

<https://doi.org/10.21518/ms2024-197>

Оригинальная статья / Original article

Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени

О.В. Смирнова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ruД.В. Лагутинская, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>, dlagut1210@gmail.comИ.Э. Каспарова, impn@impn.ru

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вызывается избыточным накоплением жиров в гепатоцитах. Нарастающий процент жировой ткани ассоциирован с хроническим воспалением и развивающимся оксидативным стрессом. Эти патологические состояния способны приводить к прогрессированию стеатоза в стеатогепатит с дальнейшим развитием фиброза и цирроза.

Цель. Оценить показатели липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы. В ходе работы было обследовано 116 пациентов с НАЖБП, из них 65 имели стеатоз, а 51 – стеатогепатит. Исследование биохимических маркеров патологий обмена белков, жиров и углеводов осуществлялось на биохимическом анализаторе Mindray BS-380. Оценка показателей системы «ПОЛ-АОЗ» (МДА, СОД, каталаза, церулоплазмин) осуществлялась спектрофотометрическими методами. Статистическая обработка данных осуществлялась в программах STATISTICA и SPSS 26 с помощью непараметрических критериев.

Результаты. У пациентов со стеатогепатитом была более выраженная дислипидемия, уровень триглицеридов крови и общего холестерина, а также ЛПНП был значимо выше ($p > 0,05$). Нарушение метаболизма холестерина отражал высокий ИА – 3,46. У пациентов со стеатозом изменения в липидограмме были менее выраженными. Нарушения белкового и углеводного обменов не было обнаружено. Повышение уровня печеночных маркеров было отмечено только у пациентов со стеатогепатитом. Изменение баланса в системе «ПОЛ-АОЗ» было более выражено у пациентов со стеатогепатитом, у них был высокий уровень МДА, высокая концентрация каталазы, у пациентов со стеатозом отмечалось только снижение уровня МДА и повышение уровня церулоплазмينا.

Выводы. Дислипидемия, цитолиз гепатоцитов и фиброз печени выявляются у больных стеатогепатитом. Нарушения в системе «ПОЛ-АОЗ» выявлены при обеих формах НАЖБП, но при стеатозе имеют компенсированный характер. При стеатогепатите нарушения «ПОЛ-АОЗ» в виде увеличения прооксидантов и снижения антиоксидантов вызывают развитие окислительного стресса.

Ключевые слова: НАЖБП, стеатогепатит, дислипидемия, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин, антиоксидантная защита

Благодарности. Статья написана в рамках госзадания «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири» ЕГИСУ №124020100065-3.

Для цитирования: Смирнова ОВ, Лагутинская ДВ, Каспарова ИЭ. Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет.* 2024;18(8):116–123. <https://doi.org/10.21518/ms2024-197>.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defence system in non-alcoholic fatty liver disease

Olga V. Smirnova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ruDarya V. Lagutinskaya, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>, dlagut1210@gmail.comIrina E. Kasparova, impn@impn.ru

Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is caused by excess accumulation of fats in hepatocytes. An increasing percentage of adipose tissue is associated with chronic inflammation and developing oxidative stress. These pathological conditions can lead to the progression of steatosis to steatohepatitis with the further development of fibrosis and cirrhosis.

Aim. To evaluate the indicators of lipid peroxidation and antioxidant defence factors in steatosis and steatohepatitis in patients with NAFLD.

Materials and methods. During the work, 116 patients with NAFLD were examined, of which 65 had steatosis, and 51 had steatohepatitis. The study of biochemical markers of metabolism of proteins, fats and carbohydrates was performed on a Mindray BS-380 biochemical analyzer. The indicators of the LPO-AOD system (MDA, SOD, catalase, ceruloplasmin) were assessed using spectrophotometric methods. Statistical data processing was carried out in the STATISTICA and SPSS 26 programs using non-parametric tests.

Results. Patients with steatohepatitis had more severe dyslipidemia, blood triglyceride, total cholesterol levels and LDL were significantly higher ($p > 0.05$). Impaired cholesterol metabolism was reflected by a high atherogenic index of 3.46. In patients with steatosis, changes in the lipid profile were less pronounced. No disturbances in protein and carbohydrate metabolism were detected. Increased levels of liver markers were noted only in patients with steatohepatitis. The change in the balance in the LPO-AOD system was more pronounced in patients with steatohepatitis; they had a high level of MDA, a high concentration of catalase; in patients with steatosis, only a decrease in the level of MDA and an increase in the level of ceruloplasmin were noted.

Conclusion. Dyslipidemia, hepatocyte cytolysis and liver fibrosis are detected in patients with steatohepatitis. Disturbances in the LPO-AOD system have been identified in both forms of NAFLD, but in steatosis they are compensated. In steatohepatitis, disturbances in "LPO-AOD" in the form of an increase in pro-oxidants and a decrease in antioxidants cause the development of oxidative stress.

Keywords: NAFLD, steatohepatitis, dyslipidemia, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, ceruleoplasmin, antioxidant defence

Acknowledgment. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, state registration number FWES-2024-0016. The funder is the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

For citation: Smirnova OV, Lagutinskaya DV, Kasparova IE. Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defence system in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(8):116–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-197>.

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение и сопутствующие ему заболевания несут характер эпидемии, поражающей как детей, так и взрослых по всему миру. Одним из них является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), встречающаяся, по разным оценкам, у более 30% населения по всему миру [1]. НАЖБП – это заболевание, вызванное избыточным накоплением жиров в гепатоцитах и связанное с выраженными метаболическими нарушениями при отсутствии вирусного поражения печени и длительного злоупотребления алкоголем [2, 3]. Избыточное запасание липидов в клетках печени приводит к усилению процессов β -окисления жиров в митохондриях, увеличивает продукцию активных форм кислорода, которые вызывают разрушение мембран гепатоцитов с дальнейшим повреждением данных клеток. Чрезмерное накопление жира в гепатоцитах вызывает стеатоз печени, а образуемые активные формы кислорода запускают воспалительную реакцию с трансформацией стеатоза в стеатогепатит [4, 5]. Сама жировая ткань усиливает воспалительный процесс в печени [6, 7]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6 и ФНО- α , активируют фагоцитоз клеток иммунной системы, которые способствуют дальнейшему прогрессированию стеатогепатита в фиброз, в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [8–10]. По оценке Всемирного общества гастроэнтерологов, стеатоз встречается до 35% в общей популяции и до 75% при метаболическом синдроме, стеатогепатит же поражает 10–20% всех людей и более 30% людей с ожирением. Стеатоз является частым осложнением поражения печени с возможностью

его прогрессирования в другие формы, при этом данная клиническая форма является обратимым нарушением при нормализации этиологических факторов [1].

Процесс липопероксидации в гепатоцитах протекает в 3 стадии: инициация, распространение и прекращение. Результатом перекисного окисления липидов являются короткоцепочечные альдегиды, такие как малоновый диальдегид (МДА) и основания Шиффа. Реакционноспособный эффект МДА заключается в том, что он способен взаимодействовать с белками, лизином и нуклеотидными основаниями, образуя белковые и ДНК-аддукты, которые имеют мутагенное влияние на клетку.

Антиоксидантная система выступает в качестве защиты организма от активных форм кислорода. Антиоксидантными свойствами обладают неферментативные и ферментативные элементы, при этом наибольшее значение имеет бифункциональная ферментная система 1-го уровня защиты: супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. СОД участвует в обезвреживании супероксид-радикала с образованием кислорода и перекиси водорода, которая в дальнейшем обезвреживается каталазой. Плазменный белок церулоплазмин тоже обладает ферментативной активностью, глутатион – пероксидазной, восстанавливая первичные продукты перекисного окисления липидов до спиртов. Изменение активности этих ферментов может свидетельствовать о патологических процессах, протекающих в организме. В норме действие прооксидантов уравнивается антиоксидантными факторами, при преобладании прооксидантов над антиоксидантами у больного развивается окислительный стресс. Воспалительный процесс усиливает проявления окислительного

стресса, который усугубляет поражение клеток [11, 12]. Ряд работ показывает, что окислительный стресс является одним из «ударов», который приводит к прогрессирующей НАЖБП и усугубляет воспаление [13, 14].

Предполагаем, что жировая ткань, нарушение ее метаболизма с последующим накоплением внутри гепатоцитов, развитие воспаления изменяют равновесие прооксидантов и антиоксидантов при НАЖБП, способствуют развитию окислительного стресса, интенсивность которого зависит от клинической формы заболевания.

В связи с этим **целью** нашей работы явилась оценка показателей липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование нами были включены 116 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (43 мужчины и 73 женщины) в возрасте от 21 до 88 лет (средний возраст составил $62,3 \pm 2$ года), проходивших лечение в стационаре терапевтического отделения клиники НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск) в 2021–2022 гг.

Критериями включения служили наличие избыточного веса и ожирения ($ИМТ > 30$), изменение показателей липидного и углеводного обменов, характерных для НАЖБП, повышение уровня печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ), а также наличие эхо-признаков изменений в печеночной ткани – «белая печень». Критериями исключения выступило злоупотребление алкоголем (по данным опросника CAGE) и наличие хронических вирусных заболеваний печени. Диагноз НАЖБП был установлен на основании УЗИ-признаков (гиперэхогенность печени, нечеткость и обеднение ее сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала) или изменений в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, показатели липидограммы и глюкозы натощак). Далее пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности проявлений НАЖБП: пациенты со стеатозом и пациенты со стеатогепатитом, нами был выделен 51 пациент со стеатогепатитом и 65 пациентов со стеатозом. В контрольную группу вошли 100 пациентов, не имеющих признаков ожирения и метаболических нарушений: 44 мужчины и 56 женщин, средний возраст составил 33 ± 2 года.

В ходе работы оценивались следующие биохимические показатели крови: АЛТ, АСТ, общий белок, глюкоза, триглицериды, холестерин, ЛПНП и ЛПВП, их измерение проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-380 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, КНР) с использованием комплекта реактивов «Векто-Бест» (Новосибирск, Россия). Для оценки показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты были использованы спектрофотометрические методы. Оценивалось содержание малонового диальдегида (МДА) – одного из продуктов процесса ПОЛ, а также показатели активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и церулоплазмينا (ЦП) как маркеров антиоксидантной защиты.

Полученные нами данные подверглись статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA и SPSS 26. В данной работе нами применялись непараметрические методы анализа. Сравнение межгрупповых различий производилось с помощью методов непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни и Краскела – Уолиса), данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q_{25} – Q_{75}].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе нами производилась оценка показателей липидного (триглицериды, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности), углеводного (глюкоза натощак) и белкового обмена (общий белок) при НАЖБП в зависимости от клинической формы (*табл. 1*).

Общий белок – это показатель, отражающий суммарное количество различных белковых фракций (альбумина, фибриногена и глобулинов). Он может служить одним из маркеров выраженной патологии печени, указывающим на снижение ее синтетической способности, что выражается в уменьшении данного показателя ниже 60 г/л [15]. Статистически значимые различия были

● **Таблица 1.** Показатели белкового, углеводного и липидного обменов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от клинической формы относительно контрольной группы

● **Table 1.** Markers of lipid, carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease according to the clinical form vs the control group

Показатели	Контрольная группа (n = 100)	Больные со стеатозом (n = 65)	Больные со стеатогепатитом (n = 51)
	1	2	3
Общий белок, г/л	75 (65–85)	81 (78–85)	81 (61–84)
$p_{1-2} = 0,049, p_{1-3} = 0,325, p_{2-3} = 0,172$			
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4–6,1)	5,5 (5,1–6,4)	5,6 (5–5,85)
$p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} = 0,004, p_{2-3} = 0,77$			
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,5–1,7)	1,3 (0,9–1,7)	2,06 (1,3–3,2)
$p_{1-2} = 0,011, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} = 0,011$			
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 (3,1–5,2)	5,3 (4,1–6,4)	5,5 (4,5–6,4)
$p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} = 0,769$			
ЛПНП, ммоль/л	1,7 (0,1–3,37)	3,1 (2,1–3,7)	3,2 (2,27–4,04)
$p_{1-2} = 0,032, p_{1-3} = 0,149, p_{2-3} = 0,623$			
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,9–1,55)	1,5 (1,22–1,73)	1,2 (1,04–1,4)
$p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} = 0,254, p_{2-3} = 0,053$			
Индекс атерогенности	2,85 (2,2–3,5)	2,44 (1,95–3,32)	3,46 (2,25–3,93)
$p_{1-2} = 0,646, p_{1-3} = 0,05, p_{2-3} = 0,061$			

отмечены только между контрольной группой и группой пациентов со стеатозом ($p = 0,049$). Сравнение показателей общего белка у пациентов со стеатозом с группой контроля и пациентов со стеатозом и стеатогепатитом не показало значимых различий.

Анализ глюкозы крови натощак используется для диагностики различных метаболических нарушений, связанных с ее обменом. Например, сахарного диабета 2-го типа, который часто сопутствует НАЖБП, при котором может повышаться ее уровень выше 6 ммоль/л [15–17]. Среди изученных нами пациентов выраженные статистические различия были отмечены в обеих группах при сравнении их с контролем ($p < 0,05$), превышения показателей у пациентов с НАЖБП не было. При сравнении пациентов со стеатозом и стеатогепатитом нами не было выявлено значимых различий.

Триглицериды представляют собой эфиры глицерина и жирных кислот и являются маркером оценки кардиориска, а также нарушения липидного профиля при сахарном диабете. Показатель ТГ, превышающий 1,7 ммоль/л, считается признаком дислипидемии и сопутствующих нарушений [18–20]. Все исследованные нами группы пациентов со стеатозом и стеатогепатитом имели статистически значимые различия как с контрольной группой ($p < 0,05$), так и между собой, уровень триглицеридов в группе пациентов со стеатогепатитом был в 1,5 раза выше, чем в других группах.

Общий холестерин также является показателем, отражающим нарушение обмена жиров, и маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высокое содержание общего холестерина ($>5,2$ ммоль/л) может свидетельствовать о метаболических нарушениях и дислипидемии [17]. Наиболее значимые различия были отмечены для пациентов со стеатозом в сравнении с контрольной группой и для пациентов со стеатогепатитом в сравнении с практически здоровыми добровольцами, уровень холестерина в группе пациентов был выше в 1,3 раза. Однако при сравнении пациентов с определенными клиническими формами НАЖБП между собой нами не было выявлено достоверных отличий.

Липопротеины низкой плотности – это транспортные белки, переносящие холестерин и относящиеся к наиболее атерогенной фракции липопротеинов. Как и ранее описанные показатели, они напрямую связаны с риском развития атеросклероза и заболеваний сердца при их повышении $> 3,37$ ммоль/л [15]. В изучаемых нами группах статистически значимые различия были обнаружены только при сравнении группы контроля с пациентами со стеатогепатитом, где данный показатель был в 2 раза выше.

Липопротеины высокой плотности – еще один класс липопротеинов крови, которые являются переносчиком холестерина в печень и несут в себе наибольший процент белкового компонента в сравнении с остальными липопротеинами. Его высокое содержание ($>1,55$ ммоль/л) несет протективный эффект и связывается с меньшим риском развития атеросклероза [9, 10]. У пациентов со стеатозом обнаружено достоверное отличие в содержании данного липопротеина в сравнении с практически

здоровыми добровольцами, уровень ЛПВП был выше в 1,25 раза, а также в сравнении с пациентами со стеатогепатитом, у которых данный показатель был ниже.

Индекс атерогенности является показателем обмена холестерина, отражающим соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов. Он является маркером, отражающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и при значении, превышающем 3,5 единицы, риск считается высоким [10]. Среди изученных нами пациентов выраженные различия были отмечены только в группе со стеатогепатитом в сравнении со здоровыми добровольцами, где этот показатель был выше в 1,2 раза. Для остальных групп достоверных различий обнаружено не было.

У пациентов с НАЖБП и стеатозом отмечалось изменение всех изученных нами показателей обмена белков, жиров и углеводов в сравнении со здоровыми добровольцами. Несмотря на повышение уровня глюкозы и показателей обмена жиров (триглицериды, общий холестерин, ЛПНП), которые свидетельствуют о наличии патологических изменений в метаболических процессах организма, нами был отмечен высокий уровень ЛПВП, а также наиболее низкий показатель индекса атерогенности, в 1,3 раза ниже, чем в других группах. Это может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, направленных на нормализацию состояния дислипидемии. У пациентов с НАЖБП и стеатогепатитом наблюдалось изменение показателей глюкозы и некоторых показателей обмена жиров: триглицериды, общий холестерин, ЛПВП. В сравнении с остальными группами у пациентов со стеатогепатитом был наиболее высокий индекс атерогенности (3,46), который превышал нормальные значения данного показателя, что говорит о выраженной дислипидемии и нарушении работы печени. Наиболее выраженные различия между группами пациентов отмечались для показателей ТГ, данный показатель был повышен в 1,5 раза у пациентов со стеатогепатитом в сравнении с пациентами со стеатозом. Уровень ЛПВП был в 1,2 раза ниже в группе пациентов со стеатогепатитом. Индекс атерогенности был выше нормального значения в группе пациентов со стеатогепатитом и был больше его значения в 1,4 раза в группе пациентов со стеатозом. Данные различия свидетельствуют о том, что наиболее значительным маркером прогрессии метаболических нарушений, ассоциированных с НАЖБП, является повышение показателя триглицеридов, снижение уровня ЛПВП и, как следствие, увеличение индекса атерогенности.

Далее нами была произведена оценка уровня цитолитических ферментов печени (АЛТ и АСТ), а также индексов ее функционирования (АСТ/АЛТ и FIB-4) при НАЖБП в зависимости от клинической формы (табл. 2).

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – это фермент, участвующий в белковом обмене и преимущественно содержащийся в клетках печени и мышц. Разрушение гепатоцитов сопровождается выходом большого количества этого фермента (более 38 ед/л) в кровь и является одним из маркеров печеночной патологии [17]. Уровень АСТ у пациентов со стеатогепатитом статистически значимо различался в сравнении с пациентами со стеатозом и группой контроля в 1,7 раза.

● **Таблица 2.** Содержание цитолитических ферментов печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от клинической формы относительно контрольной группы

● **Table 2.** Content of liver cytolitic enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease according to the clinical form vs the control group

Показатели	Контрольная группа (n = 100)	Больные со стеатозом (n = 65)	Больные со стеатогепатитом (n = 51)
	1	2	3
АСТ, ед/л	19 (0–38)	24,5 (21–28,75)	38,5 (32,25–53,5)
$p_{1-2} = 0,305, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$			
АЛТ ед/л	20 (0–40)	17 (14–23)	57 (45,25–81)
$p_{1-2} = 0,002, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$			
АСТ/АЛТ	1,33 (0,91–1,75)	1,33 (1,12–1,59)	0,68 (0,5–0,78)
$p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$			
FIB-4	≤1,3	1,24 (0,98–1,69)	1,6 (0,67–1,3)
$p_{1-2} < 0,005, p_{1-3} < 0,005, p_{2-3} = 0,018$			

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) также участвует в белковом обмене внутри клеток и содержится преимущественно в миокарде сердца и печени. При повреждении клеток печени наблюдается повышение уровня данного фермента в крови (более 40 ед/л), что также свидетельствует о нарушении ее нормального функционирования [19]. Достоверное различие в уровне АЛТ было отмечено только для пациентов со стеатогепатитом в сравнении с пациентами со стеатозом и контрольной группой ($p < 0,05$), уровень данного фермента в группе пациентов со стеатозом был выше в 2,6 раза.

АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) является показателем соотношения этих трансфераз и показывает их активность. Нормальное значение варьирует от 0,91 до 1,75, и его снижение указывает на нарушение работы печени. В изучаемых нами группах изменение данного показателя было отмечено только у пациентов со стеатогепатитом, он был в 2 раза ниже нормального значения. Достоверные различия данного показателя наблюдались при сравнении всех групп между собой, при этом в группе пациентов со стеатозом коэффициент де Ритиса имел нормальное значение.

Индекс FIB-4 является одним из рекомендованных расчетных показателей, отражающим степень фиброза печени. Для его подсчета используют значения АЛТ, АСТ, число тромбоцитов, а также возраст пациента. Величина данного индекса $< 1,3$ говорит об отсутствии фиброза с вероятностью 90%, а значение $> 2,67$ свидетельствует о выраженном фиброзе с вероятностью 80%. Результаты, лежащие между этими цифрами, говорят о невозможности однозначно заключить наличие или отсутствие фиброза [15, 17]. Значение данного показателя значимо отличалось в обеих группах пациентов в сравнении с контролем, однако у пациентов со стеатозом данный показатель находился в рамках нормы и составил 1,24, тогда как

у пациентов со стеатогепатитом он превышал значение 1,3, но не давал возможности однозначно заключить наличие фиброза у пациентов данной группы.

Больные со стеатозом не обнаруживали значительных изменений в работе печени, показатели АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса, а также индекс FIB-4 находились в пределах нормы. Это позволяет сделать вывод о том, что у данной группы пациентов жировое перерождение печени не вызывало ее тяжелого повреждения, несмотря на вышеописанные выраженные метаболические нарушения. При этом у больных со стеатогепатитом обнаруживались признаки разрушения гепатоцитов: маркеры АЛТ и АСТ были повышены, но при этом их соотношение было ниже нормы. Индекс FIB-4, несмотря на свое повышение относительно нормальных значений, не был больше 2,67, что не дает нам возможности заключить однозначное фибротическое перерождение печени на фоне прогрессирующей НАЖБП. Для подтверждения возможного фиброза требуются дополнительные инструментальные методы исследования печени.

На третьем этапе нами были изучены показатели системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты («ПОЛ-АОЗ») в плазме крови при НАЖБП в зависимости от клинической формы (табл. 3).

Малоновый диальдегид (МДА) – это продукт конечного перекисного окисления липидов, значительное повышение его уровня в плазме может свидетельствовать о выраженной активации процессов липопероксидации и, как следствие, повреждении клеток [12]. У пациентов со

● **Таблица 3.** Показатели «ПОЛ-АОЗ» в плазме крови в группе обследованных в зависимости от выраженности НАЖБП у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от клинической формы относительно контрольной группы

● **Table 3.** Markers of plasma lipid peroxygenation and antioxidant defence in the group of examined patients according to the severity of NAFLD in patients with non-alcoholic fatty liver disease according to the clinical form vs the control group

Показатели	Контрольная группа (n = 100)	Пациенты со стеатозом (n = 65)	Пациенты со стеатогепатитом (n = 51)
	1	2	3
MDA, мкмоль/г белка	1,6 (0,96–2,24)	0,9 (0,52–1,71)	3,01 (0,7–2,16)
$p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} = 0,014, p_{2-3} = 0,62$			
SOD, ед/мин × мл	204,41 (151,05–250,32)	185,45 (62,05–323,55)	203,15 (69,53–362,26)
$p_{1-2} = 0,899, p_{1-3} = 0,509, p_{2-3} = 0,823$			
CAT, мкмоль/с × мг белка	0,27 (0,16–0,39)	0,01 (0,003–0,03)	0,4 (0,09–0,56)
$p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} = 0,0063$			
СР, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	233 (139–317)	215 (100,25–314,75)
$p_{1-2} = 0,014, p_{1-3} = 0,206, p_{2-3} = 0,704$			

стеатозом уровень МДА был статистически значимо ниже, чем у контрольной группы. При этом у пациентов со стеатогепатозом уровень МДА был в 3 раза выше, чем в группе пациентов со стеатозом.

Супероксиддисмутаза (СОД) – один из ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток от кислородных радикалов в месте их образования, не допуская их диффузии [10]. Среди изучаемых нами пациентов не было обнаружено статистически значимых различий в активности СОД в плазме крови в сравнении с контролем.

Каталаза представляет собой фермент класса оксидоредуктаз, который участвует в антиоксидантной защите организма и удалении пероксидов из клетки [11, 12]. Среди исследованных нами пациентов наблюдается статистически значимое и выраженное снижение активности каталазы в плазме более чем в 10 раз в группе пациентов со стеатозом, при этом уровень активности этого фермента в плазме больных со стеатогепатитом статистически значимо резко повышен, в 4 раза по сравнению с пациентами со стеатозом и в 1,5 раза в сравнении с здоровыми добровольцами.

Церулоплазмин – это ферроксидаза, которая также выступает в роли антиоксиданта, его концентрация повышается при развитии воспалительного процесса [21]. У пациентов с НАЖБП и стеатозом обнаружено значимое повышение уровня данного белка в 1,2 раза в сравнении с группой контроля.

У пациентов со стеатозом отмечается статистически значимое снижение уровня МДА в плазме крови в сравнении с контролем, при этом наблюдается достоверное снижение активности каталазы в 27 раз и повышение уровня церулоплазмينا. Пациенты со стеатогепатитом показывают менее выраженное снижение уровня МДА в 1,5 раза, а также менее выраженное снижение активности каталазы в 6,5 раза. Подобный эффект может быть связан с компенсацией процессов перекисного окисления липидов, протекающего в печени больных НАЖБП со стеатозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования нами было обнаружено, что для пациентов со стеатозом были характерны следующие изменения в обмене основных макронутриентов: уровень общего холестерина был повышен, однако показатели остальных биохимических маркеров обмена белков, жиров и углеводов оставались в рамках нормы. Показатели патологических изменений в печени (АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса и шкала FIB-4) оставались в пределах нормы. В системе «ПОЛ-АОЗ» у больных со стеатозом выявлены разнонаправленные изменения в активности антиоксидантных ферментов в плазме крови: содержание церулоплазмينا было повышено, а количество каталазы было резко уменьшено в 20 раз относительно контрольной группы, при этом процессы липопероксидации сбалансированы действием антиоксидантных факторов (показатель МДА в плазме был снижен). Это свидетельствует о том, что количество антиоксидантов превалирует над прооксидантами, не развивается окислительный стресс у больных со стеатозом, а избыточное образование жиров

в организме активирует факторы антиоксидантной защиты, вызывая относительно компенсированное состояние.

При анализе изменений показателей у пациентов со стеатогепатитом нами была выявлена дислипидемия в виде повышения уровня свободных триглицеридов и ЛПНП и высоких значений индекса атерогенности. При стеатогепатите у больных отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз и значений индекса FIB-4, которые, по классификации, попадали в «слепую зону» и не исключали наличие фиброза в данной группе больных. При этом соотношение АСТ/АЛТ было снижено относительно нормальных показателей, что указывает на большее увеличение фермента АЛТ при стеатогепатите и является маркером выраженных цитолитических процессов, протекающих в печени. В системе «ПОЛ-АОЗ» было отмечено повышение содержания антиоксидантного фермента каталазы и увеличение процессов липопероксидации (повышен показатель МДА). Повышенное количество каталазы при стеатогепатите свидетельствует о разрушении гепатоцитов и выходе фермента из разрушенной клетки, кроме того, повышенное количество каталазы может быть связано с избыточным накоплением H_2O_2 в результате биохимических процессов с активными формами кислорода. Воспалительный процесс в печени и цитолиз гепатоцитов стимулируют процессы липопероксидации, о чем свидетельствует повышение в 3 раза показателя МДА относительно контрольной группы. Таким образом, баланс прооксидантов и антиоксидантов сдвинут в сторону прооксидантов с развитием окислительного стресса, который усиливает цитолиз клеток, разрушая их мембраны. Процесс накопления жира в гепатоцитах с воспалительным синдромом вызывает патологические изменения в печени, и данное состояние может расцениваться как субкомпенсированное.

Сравнение стеатоза и стеатогепатита, клинических форм НАЖБП показало следующие особенности.

Белково-синтетическая функция сохранена при обеих изученных формах НАЖБП, что свидетельствует о возможном, но незначительном фиброзе печени у обследованных больных. Явных нарушений углеводного обмена у больных стеатозом и стеатогепатитом выявлено не было, при этом показатель глюкозы натощак при НАЖБП статистически значимо был выше относительно контрольной группы. Выраженная дислипидемия, проявляющаяся в виде увеличения общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, коэффициента атерогенности и снижения ЛПВП, статистически значимо выявлена при стеатогепатите, что свидетельствовало о более значительном накоплении жира в гепатоцитах, что подтверждают работы Feldman и Depince [22–25]. Не исключается роль жировых отложений в развитии воспалительного синдрома при данной клинической форме НАЖБП. Признаки цитолиза гепатоцитов были выявлены при стеатогепатите со статистически значимым увеличением АЛТ. У больных со стеатогепатитом выявлялся повышенный показатель FIB-4, который не исключал наличие фиброзных изменений в печени у данных больных. Полученные нами результаты согласуются с ранее полученными данными [26–28].

Сбалансированная работа системы «ПОЛ-АОЗ» является одним из важных факторов обеспечения жизнедеятельности клетки и организма в целом. При стеатозе выявлен дисбаланс в факторах антиоксидантной защиты в виде увеличения содержания церулоплазмينا, который, с одной стороны, способен уменьшать токсичность ионов металлов, а с другой – взаимодействовать с активными формами кислорода, и снижения количества каталазы при неизменных продуктах липопероксидации, что свидетельствует об отсутствии окислительного стресса в печени и минимальных цитолитических процессах в гепатоцитах. При стеатогепатите – противоположная картина: усиление процессов липопероксидации с увеличением содержания каталазы, которая указывает на гибель клеток. Это также согласуется с работами Perlemuter и Xia с коллегами [29, 30].

Окислительный стресс, развивающийся при стеатогепатите, вероятно, вызван нарушением метаболизма липидов, избыточным их накоплением в клетках, стимуляцией воспалительного процесса и развитием фиброза.

Выводы

Таким образом, при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с НАЖБП не нарушены белковый и углеводный обмен. Дислипидемия с ее клиническим проявлением, цитолиз гепатоцитов и фиброз в печени выявляются у больных стеатогепатитом. Нарушения в системе «ПОЛ-АОЗ» выявлены при обеих формах НАЖБП, но при стеатозе имеет компенсированный характер без развития окислительного стресса. При стеатогепатите нарушения «ПОЛ-АОЗ» в виде увеличения прооксидантов и снижения антиоксидантов вызывают развитие окислительного стресса, который способствует прогрессированию состояния, появлению осложнений и развитию необратимых изменений в печени. Не исключается раннее назначение антиоксидантной терапии для коррекции патогенетических нарушений при стеатогепатите.



Поступила / Received 28.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024

Принята в печать / Accepted 02.04.2024

Список литературы / References

- Review Team; LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL et al.; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467–473. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000116>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–13402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. *Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1?ysclid=lvdbj1pahd829474763.
- Kumar A, Sharma A, Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK et al. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) have Higher Oxidative Stress in Comparison to Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.10.009>.
- Qiao Y, Cui C, Qing L, Wang L, He T, Yan F et al. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2018;81:13–24. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.010>.
- Shen WJ, Ueno M, Patel S, Kraemer F. Characterization of age-related gene expression profiling in bone marrow and epididymal adipocytes. *BMC Genomics*. 2011;12:212. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-212>.
- Koyama Y, Brenner D. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>.
- Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(1):59–73. <https://doi.org/10.1002/iid3.391>.
- Yahoo N, Dudek M, Knolle P, Heikenwälder M. Role of immune responses in the development of NAFLD-associated liver cancer and prospects for therapeutic modulation. *J Hepatol*. 2023;79(2):538–551. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.035>.
- Govaere O, Petersen S, Martinez-Lopez N, Wouters J, Van Haele M, Mancina R et al. Macrophage scavenger receptor 1 mediates lipid-induced inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022;76(5):1001–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.012>.
- Смирнова ОВ, Елманова НГ. Взаимообусловленность влияний I и II типов воспаления на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза в послеоперационном периоде. *Иммунология*. 2020;41(4):354–362. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362>.
- Смирнова ОВ, Елманова НГ. Interconditionality of the effects of types I and II of inflammation on the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with obstructive jaundice of gallstone origin in the postoperative period. *Immunologiya*. 2020;41(4):354–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362>.
- Смирнова ОВ, Цуканов ВВ, Синаков АА, Москаленко ОЛ, Елманова НГ, Овчаренко ЕС. Особенности характера корреляционных взаимосвязей показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и иммунной регуляции у больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка. *Медицинская иммунология*. 2020;22(5):897–906. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TRB-2032>.
- Смирнова ОВ, Цуканов ВВ, Синаков АА, Москаленко ОЛ, Елманова НГ, Овчаренко ЕС. Typical relationships between the indexes of lipid peroxidation/antioxidant protection and immune regulation in the patients with chronic atrophic gastritis and stomach cancer. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(5):897–906. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TRB-2032>.
- Colak E, Pap D, Nikolic L, Vickovic S. The impact of obesity to antioxidant defense parameters in adolescents with increased cardiovascular risk. *J Med Biochem*. 2020;39(3):346–354. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0051>.
- Barbosa K, Volp ACP, Hermsdorff HHM, Navarro-Blasco I, Zulet MA, Martinez JA, Bressan J. Relationship of oxidized low density lipoprotein with lipid profile and oxidative stress markers in healthy young adults: a translational study. *Lipids Health Dis*. 2011;10:61. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-61>.
- Mansour-Ghanaei R, Mansour-Ghanaei F, Naghipour M, Joukar F. Biochemical markers and lipid profile in nonalcoholic fatty liver disease patients in the PERSIAN Guilan cohort study (PGCS), Iran. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(3):923–928. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_243_18.
- Grandt J, Jensen AS, Werge MP, Rasmussen E, Møller A, Junker A et al. Postprandial dysfunction in fatty liver disease. *Physiological Reports*. 2023;11:e15653. <https://doi.org/10.14814/phy2.15653>.
- Swain M, Nath P, Parida PK, Narayan J, Padhi PK, Pati GK et al. Biochemical Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Eastern India with Histopathological Correlation. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(3):306–314. <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0612-7>.
- Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:951689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.951689>.
- Huang H, Xie J, Zeng Y, Liu Z, Miao M, Xu Lei, Xu C. Remnant Cholesterol Independently Predicts the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(11):2907–2915. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa272>.
- Kalhan S, Guo L, Edmonson J, Dasarthy S, McCullough A, Hanson R, Milburn M. Plasma Metabolomic Profile in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*. 2011;60(3):404–413. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.006>.
- Satyanarayana G, Keisham N, Batra H, Murti S, Khan M, Gupta S, Mahindra V. Evaluation of Serum Ceruloplasmin Levels as a Biomarker for Oxidative Stress in Patients With Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2021;13:e13070. <https://doi.org/10.7759/cureus.13070>.
- Feldman A, Eder S, Felder T, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):102–110. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.318>.
- Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab*. 2020;42:101092. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092>.
- Jonas W, Schwerbel K, Zellner L, Jähner M, Gottmann P, Schürmann A. Alterations of Lipid Profile in Livers with Impaired Lipophagy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11863. <https://doi.org/10.1016/10.3390/ijms231911863>.

25. Bertrais S, Boursier J, Ducancelle A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Moal V, Cales P. Prognostic durability of liver fibrosis tests and improvement in predictive performance for mortality by combining tests. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(6):1240–1249. <https://doi.org/10.1111/jgh.13668>.
26. Young S, Raseen T, Provenza J, Satapathy S, Faisal K, Choudhry A et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020;4(7):953–972. <https://doi.org/10.1002/hep4.1519>.
27. Lomonaco R, Levia EG, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care*. 2021;44:399–406. <https://doi.org/10.2337/dc20-1997>.
28. Qiu J, Kuang M, Yang R, Yu C, He S, Sheng G, Zou Y. The newly proposed alanine aminotransferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio has shown effectiveness in identifying non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1239398. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239398>.
29. Xia Z, Hu M, Zheng L, Zheng E, Deng M, Wu J, Sheng X. Assessing whether serum ceruloplasmin promotes non-alcoholic steatohepatitis via regulating iron metabolism. *J Med Biochem*. 2023;42(1):113–121. <https://doi.org/10.5937/jomb0-37597>.
30. Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, Conti M, Bigorgne A, Paradis V et al. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25(5):946–953. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01126.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Смирнова**

Концепция и дизайн исследования – **О.В. Смирнова**

Написание текста – **О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**

Сбор и обработка материала – **Д.В. Лагутинская**

Обзор литературы – **И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**

Анализ материала – **Д.В. Лагутинская**

Статистическая обработка – **И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**

Редактирование – **О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**

Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga V. Smirnova**

Study concept and design – **Olga V. Smirnova**

Text development – **Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**

Collection and processing of material – **Darya V. Lagutinskaya**

Literature review – **Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**

Material analysis – **Darya V. Lagutinskaya**

Statistical processing – **Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**

Editing – **Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**

Approval of the final version of the article – **Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova**

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ovsmirnova71@mail.ru

Лагутинская Дарья Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; dlagut1210@gmail.com

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; impn@impn.ru

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Darya V. Lagutinskaya, Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; dlagut1210@gmail.com

Irina E. Kasparova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; impn@impn.ru