P. 758–769.
22. Xu L., Kitade H., Ni Y. et al. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Biomolecules.* 2015. Vol. 5, №3. P. 1563–1579.
23. Zhu B., Li Y., Mei W. et al. Alogliptin improves endothelial function by promoting autophagy in perivascular adipose tissue of obese mice through a GLP-1dependent mechanism // *Vascul Pharmacol.* 2019. Vol. 115. P. 55–63.

Об авторах

Мария Александровна Вульф — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: mary-jean@yandex.ru

Георгий Львович Кузнецов — канд. мед. наук, зав. вторым хирургическим отделением, Областная клиническая больница Калининградской области, Россия.

E-mail: kuzma163@yandex.ru

Александра Андреевна Комар — инженер Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: alexandkomar@gmail.com



Линара Асхатовна Сафиуллина — асп., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: saflee4505@mail.ru

Екатерина Николаевна Карпеева — студ., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: katerina.karpeeva97@gmail.com

Дарья Александровна Шунькина — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: dariask@list.ru

Мария Михайловна Бограя — студ., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: mbograya@mail.com

Наталья Динисламовна Газатова — канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальных исследований препаратов крови, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: n_gazatova@mail.ru

Елена Витальевна Кириенкова — д-р мед. наук, науч. сотр. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: elenamed@list.ru

Лариса Сергеевна Литвинова — д-р мед. наук, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: larisalitvinova@yandex.ru

The authors

Dr Maria A. Wulf, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: mary-jean@yandex.ru

Dr Georgy L. Kuznetsov, Kaliningrad Regional Clinical hospital, Russia.

E-mail: kuzma163@yandex.ru

Alexandra A. Komar, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: alexandkomar@gmail.com

Linara A. Safullina, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: saflee4505@mail.ru

Ekaterina N. Karpeeva, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: katerina.karpeeva97@gmail.com



Dr Daria A. Shunkina, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.
E-mail: dariask@list.ru

Maria M. Bograya, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.
E-mail: mbograya@mail.com

Dr Natalia D. Gazatova, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.
E-mail: n_gizatova@mail.ru

Prof Elena V. Kirienkova, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.
E-mail: elenamed@list.ru

Prof Larisa S. Litvinova, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.
E-mail: larisalitvinova@yandex.ru