

ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ ВАСЕНДИН

кандидат медицинских наук, доцент кафедры техносферной безопасности Института кадастра и природопользования, Сибирская государственная геодезическая академия (Новосибирск, Российской Федерации)
vasendindv@gmail.com

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рассматривается актуальная проблема современной медицинской науки – изучение и анализ особенностей структурно-функциональных изменений в печени при ожирении, являющемся в настоящее время важной проблемой, приобретающей все большую социальную значимость. Дан обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной этой проблеме. Результаты проведенных исследований выявили значительные структурные изменения в печени на органном, тканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях организации органа. Ожирение сопровождается функциональным напряжением капилляро-соединительнотканых структур, нарушением кровообращения и лимфотока в печени. Изменения структурной организации печени отражаются на ее функциональном состоянии и, не в последнюю очередь, на состоянии процессов липидного обмена.

Ключевые слова: печень, ожирение, гепатоциты, дистрофия

В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных метаболических нарушений у взрослого населения, особенно в экономически благополучных странах, где ожирением страдают 25–30 % населения. В России в среднем 30 % лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25 % – избыточную массу тела. До 1980 года частота ожирения в индустриально развитых странах не превышала 10 %, а уже в 2005 году свыше 1,6 млрд населения планеты имели избыточный вес, в том числе более 400 млн – ожирение. Согласно некоторым прогнозам к 2016 году избыточная масса тела будет отмечаться у 2,3 млрд человек и более чем у 700 млн – ожирение [14].

Ожирение, помимо того что само по себе вызывает серьезные метаболические нарушения, в большинстве случаев предрасполагает к развитию тяжелых заболеваний, таких как заболевания печени, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсулиннезависимый сахарный диабет, эндокринные болезни и др. [13]. При ожирении страдают практически все системы организма, при этом уникальным органом, где перекрециваются все метаболические пути и осуществляются ключевые обменные процессы, является печень.

Впервые жировой гепатоз был описан в 1968 году [16]. Термин «неалкогольный стеатогепатит», предложенный J. Ludwig с соавторами, используется в настоящее время и определяется как совокупность клинических проявлений, характерных для пациентов, не злоупотребляющих алкоголем в анамнезе, но имеющих гистологические изменения в печеночной ткани, подобные изменениям при алкогольном гепатите [33]. Американская ассоциация гастроэнтерологов, Комитет клинической практики и Амери-

канская ассоциация по изучению заболеваний печени [40] рекомендуют использовать термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП). В соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [28], для использования в Российской Федерации рекомендован термин «жировая дистрофия печени», объединяющий две возможные морфологические формы или стадии болезни: стеатоз и стеатогепатит, но у морфологов и до сих пор широко применяются термины «жировая дистрофия», «жировое перерождение печени», «жирная печень» и некоторые другие. Все эти медико-биологические определения имеют право на существование как объединяющие две возможные морфологические формы как стадии болезни: стеатоз и стеатогепатит.

До недавнего времени НАЖБП расценивалась как патологическое состояние, возникающее и формирующееся почти исключительно у тучных людей, в большинстве случаев – женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом, и квалифицировалось как состояние с благоприятным прогнозом для жизни [24]. Работами ряда исследователей показано, что НАЖБП как хронический гепатит неинфекционной этиологии на стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) может прогрессировать до цирротической стадии в 15–50 % случаев [25] и приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [42]. L. A. Adams с соавторами доказал, что наличие НАЖБП уменьшает среднюю продолжительность жизни больных [17]. К настоящему времени доказано, что НАЖБП является основной причиной развития хронических заболеваний печени. У лиц с высокой степенью ожирения

НАЖБП выявляется в 91 % случаев, при наличии метаболического симптомокомплекса – у 63–70 % пациентов [43]. В современных России, Северной Америке, Японии и Европе распространенность НАЖБП во взрослом населении варьирует от 10 до 40 % [5].

Как известно, основным источником энергии в организме являются триглицериды, синтез и депонирование которых осуществляется в адипоцитах – жировых клетках. Увеличение массы жировой ткани возможно: а) в результате увеличения количества адипоцитов (гиперпластический тип ожирения); б) при увеличении количества жира в адипоцитах (гипертрофическое ожирение). При гиперпластическом типе ожирения метаболические расстройства не выражены, поэтому течение его, как правило, доброкачественное. Тolerантность к глюкозе и уровень секреции инсулина приближены к норме. При гипертрофическом ожирении диаметр жировых клеток увеличивается в 2 раза, они содержат триглицеридов до 8 раз больше, чем здоровые клетки. При этом типе ожирения адипоциты оказываются малочувствительными к инсулину, но они становятся более чувствительными к липолитическим гормонам, поэтому в сыворотке крови повышена концентрация свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов. Гиперсекреция инсулина сочетается с нормальной (или нарушенной) толерантностью к глюкозе. В ряде исследований показано, что при смещении равновесия «поступление – потребление энергетических субстратов» в сторону преобладания их поступления возможно увеличение количества жировых клеток за счет превращений фибробластов в адипоциты [30]. Ключевым звеном в системе регуляции количества жировой ткани в организме являются сами адипоциты, выделяющие ряд биологически активных веществ, регулирующих аппетит, в первую очередь – специфический белок лептин. Выявлен четкий параллелизм между количеством лептина в крови и содержанием жировой ткани; также было показано, что экспрессия гена определяется не только количеством жировой ткани, но и содержанием триглицеридов в адипоцитах [27]. Экспрессия гена лептина возрастает под влиянием инсулина, эстрогенов, глюкокортикоидов. Помимо этого, участие адипоцитов в контроле массы жировой ткани может зависеть от количества непосредственно вырабатываемого ими тепла [1]. Механизмы, определяющие количество клеток, тесно связаны с липидным обменом. Ген ADD1/SREBP контролирует не только превращение фибробластов в адипоциты, но также синтез жирных кислот и холестерина. По всей вероятности, экспрессия этого гена в значительной мере определяет гиперхолестеринемию, но, с другой стороны, уровень холестерина, связанного с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП), в плазме у страдающих ожирением лиц часто снижен.

Морфологическим субстратом стеатоза является накопление в гепатоцитах липидов с различной выраженностью жировой дистрофии от мелкокапельной до развития жировых кист. Жировая дистрофия может быть диффузной или локализованной, прежде всего в центральных зонах долек, и сопровождается формированием жировых кист [33]. Жировые включения могут локализовываться в любых зонах печениной дольки. Наряду с жировой дистрофией гепатоцитов наблюдаются некроз и (или) воспалительная инфильтрация, что и позволяет верифицировать стеатогепатит [12]. Исследование биоптатов печени в экспериментальной модели НАСГ обнаруживает апоптоз гепатоцитов. Причем активность апоптотического процесса в клетке коррелирует с выраженностью заболевания [38]. Обращает на себя внимание выраженное изменение структуры и формы гепатоцитов, особенно – при алкогольной болезни печени (АБП) (явление полиморфизма). Согласно мнению Х. Мансурова и С. Кучак [10], выраженный полиморфизм гепатоцитов наблюдается при активных дистрофических изменениях и является признаком регенерации. Дискомплексация печеночных балок как признак воспалительно-некротических изменений коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [6]. Дискомплексация печеночных балок может быть очаговой, или диффузной, или сочетанной. Состав клеточных инфильтратов зависит от многих факторов; у больных НАЖБП чаще определяется лимфомакрофагальная инфильтрация. Интересно отметить, что при АБП инфильтрация портальных трактов лейкоцитами встречается в 3 раза чаще, чем при НАЖБП [12]; Kh. Kh. Mansurov, G. K. Mirodzhov et al. [34] показали, что при НАСГ инфильтрация синусоидов преимущественно лимфомакрофагальная, в то время как проникновение лейкоцитов более типично для алкогольного стеатогепатита. Выраженность инфильтрации при АБП больше, нежели при НАЖБП, причем существует взаимосвязь между инфильтрацией портального тракта и выраженностью его фиброза.

Наличие телец Маллори некоторые гистологи не считают важным критерием для постановки диагноза НАСГ [21], другие квалифицируют их наличие как морфологический признак поражения печени алкогольного генеза [2].

Конечной стадией дистрофических и некробиотических процессов является некроз гепатоцитов, который стимулирует фиброгенез, характеризующийся формированием септ, играющих, в свою очередь, ведущую роль в развитии фиброзного процесса [8]. Образование фиброзной ткани в печени способствует и инфильтрация свободными жирными кислотами, приводя опосредованно, через влияние продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), к запуску каскада фиброгенеза [41]. У лиц с АБП процессы фиброзирования более выражены [12]. Фиброз

печени, как правило, развивается при длительно протекающих, хронических процессах. Большая активность процессов фиброзирования при АБП объясняется тем, что повреждение гепатоцитов и воспалительная реакция, значительно более выраженная при алкогольном стеатогепатите, являются мощными стимуляторами фиброгенеза. Не менее важный механизм повреждения клеток печени – образование свободных радикалов и реактивных метаболитов (СЖК как источники ПОЛ) [40]. ПОЛ являются также стимуляторами коллагенообразования. Кроме того, продукты ПОЛ способны активировать звездчатые клетки печени [41]. Помимо активации звездчатых клеток, при ожирении происходит экспрессия маркера апоптоза Bcl-2. В процессе активации звездчатые клетки приобретают способность к продукции цитокина TGF- β , делению и дифференцировке в миофибробласти, стимулирующие синтез фиброзной ткани во внеклеточный матрикс печени и ингибирующие его деградацию, – в этих условиях TGF- β представляет собой важный фактор поддержания процессов фиброгенеза [9]. При длительном персистировании процесса стимуляция звездчатых клеток сопровождается цирротическими изменениями в клетках печени [3]. TGF- β инициирует трансформацию жиронакапливающих клеток Ito в фибробласты, продуцирующие преимущественно коллаген 3-го типа [11].

TNF-R1, являющийся рецептором клеточной гибели, играет важную роль в процессах апоптоза гепатоцитов [26]. Имеются данные об экспрессии TNF-R1 при неалкогольном стеатогепатите [23]. Также известно, что через туморонекротизирующий фактор-альфа (TNF- α) осуществляется передача сигналов TNF-R1, что важно в регулировании пролиферации гепатоцитов [22].

Липидная пероксидация является одной из ферментативных реакций, определяющих процесс ПОЛ, а также провокатором клеточного воспаления. По мнению некоторых авторов, концентрация пероксидазы повышается при стеатогепатитах, что подтверждает значение оксидативного стресса в патогенезе заболевания [36]. Именно эффектами ПОЛ представляется возможным объяснить многие наблюдаемые при стеатогепатите патогистологические эффекты.

Нами установлено, что структурные изменения в паренхиматозных клетках сопровождаются функциональным напряжением капиллярно-соединительнотканых структур, нарушением кровообращения и лимфотока в печени. Ожирение приводит к увеличению емкости синусоидных капилляров на фоне нарушений в системе оттока, что ведет к увеличению давления в синусной системе (это в итоге приводит к нарушению гемато-паренхиматозного барьера), ухудшению трофики паренхиматозных клеток органа, развитию тканевой (гистотоксической) гипоксии, создавая условия к инициации процессов фиброгенеза и некроза [4]. Расширение

лимфатических пространств Малла – щелей между паренхимой печени и соединительной тканью, окружающей ветви воротной вены, – свидетельствует о напряженном состоянии путей тканевой несосудистой микроциркуляции, затруднении продвижения жидкостных составляющих, отводимых от печеночной дольки. При этом по расширенным тканевым щелям и лимфатическим сосудам происходит интенсивная миграция лимфоидных элементов и макрофагов. Здесь уместно отметить, что именно макрофагам принадлежит определенная роль в формировании метаболического симптомокомплекса и развитии ожирения (точнее – жировой дистрофии гепатоцитов): макрофаги, подвергаясь воздействию модифицированных липопротеинов низкой плотности, экспрессируют на своей поверхности специфические (мусорщики)-рецепторы, которые связывают и усваивают частицы липопротеинов низкой плотности. Макрофаг, по мере того как его цитозоль переполняется холестерином, приобретает гистологические характеристики так называемой пенистой клетки. Последние способны провоцировать и усугублять воспалительный процесс и формирование атеросклеротической бляшки путем продукции матриксных металлопротеиназ, пероксидов и супероксидов, цитокинов и тканевого прокоагулянтного фактора. Наличие и/или прогрессирование воспалительного процесса будет стимулировать развитие стеатогепатита [7]. «Пенистые клетки» подвергаются апоптозу и некрозу, способствуя в конечном счете формированию и прогрессированию некротической сердцевины атеросклеротических бляшек [31].

Дислипопротеинемия (нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов) играет важную роль в формировании метаболического симптомокомплекса при ожирении и других ассоциированных с ожирением заболеваниях [15]. Согласно критериям IDF [44], для метаболического синдрома характерно повышение уровня триглицеридов более 1,9 ммоль/л, снижение уровня холестерина ЛПВП менее 1,03 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л – для женщин.

Стойкая дислипопротеинемия является звеном в патогенезе жировой болезни печени. К настоящему времени ясно, что накопление жира в гепатоцитах является следствием повышенного поступления СЖК из жировой ткани; увеличение притока СЖК и снижение скорости их окисления приводят к этерификации СЖК с избыточным образованием триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности, способствующих усилинию свободнорадикального окисления липидов и прогрессирующему накоплению продуктов их перекисного окисления [35]. В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 (CYP2E1

и CYP4A) и уменьшается митохондриальное окисление СЖК, что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитотоксическим действием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов жировой тканью реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и в итоге к повреждению гепатоцитов и их некрозу [20].

До настоящего времени концепция ключевой и уникальной роли печени в обмене жиров является ведущей. Связь НАЖБП с гиперлипидемией отмечают многие исследователи [18], [37]. По данным А. Буеверова и соавт., гиперлипидемия

выявляется у 20–80 % больных НАСГ. Интересно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией [3]. Снижение в крови уровня холестерина ЛПВП наблюдается у большинства больных НАЖБП [18]. Стеатоз печени может влиять на выраженность дислипидемии. Дислипидемию целесообразно рассматривать как один из основных факторов, приводящих к формированию жировой болезни печени [33]. Многие исследователи обоснованно придерживаются мнения, что измененные функции печени являются первопричиной нарушений процессов липидного обмена, следовательно, измененное патологическое функционирование печени может быть самостоятельным, дополнительным и независимым фактором риска развития дислипидемий [32].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алмазов В. А., Благосклонная Я. В., Шляхо Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. 208 с.
- Бабак О. Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. 2006. Т. 36. № 4. С. 4–9.
- Буеверов А. О., Маевская М. В., Широкова Е. Н. Неалкогольный стеатогепатит. М.: Изд-во МГМА им. И. М. Сеченова, 2005. 17 с.
- Васендин Д. В., Мичурина С. В., Ищенко И. Ю. Морфометрическое исследование печени крыс Вистар с моделью алиментарного ожирения // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 2014. Т. ХХІ. № 1. С. 41–44.
- Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 57–60.
- Комаров Д. В., Цинзерлинг В. А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: Практическое рук-во. СПб.: СОТИС, 1999. 245 с.
- Курганова И. В. Показатели липидного и белкового обмена крови и состояние клеток печени при экспериментальном ожирении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002. 16 с.
- Логинов А. С., Аруни Л. И. Клиническая морфология печени. М.: Медицина, 1985. 240 с.
- Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени // Консилиум медикум. 2001. Т. 3. № 6. С. 2–10.
- Мансуров Х. Х., Кучак С. Н. Биопсия печени. Атлас гистологических исследований. Душанбе: Изд-во АМН СССР, 1964. 40 с.
- Маянский Д. Н., Зубахин А. А. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. № 6. С. 6–13.
- Мухтар А. А. Клинико-морфологическая характеристика жировой болезни печени невирусной этиологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 17 с.
- Ожирение: Рук-во для врачей / Под ред. Н.А. Белякова и В.И. Мазурова. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. 520 с.
- Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. 2011. № 1. С. 5–19.
- Усенко Г. А., Усенко А. Г., Васендин Д. В., Нищета О. В., Машков С. В., Величко Н. П., Козырева Т. Ю. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Сер. 11: Медицина. 2014. № 1. С. 133–141.
- Хазанов А. И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. М.: Медицина, 1968. 404 с.
- Adams L. A., Talwalkar J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 40 (3 Suppl. 1). P. S34–38.
- Assy N., Kaita K., Mymin D., Levit C., Rosser B., Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients // Dig. Dis. Sci. 2000. Vol. 45. P. 1929–1934.
- Bloomhoff J. P. Lipoproteins, lipases and the metabolic cardiovascular syndrome // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Vol. 20 (Suppl. 3). P. S22–S25.
- Browning J. D., Horton J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // J. Clin. Invest. 2004. № 114. P. 147–152.
- Brunt E. M. Nonalcoholic steatohepatitis // Sem. Liver Dis. 2001. Vol. 21. № 1. P. 3–20.
- Chiu H., Gardner C. R., Dambach D. M., Darham S. K., Birmingham I. A., Laskin J. D., Laskin D. L. Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in hepatocyte proliferation during acetaminophen-induced toxicity in mice // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003. Vol. 193. № 2. P. 218–227.
- Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P., Hernandez-Guerra M., Mayerga M., Dominguez-Diez A., Fernandez-Escalante J. C. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. 2001. Vol. 34. № 6. P. 1158–1163.
- Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I. B., Christoffersen P., Jensen L. B., Sorensen T. I. A., Becker U., Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // Gut. 2004. Vol. 53. P. 750–755.
- Day C. P. From fat to inflammation // Gastroenterology. 2006. № 30. P. 207–210.
- Faubion W. A., Gores G. J. Death receptors in liver biology and pathobiology // Hepatology. 1999. Vol. 29. № 1. P. 1–4.
- Friedmann J. M. The alphabet of weight control // Nature. 1997. Vol. 385. P. 119–120.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva.: WHO, 1995.

29. Jenkins A., Markowic T., Fleury A., Campbell L. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia*. 1997. Vol. 28. P. 813–818.
30. Jonge L., Bray G. The thermic effect of blood and obesity: a critical review // *Obesity Res.* 1997. Vol. 5. P. 622–631.
31. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. 2002. № 420. P. 868–874.
32. Loria P., Lonardo A., Targher G. Is liver fat detrimental to vessels?: intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis // *Clinical Science*. 2008. № 115. P. 1–12.
33. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh N. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 3. P. 434–438.
34. Mansurov K. h. Kh., Mirodzhov G. K., Mansurova F. Kh. Clinical and morphological features of alcoholic steatohepatitis // *Klin. Med.* 2005. Vol. 83. № 4. P. 37–40.
35. Musso G., Gambino M., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews*. 2010. Vol. 6. № 11. P. 430–445.
36. Oliveria C. P., Fiantuch J., Raskovski A., Furuya C., Bastos M., Matsuda M., Delila N. B., Yahnosi K., Abdala D., Vezozzo D., Alves V., Zilberstein B., Garrido A., Halpern A., Carrilho F., Gam-Rodrigues J. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) preliminary findings // *Obes. Surg.* 2005. Vol. 15. № 4. P. 502–505.
37. Powell E. E., Cooksley W. G., Hanson R., Searle J., Halliday J. W., Powell L. W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // *Hepatology*. 1990. Vol. 11. P. 74–80.
38. Reddy J. K. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal b-oxidation, PPAR-a and steatohepatitis // *Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 22. № 10. P. G1333–1339.
39. Ribeiro P. S., Cortez-Pinto H., Sola S., Castro R. E., Ramalho R. M., Baptista A., Moura M. C., Camilo M. E., Rodrigues C. M. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 9. P. 1708–1717.
40. Sanyal A. J. American Gastroenterological Association, AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. № 5. P. 1705–1726.
41. Sass D. A., Chang P., Chopra K. B. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. № 1. P. 171–180.
42. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphénoménon? // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 1947–1963.
43. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens // *Diabet. Med.* 2007. № 24. P. 1–6.
44. Zimmet P. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results // *Diabetes Voice*. 2005. Vol. 50. P. 31–33.

Vasendin D. V., Siberian State Geodetic Academy (Novosibirsk, Russian Federation)

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE LIVER WITH OBESITY (LITERATURE REVIEW)

The very important issue of the modern medical science – research and analysis of special aspects of the structural and functional changes in the liver with obesity, which is currently considered to be a key issue of growing social importance – is being examined. A review of the national and foreign literature devoted to this problem is given in the article. The research results revealed significant structural changes in the liver at the organ, tissue, cellular, sub-cellular and molecular levels. Obesity is accompanied by functional tension of the structures connecting capillary tubes, and by blood circulation and liver disorders. Changes in the liver structure affect its functioning, as well as the lipid metabolism.

Key words: liver, obesity, hepatocytes, dystrophy

REFERENCES

- Almazov V. A., Blagosklonnaia Ya. V., Shlyakho E. V., Krasil'nikova E. I. *Metabolicheskiy serdechno-sosudistyy sindrom* [Metabolic cardiovascular syndrome]. St. Petersburg, SPbGMU Publ., 1999. 208 p.
- Babak O. Ya. Alcoholic liver disease: scientific advances and clinical expected [Alkogol'naya bolezni pecheni: nauchnye dostizheniya i klinicheskie perspektivy]. *Suchasna gastroenterologiya* [Modern gastroenterology]. 2006. Vol. 36. № 4. P. 4–9.
- Bueverov A. O., Maevskaya M. V., Shirokova E. N. *Nealkogol'nyy steatogepatitis* [Non-alcoholic steatohepatitis]. Moscow, GMAth. I. M. Sechenov Publ., 2005. 17 p.
- Vasendin D. V., Michurina S. V., Ishchenko I. Yu. Morphometric study of the Vistar rats' liver with alimentary obesity model [Morfometricheskoe issledovanie pecheni krys Vistar s model'yu alimentarnogo ozhireniya]. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova* [Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University]. 2014. Vol. XXI. № 1. P. 41–44.
- Drapkina O. M., Smirin V. I., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease: modern view on the problem [Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni – sovremenennyj vzglyad na problemu]. *Lechashchiy vrach* [The Attending physician]. 2010. № 5. P. 57–60.
- Komarov D. V., Tsinzerling V. A. *Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh porazheniy pecheni: Prakticheskoe ruk-vo* [Morphological diagnostics of infectious liver disease: a practical hands-on]. St. Petersburg, SOTIS Publ., 1999. 245 p.
- Kurganova I. V. *Pokazateli lipidnogo i belkovogo obmena krovi i sostoyanie kletok pecheni pri eksperimental'nom ozhireni: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Lipid and protein metabolism in blood and the state of the liver cells under experimental obesity. PhD med. sci. diss.]. Novosibirsk, 2002. 16 p.
- Loginov A. S., Aruni L. I. *Klinicheskaya morfologiya pecheni* [Clinical morphology of the liver]. Moscow, Meditsina Publ., 1985. 240 p.
- Maevskaya M. V. Alcoholic liver disease [Alkogol'naya bolezni pecheni]. *Konsilium medikum* [Consilium Medicum]. 2001. Vol. 3. № 6. P. 2–10.
- Mansurov K. h. Kh., Kuchak S. N. *Biopsiya pecheni. Atlas histologicheskikh issledovanij* [Liver biopsy. Atlas of histology]. Dushanbe: The Academy of Medical Sciences of the USSR Publ., 1964. 40 p.

11. Mayanskiy D. N., Zubakhin A. A. Cell molecular mechanisms of the development of cirrhosis of the liver [Kletochno-molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya tsirroza pecheni]. *Ross. zhurn. gastroenterol., hepatol., koloproktol.* [Rus. journal gastroenterol., hepatol., coloproctol.]. 1998. № 6. P. 6–13.
12. Mukhtar A. A. *Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika zhirovoy bolezni pecheni nevirusnoy etiologii: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Clinical and morphological characteristics of fatty liver disease non-viral etiology. PhD med. sci. diss.]. Moscow, 2007. 17 p.
13. Ozhirenie: Ruk-vo dlya vrachey / Pod red. N. A. Belyakova i V. I. Mazurova [Obesity: hand-on for doctors / Ed. by N. A. Belyakov and V. I. Mazurov]. St. Petersburg, SPbMAPО Publ., 2003. 520 p.
14. Romantsova T. I. The obesity epidemic: the obvious and possible causes [Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny]. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and metabolism]. 2011. № 1. C. 5–19.
15. Usenko G. A., Usenko A. G., Vasendin D. V., Nishcheta O. V., Mashkov S. V., Veličko N. P., Kozyreva T. Yu. Blood lipids, obesity and the incidence of complications of hypertension depending on psychosomatic patient and treatment [Lipidy krovi, ozhirenie i uroven' oslozhneniy gipertoniceskoy bolezni v zavisimosti ot psikhosomaticeskikh osobennostey patsienta i lecheniya]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. 11: Meditsina* [Vestnik of Saint Petersburg state University. Series 11: Medicine]. 2014. № 1. P. 133–141.
16. Khasanov A. I. *Funktional'nye probly v diagnostike zabolevaniy pecheni* [Functional tests in the diagnosis of liver disease]. Moscow, Meditsina Publ., 1968. 404 p.
17. Adams L. A., Talwalkar J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40 (3 Suppl. 1). P. S34–38.
18. Assy N., Kaita K., Mymin D., Levitt C., Rosser B., Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients // *Dig. Dis. Sci.* 2000. Vol. 45. P. 1929–1934.
19. Blomhoff J. P. Lipoproteins, lipases and the metabolic cardiovascular syndrome // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20 (Suppl. 3). P. S22–S25.
20. Browning J. D., Horton J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *J. Clin. Invest.* 2004. № 114. P. 147–152.
21. Brunt E. M. Nonalcoholic steatohepatitis // *Sem. Liver Dis.* 2001. Vol. 21. № 1. P. 3–20.
22. Chiu H., Gardner C. R., Dambach D. M., Darham S. K., Birmingham I. A., Laskin J. D., Laskin D. L. Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in hepatocyte proliferation during acetaminophen-induced toxicity in mice // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003. Vol. 193. № 2. P. 218–227.
23. Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P., Hernandez-Guerra M., Mayerga M., Dominguez-Diez A., Fernandez-Escalante J. C. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. № 6. P. 1158–1163.
24. Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I. B., Christoffersen P., Jensen L. B., Sorensen T. I. A., Becker U., Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 750–755.
25. Day C. P. From fat to inflammation // *Gastroenterology*. 2006. № 30. P. 207–210.
26. Faubion W. A., Gores G. J. Death receptors in liver biology and pathobiology // *Hepatology*. 1999. Vol. 29. № 1. P. 1–4.
27. Friedmann J. M. The alphabet of weight control // *Nature*. 1997. Vol. 385. P. 119–120.
28. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva.: WHO, 1995.
29. Jenkins A., Markowic T., Fleury A., Campbell L. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia*. 1997. Vol. 28. P. 813–818.
30. Jonge L., Bray G. The thermic affect of blood and obesity: a critical review // *Obesity Res.* 1997. Vol. 5. P. 622–631.
31. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. 2002. № 420. P. 868–874.
32. Loria P., Lonardo A., Targher G. Is liver fat detrimental to vessels?: intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis // *Clinical Science*. 2008. № 115. P. 1–12.
33. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh N. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 3. P. 434–438.
34. Mansurov Kh. Kh., Mirodzhov G. K., Mansurova F. Kh. Clinical and morphological features of alcoholic steatohepatitis // *Klin. Med.* 2005. Vol. 83. № 4. P. 37–40.
35. Musso G., Gambino M., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews*. 2010. Vol. 6. № 11. P. 430–445.
36. Oliveria C. P., Fiantuch J., Raskovski A., Furuya C., Bastos M., Matsuda M., Della N. B., Yahnosi K., Abdalla D., Vezozzo D., Alves V., Zilberstein B., Garrido A., Halpern A., Carrilho F., Gam-Rodrigues J. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) preliminary findings // *Obes. Surg.* 2005. Vol. 15. № 4. P. 502–505.
37. Powell E. E., Cooksley W. G., Hanson R., Searle J., Halliday J. W., Powell L. W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // *Hepatology*. 1990. Vol. 11. P. 74–80.
38. Reddy J. K. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis III. Peroxisomal b-oxidation, PPAR-a and steatohepatitis // *Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 22. № 10. P. G1333–1339.
39. Ribeiro P. S., Cortez-Pinto H., Sola S., Castro R. E., Ramalho R. M., Baptista A., Moura M. C., Camilo M. E., Rodrigues C. M. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 9. P. 1708–1717.
40. Sanyal A. J. American Gastroenterological Association, AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. № 5. P. 1705–1726.
41. Sass D. A., Chang P., Chopra K. B. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. № 1. P. 171–180.
42. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphomenon? // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 1947–1963.
43. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens // *Diabet. Med.* 2007. № 24. P. 1–6.
44. Zimmet P. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results // *Diabetes Voice*. 2005. Vol. 50. P. 31–33.