
THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN

Scientific-practical journal

2025. № 4

O‘ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

Учредитель – Ассоциация терапевтов Узбекистана
Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан
2025 № 4

Главный редактор **А.Л. Аляви, академик АН РУз,**
 д.м.н., профессор

Зам. глав. редактора Ж.А. Исмаилова, д.м.н.

Редакционная коллегия:
М.М. Каримов, д.м.н., профессор
М.Ю. Алиахунова, д.м.н., профессор
Б.А. Аляви, д.м.н., профессор
А.Г. Гадоев, д.м.н., профессор
Б.Т. Даминов, д.м.н., профессор
Л.Т. Даминова, д.м.н., профессор
А.Х. Абдуллаев, д.м.н.
У.К. Каюмов, д.м.н., профессор
М.Ш. Каримов, д.м.н., профессор
Р.Д. Курбанов, академик АН РУз,
 д.м.н., профессор
И.Р. Мавлянов, д.м.н., профессор
Д.А. Рахимова, д.м.н., профессор
А.М. Убайдуллаев, академик АН РУз,
 д.м.н., профессор
А.В. Фозилов, д.м.н., профессор
Ф.И. Хамробаева, д.м.н., профессор

Ответственный секретарь Тагаева Д.Р.

Редакционный совет:

Абдуллаев Р.Б., д.м.н., профессор (Ургенч)
Арипов Б.С., к.м.н. (Ташкент)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н.,
 профессор (Москва)
Ахмедов Х.С., д.м.н., профессор (Ташкент)
Бабаев К.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Джумагулова А.С., д.м.н., профессор (Бишкек)
Жаббаров О.О., д.м.н., профессор (Ташкент)
Закирходжаев Ш.Я., д.м.н., профессор (Ташкент)
Зуфаров М.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Ибрагимов А.Ю., д.м.н., профессор (Ташкент)
Кенжаев М.Л., д.м.н. (Ташкент)
Ливерко И.В., д.м.н., профессор (Ташкент)
Мамасолиев Н.С., д.м.н., профессор (Андижан)
Мирахмедова Х.Т., д.м.н. (Ташкент)
Муминов К.П., д.м.н. (Ташкент)
Мухамедова М.Г., д.м.н., профессор (Ташкент)
Набиева Д.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Рустамова М.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Садыкова Г.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Собирова Г.Н., д.м.н. (Ташкент)
Собиров М.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Сооронбаев Т.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Ташкенбаева Э.Н., д.м.н., профессор
(Самарканд)
Тулабаева Г.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Туляганова Д.К., д.м.н. (Ташкент)
Хамраев А.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Хужамбердиев М.А., д.м.н., профессор (Андижан)
Шек А.Б., д.м.н., профессор (Ташкент)
Шодикулова Г.З., д.м.н., профессор
(Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0572 от 28.12.2010 г.

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
00084, Узбекистан, Ташкент, ул. Осие 4. Научно-организационный отдел.
Тел.: +99871 234-30-77, +99897 260-67-24.
Факс: (998-71) 235-30-63
E-mail: centiruz@mail.ru Сайт: <https://therapy.uz>

Подписано в печать 03.12.2025. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. п.л. 33,5. Тираж 40. Заказ № 921.

Дизайн и печать ООО «Niso nashriyot va matbaa uyi». Ташкентская область,
Уртачирчикский район, махалля Машъал, д. 1.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ХАДЖИМЕТОВ А.А., ХАДЖИМЕТОВ А.А., МУХАМЕДОВА Н.Х., ЮЛДАШЕВА Г.Р.

*Частная клиника «Диёр», Ташкентский государственный медицинский университет;
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан*

ХУЛОСА

МЕТАБОЛИК АССОЦИИРЛАНГАН ЖИГАР ЁГЛИ КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ЛИПОТОКСИ-КЛИКНИНГ АҲАМИЯТИ

Хаджиметов А.А., Хаджиметов А.А., Мухамедова Н.Х., Юлдашева Г.Р.

«Диёр» хусусий клиникаси, Тошкент давлат тиббиёт университети; Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу тадқиқотнинг мақсади метаболик ассоциирланган жигар ёғли касаллигининг ривожланишида липотоксикликнинг аҳамиятини баҳолаш бўлди. Ушбу тадқиқотга жами 98 иштирокчи, шу жумладан МАЖЁК (назорат гуруҳи) бўлмаган 21 иштирокчи ва МАЖЁК билан 77 иштирокчи киритилган. Қондаги липид пероксидацияси (ПОЛ) ва антиоксидант тизими (АОТ) маҳсулотлари ўрганилди, хусусан, қон зардобдаги малоник диалдегид (МДА) даражаси, қон зардобининг умумий антиоксидант фаоллиги (УАФ), антиоксидант ҳимоя кўрсаткичлари супероксид дисмутаза фаоллиги билан баҳоланди (СОД), қизил қон ҳужайраларида каталаза ва эркин ёғ кислоталари даражаси. МАЖЁК билан оғриган беморларда тадқиқот давомида эркин ёғ кислоталарининг плазма даражасининг ошиши, малоник ангидриднинг таркиби, шунингдек, плазма АОА ингибицияси қайд этилди.

Калит сўзлар: метаболик ассоциирланган жигар ёғли касаллиги, липид алмашинуви, семизлик, липотоксиклик.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF LIPOTOXICITY IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Khajimetov A.A., Khajimetov A.A., Mukhamedova N.Kh., Yuldasheva G.R.

Diyor private clinic, Tashkent state medical university, Center for the development of professional qualifications of medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

The aim of this study was to evaluate the significance of lipotoxicity in the development of metabolically associated fatty liver disease. A total of 98 participants were included in this study, including 21 participants without MAFLD (control group) and 77 participants with MAFLD. Lipid peroxidation products (LPO) and the antioxidant system (AOS) in the blood were studied, in particular, the level of malondialdehyde (MDA) in the serum, the total antioxidant activity of the serum (TAS). Antioxidant protection indicators were assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase in erythrocytes and the level of free fatty acids. During the study, patients with MAFLD showed an increase in the level of free fatty acids in the blood plasma, the content of malonic anhydride, and the suppression of plasma AOA.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, lipid metabolism, obesity, lipotoxic.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Хаджиметов А.А., Хаджиметов А.А., Мухамедова Н.Х., Юлдашева Г.Р.

Частная клиника «Диёр», Ташкентский государственный медицинский университет; Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Целью настоящего исследования явилось оценить значимость липотоксичности в развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени. В данное исследование было включено в общей сложности 98 участников, в том числе 21 участника без МАЖБП (контрольная группа) и 77 участника с МАЖБП. Изучены для продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и анти-

оксидантной системы (АОС) в крови, в частности-уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, общая антиокислительная активность сыворотки крови (ОАА), показателей антиоксидантной защиты оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы в эритроцитах крови и уровень свободных жирных кислот. В ходе исследования у пациентов с МАЖБП было отмечено повышение в плазме крови уровня свободных жирных кислот, содержание малонового ангидрида а также угнетение АОА плазмы крови.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, липидный обмен, ожирение, липотоксичность.

Актуальность. Избыточное потребление высококалорийной и жирной пищи в сочетании с гиподинамией способствует стремительному росту числа случаев ожирения, а также распространению стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией (СЖП), который ранее классифицировался как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время признаки метаболически ассоциированной стеатотической болезни печени (MASLD) регистрируются почти у 25 % населения планеты [1, 2], при этом наблюдается устойчивая тенденция к дальнейшему увеличению распространенности данной патологии [5]. Рост числа пациентов с MASLD напрямую коррелирует с увеличением показателей ожирения и рассматривается как один из ведущих факторов, определяющих рост глобального бремени хронических заболеваний печени [3, 4, 6]. Параллельно с увеличением распространенности MASLD в последние годы отмечается также значительный рост числа случаев метаболически-ассоциированного стеатогепатита – по имеющимся данным, уровень заболеваемости увеличился в 2,0–2,5 раза [4, 11]. Это состояние тесно связано с развитием прогрессирующих заболеваний печени [12,13]. Следует также отметить, что, согласно актуальным прогнозам, MASLD и его осложнения в ближайшие годы могут занять второе место среди ведущих показаний к трансплантации печени, что подчёркивает серьёзность клинических и социально-экономических последствий данной патологии [14].

Нарушение липидного обмена рассматривается как один из ведущих патогенетических механизмов формирования жировой дистрофии печени. В основе MASLD лежит избыточное внутриклеточное накопление триглицеридов в гепатоцитах. Это приводит к развитию липотоксичности – патологическому состоянию, при котором избыток липидов инициирует окислительный стресс и запускает сигнальные каскады, способствующие повреждению клеток печени. В условиях липотоксичности активируются молекулы, передающие стрессовые сигналы другим клеткам, в том числе посредством внеклеточных везикул, что способствует запуску апоптоза и прогрессированию стеатоза в воспалительную и фибротическую стадии. Особую роль в этом процессе играют свободные жирные кислоты (СЖК), являющиеся основными субстратами для синтеза триглицеридов. Их повышенная концентрация в кровотоке способствует инфльтрации в ткани, не предназначенные для жирового накопления, что приводит к нарушению функции клеток, в том числе гепатоцитов. Такое патологическое перераспределение липидов влечёт за собой не только развитие стеатоза, но и усиление липотоксического воздействия, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование MASLD и формирование более тяжёлых форм, включая стеатогепатит и фиброз.

Диагностика MASLD основана на подтверждении наличия стеатоза печени. Это может быть достигнуто различными методами, включая гистологическое исследование, визуализационные технологии и анализы крови. В соответствии с современными международными рекомендациями, в частности, Американской ассоциации клинической эндокринологии (AACE) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), для оценки стеатоза применяются различные методы визуализации. Наиболее широко используется ультразвуковое исследование печени, однако его чувствительность ограничена при лёгких и умеренных степенях жирового поражения. Более того, УЗИ обладает операторзависимостью и не позволяет точно оценить выраженность фиброза, за исключением стадий, близких к циррозу [15].

Альтернативные методы, такие как магнитно-резонансная томография, обеспечивают более точную визуализацию жировых отложений, но являются дорогостоящими и, как правило, применяются в специализированных центрах по направлению гепатолога [16]. Кроме инструментальных методов, всё большее значение приобретают неинвазивные сывороточные биомаркеры, которые обладают диагностической и прогностической ценностью при стеатозе и позволяют оценивать не только наличие жирового поражения печени, но и риск его прогрессирования.

Целью нашего исследования стало выявление параметров, свидетельствующих о структурных изменениях печени у пациентов с ожирением, с применением простых и доступных методов, таких как лабораторные анализы и визуализационные техники. Для более глубокого понимания и интерпретации полученных данных мы также поставили задачу оценить роль липотоксичности в патогенезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Материал и методы исследования. В настоящее исследование были включены подростки города Ташкента, которые прошли медицинский осмотр и ультразвуковое исследование брюшной полости в частной клинике «Диёр» в период с марта 2023 года по ноябрь 2024 года. Диагностика жировой дистрофии печени проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследования выполнялись для определения содержания жира в печени (LFC), а также объемов абдоминальной висцеральной жировой ткани (VAT) и подкожной жировой ткани (SAT), согласно ранее описанным методикам [16]. Все МРТ-исследования осуществлялись на клинических системах 1,5 Т фирмы Philips Medical System (Нидерланды) после легкого приема пищи и в непосредственной близости от проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Для визуализации использовался метод водожир. Сканирование охватывало 16 см вдоль краниокаудальной оси с центровкой на позвонке L1.

Пациенты, у которых по данным МРТ содержание жира в печени составляло 5 % и более, были отнесены к группе с MAFLD. Диагноз MASLD подтверждался результатами ультразвукового исследования, при котором отмечалась повышенная эхогенность печени, усиленное затухание сигнала по сравнению с прилегающей почкой и снижение видимости внутрипеченочных сосудистых структур [8]. В исследование было включено всего 98 участников, из которых 21 пациент составил контрольную группу без MAFLD, а 77 – группу с MAFLD. В группе с MAFLD значительно преобладали мужчины, доля которых составила 72,6 %. Средний возраст всех участников составил $42,53 \pm 3,87$ года.

Все участники прошли медицинский осмотр после ночного голодания. Были собраны антропометрические данные: рост (см), вес (кг), окружность талии (см) и индекс соотношения окружности талии к длине бедра. Биохимическое обследование включало определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), общего холестерина (ОХ, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП, ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП, ммоль/л). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: вес (кг) деленный на квадрат роста (m^2).

Для оценки выраженности окислительного стресса измерялись продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показатели антиоксидантной системы (АОС) крови. В частности, уровень малонового диальдегида (МДА) определяли по методу В.Б. Гаврилова. Антиоксидантную активность оценивали с помощью показателя общей антиокислительной активности сыворотки (ОАА), а также активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в эритроцитах. Уровень свободных жирных кислот определяли фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «MINDRAY» с использованием реактивов фирмы «HUMAN».

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica 6.0 и Excel 2003. Для оценки значимости различий непрерывных параметров использовали критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Многочисленные исследования последних лет показывают, что свободные жирные кислоты (СЖК) выполняют не только функцию высокоэнергетического топлива, но и играют важную роль в качестве сигнальных молекул. В норме высвобождение СЖК из адипозной ткани находится под строгим контролем, что обеспечивает другим тканям поступление сбалансированного количества этих веществ, необходимого для удовлетворения их энергетических потребностей. Согласно результатам нашего исследования, приведенным в таблице 1, у пациентов с MAFLD уровень свободных жирных кислот в плазме крови был достоверно повышен и превысил показатели контрольной группы в 2,4 раза.

Таблица 1

Биохимические показатели крови и индекса у пациентов с MAFLD

Показатели	Основная группа <i>n</i> =77	Группа контроля <i>n</i> =21
Свободные жирные кислоты крови (ммоль/л)	$0,78 \pm 0,16^*$	$0,32 \pm 0,02$
Инсулин натощак (мкМЕ/мл)	$6,54 \pm 0,57^*$	$3,82 \pm 0,29$
Триглицериды TG (ммоль/л)	$1,94 \pm 0,07^*$	$1,14 \pm 0,08$
Общий холестерин TC (ммоль/л)	$5,17 \pm 0,41$	$4,32 \pm 0,24$
ХС ЛПВП (HDL-C) (ммоль/л)	$1,04 \pm 0,14$	$1,19 \pm 0,21$
ЛПНП-Х (LDL-C) (ммоль/л)	$3,08 \pm 0,27$	$2,82 \pm 0,23$

Примечание; * – достоверность различий $P < 0,05$ при сравнение показателями группы контроля.

MAFLD – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, TG – триглицериды, TC – общий холестерин.

Повышение уровня свободных жирных кислот в плазме и, как следствие, их накопление в печени является ключевой особенностью MASLD. В таких условиях приток и синтез свободных жирных кислот в печени превышают её способность метаболизировать их или выводить обратно в кровоток в форме триглицеридов, входящих в состав липопротеинов очень низкой плотности. Это приводит к накоплению липидов, особенно внутри гепатоцитов, что и знаменует начало MASLD [17]. В липидном метаболизме печени и развитии липотоксичности участвуют различные виды липидов, включая триглицериды, свободный холестерин, насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, а также лизофосфатидилхолин и сфинголипиды, в частности церамиды [22]. Липотоксичность вызывает широкий спектр патологических процессов, затрагивающих гепатоциты, клетки Купфера и гемопоэтические стволовые клетки, что ведёт к гибели гепатоцитов, окислительному стрессу, стрессу эндоплазматической сети, развитию инсулинорезистентности, активации клеток Купфера и воспалению, нарушениям микроциркуляции, а также стимулирует фиброгенез и канцерогенез. При этом длительно повышенный уровень свободных жирных кислот может способствовать усилению глюконеогенеза. Кроме того, СЖК одновременно вызывают резистентность к инсулину и активируют провоспалительный путь NF-κB, что приводит к повышенной секреции про воспалительных и проатерогенных цитокинов и хемокинов. Таким образом, повышение уровня свободных жирных кислот в плазме у пациентов с MASLD способствует формированию воспалительного состояния низкой степени.

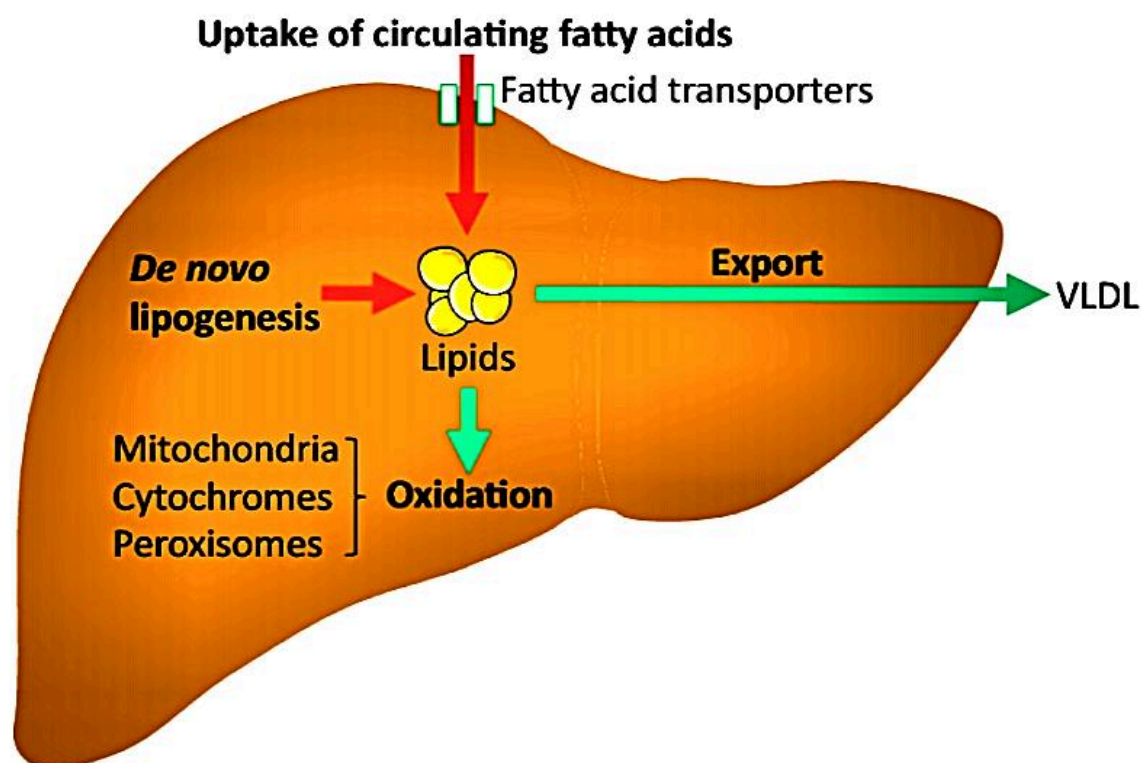


Рис. 1. Поглощение и утилизация липидов печенью.

Внутрипеченочный уровень липидов поддерживается балансом между их поступлением и утилизацией, который включает четыре основных пути гомеостаза липидов в печени. Липиды поступают в печень через поглощение циркулирующих жирных кислот и за счёт липогенеза *de novo*. В то же время липиды утилизируются путём окисления в митохондриях, пероксисомах и цитохроме, а также выводятся из печени в составе частиц липопротеинов очень низкой плотности. Таким образом, накопление липидов происходит тогда, когда процессы поступления превышают возможности их утилизации.

Триглицериды синтезируются в печени путем этерификации свободных жирных кислот. Несмотря на то, что накопление триглицеридов в печени считается начальным этапом MASLD, а повышение их содержания в крови, как показано в наших исследованиях, рассматривается как защитный

механизм против липотоксичности, высокие уровни триглицеридов также служат маркером нарушенного липидного обмена и могут способствовать прогрессированию заболевания. Нарушение синтеза триглицеридов приводит к накоплению свободных жирных кислот, что усиливает липотоксичность, вызванную именно ими. Окислительный стресс, индуцируемый свободными жирными кислотами, может вызывать резистентность к инсулину. Повышенный уровень свободных жирных кислот при MASLD способствует усиленному образованию активных форм кислорода в митохондриях, что ведет к окислению липопротеинов низкой плотности и модификации липопротеинов высокой плотности, усиливая окислительный стресс и прогрессирование патологии.

Таблица 2

Показатели МДА, ОАА, СОД и каталазы в сыворотки крови у пациентов с MAFLD

Показатели	Пациенты с ИР n=77	Здоровые лица n=21
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	4,15± 0,35*	2,28±0,19
Общая антиоксидантная активность (ммоль/л)	1,33±0,12*	2,47±0,18
Активность супероксиддисмутазы (МЕ/мг Нв)	9, 01±0,78*	19,87± 1,54
Активность каталазы (МЕ/мг Нв)	423,57± 11,23*	684,73± 16,09

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Представленные в нашем исследовании данные (табл. 2) свидетельствуют о выраженных нарушениях системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в крови у пациентов с MASLD. В частности, содержание малонового диальдегида (МДА) у данной группы больных было статистически значимо повышено в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с MASLD отмечалось значительное угнетение общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови, которая снижалась на 86 % по сравнению с контрольной группой.

Межгрупповые сравнения подтверждают наличие интенсивного окислительного стресса при MASLD, что сопровождается активацией свободнорадикальных процессов и повышением уровней гидроперекисей липидов в плазме. Одним из ключевых последствий неконтролируемого окислительного стресса является прямое повреждение липидов клеточных мембран. Радикалы перекисного окисления инициализируют цепную реакцию перекисного окисления липидов, преимущественно затрагивая полиненасыщенные жирные кислоты. В результате образуются высокореактивные альдегидные соединения, такие как 4-гидрокси-2-ноненаль (4-HNE) и малоновый диальдегид (МДА). Эти продукты имеют более длительный период полураспада, чем свободные радикалы, могут диффундировать во внеклеточное пространство и тем самым усиливать повреждение тканей.

Наши результаты продемонстрировали повышенный уровень МДА у пациентов с MASLD. Кроме того, сниженная активность ключевых антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы – является характерной особенностью состояния печени при MASLD. Данные факты подчеркивают важность строгого контроля уровня продуктов перекисного окисления липидов с помощью антиоксидантной терапии для восстановления окислительно-восстановительного гомеостаза.

Таким образом, липотоксичность выступает ключевым патогенетическим механизмом, запускающим и стимулирующим прогрессирование MASLD. Современные исследования подчеркивают, что не только количество, но и тип накапливаемого в печени жира играет критическую роль. Различные классы липидов оказывают дифференцированное действие, зависящее от их структуры и функции в клетках. В настоящее время предпринимаются усилия по разработке эффективных лекарственных средств, направленных на снижение липотоксичности и приостановку прогрессирования MASLD.

Изучение липотоксических механизмов в контексте MASLD имеет первостепенное значение. Несмотря на недостаточную изученность перехода от MASLD к гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), многочисленные исследования сегодня сосредоточены на выявлении новых терапевтиче-

ских мишеней и биомаркеров, способных улучшить стратификацию риска и персонализацию терапии пациентов.

Стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией (MASLD), охватывает широкий спектр поражений – от простого стеатоза до стеатогепатита, ассоциированного с метаболической дисфункцией (MASH), который может прогрессировать до цирроза. Хотя патогенез MASLD до конца не изучен, известно, что это многофакторный процесс, на который влияют метаболические, экологические и демографические факторы, а также микробиота кишечника и генетика.

Нарушение регуляции внеклеточного и внутриклеточного липидного состава способствует формированию токсичных видов липидов, запускающих липотоксичность и клеточный стресс. Понимание ключевых патогенных механизмов является важнейшим для разработки новых терапевтических стратегий и более точных биомаркеров для стратификации риска.

Накопление липидов в печени – отличительная черта MASLD. Одной из задач современной медицины является профилактика и коррекция ожирения и повышенного уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме, прежде всего за счет снижения потребления и увеличения расхода калорий. Не менее важны разработка простых и надежных методов измерения СЖК в крови и эффективных фармакологических подходов к нормализации этих показателей.

По данным Доннелли К.Л., Смита К.И. и Шварценберга С.Дж. (2005), высокие уровни СЖК в плазме обусловлены липолизом жировой ткани (59 %), печеночным липогенезом *de novo* (26 %) и диетой, богатой сахаром (15 %), что увеличивает приток СЖК в печень [18, 19, 20]. Нарушение липидного обмена ведет к образованию токсичных липидных видов, ответственных за развитие липотоксичности.

При MASLD также отмечается нарушение гомеостаза печеночного холестерина, что вызывает накопление свободного холестерина (FC). Повышенное содержание FC в печени может быть следствием как увеличенного всасывания холестеринсодержащих липопротеинов, так и снижения экскреции холестерина с желчью [13]. На клеточном уровне FC вызывает стресс эндоплазматического ретикулума (ER) и митохондриальную дисфункцию, что приводит к накоплению токсичных оксистеролов и кристаллизации холестерина в липидных каплях, способствуя гибели гепатоцитов. Также FC активирует клетки Купфера и звездчатые клетки печени (HSC), способствуя воспалению и фиброзу [14].

Цитотоксичность свободных жирных кислот связана с активацией воспалительных и фиброгенных путей и с гибелью клеток [15]. У здоровых добровольцев инфузия липидов вызывала повышение уровня СЖК и свободных радикалов в плазме, что свидетельствует об активации окислительного стресса. Furukawa et al. показали, что СЖК активируют НАДФН-оксидазу и индуцируют образование активных форм кислорода (АФК), которые, в свою очередь, нарушают регуляцию выработки провоспалительных цитокинов в белой жировой ткани.

Митохондриальное β -окисление СЖК в гепатоцитах является основным источником радикалов перекисного окисления липидов, однако существенный вклад в ПОЛ вносят также пероксисомальное β -окисление, микросомальное ω -окисление и побочные продукты цикла Кребса.

Контролируемое удаление клеток – апоптоз – может активироваться как по внутреннему (митохондриальному), так и по внешнему пути [17, 18]. Апоптоз считается ключевым событием в развитии MASLD [19]. Активность каспаз-2 и -3, а также количество апоптотических клеток в ткани печени повышены у пациентов с MASH по сравнению с простым стеатозом [20]. Свободные жирные кислоты, такие как стеарат и пальмитат, вызывают цитотоксичность, тогда как олеат и пальмитолеат играют защитную роль при апоптозе, индуцированном СЖК. Эти СЖК могут повышать проницаемость лизосомальных мембран в гепатоцитах, способствуя апоптозу.

Пальмитат способен вызывать как апоптоз, так и некроптоз в первичных гепатоцитах, что подчеркивает важность различных типов клеточной смерти при липотоксичности MASLD. Кроме того, токсичные липиды, в частности пальмитат, индуцируют экспрессию молекулы сосудистой клеточной адгезии 1 (VCAM-1) через сигнальный путь MLK3, что облегчает адгезию моноцитов к клеткам печеночных синусоидов (LSEC) и способствует развитию MASH [20]. Также пальмитат повышает регуляцию НАДФН-оксидазы 1 (NOX1) в LSEC, стимулируя образование продуктов перекисного окисления липидов и повреждение гепатоцитов.

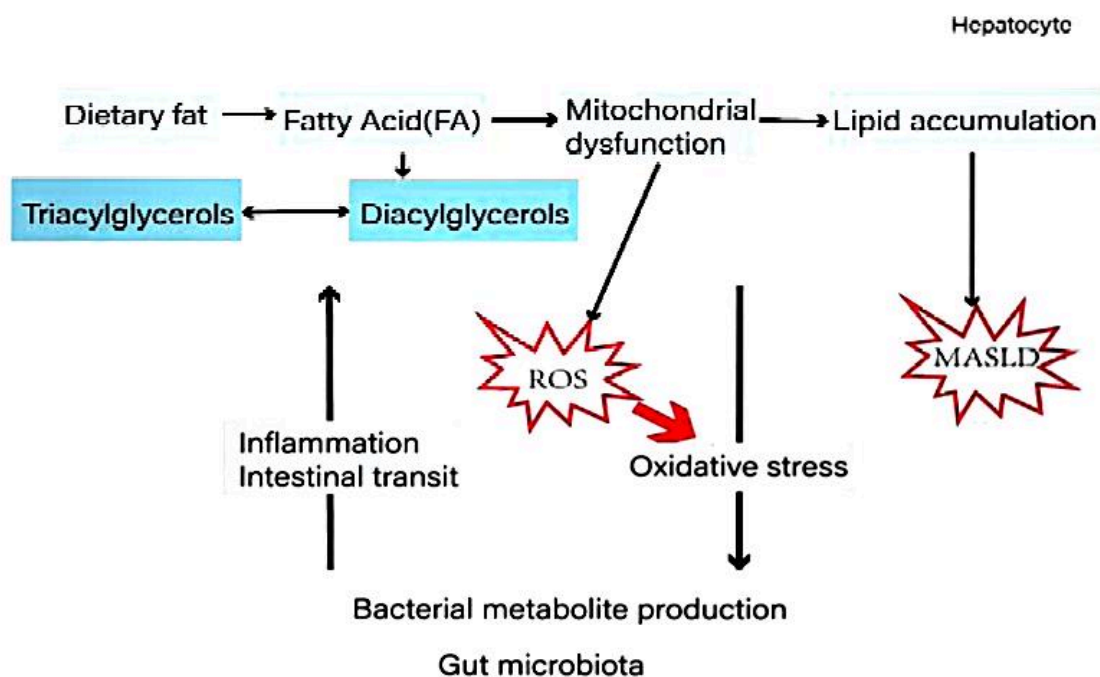


Рис. 2. Патогенез MASLD.

Избыточное потребление жиров в пище запускает множественные патофизиологические механизмы в печени, включая митохондриальную дисфункцию, что приводит к накоплению липидов и развитию MASLD. Помимо этого, дисбактериоз кишечника играет важную роль в патогенезе заболевания. В связи с этим «ось печень–кишечник» рассматривается как перспективная мишень для разработки новых методов терапии и управления сложным прогрессированием MASLD.

Таким образом, высокий уровень свободных жирных кислот сопровождается усиленным образованием активных форм кислорода в митохондриях, что вызывает окислительный стресс и снижает способность клеток адекватно реагировать на действие инсулина. Следует отметить, что окислительный стресс сегодня рассматривается как универсальный молекулярный механизм клеточного повреждения, который усиливается при стрессах, гипоксии, воспалении и ишемии печени, и в конечном итоге может приводить к развитию полиорганной недостаточности. Нарушения метаболизма жирных кислот способствуют отложению липидов в печени, а возникающая в результате липотоксичность, индуцированная метаболитами, играет ключевую роль в развитии MASLD. Липотоксичность, вызванная свободными жирными кислотами, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, инсулинорезистентности и нарушению аутофагии. Свободные жирные кислоты активируют апоптотические каскады, вызывая повреждение гепатоцитов и воспалительные процессы. Учитывая широкую распространённость MASLD и относительно молодую возраст пациентов, важно, чтобы медицинские работники проявляли повышенную бдительность для своевременной диагностики этого заболевания.

Выводы

1. У пациентов с MAFLD отмечено достоверное повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови, превышающее показатели группы сравнения в 2,4 раза. Липотоксичность, вызванная свободными жирными кислотами, способствует развитию окислительного стресса, инсулинорезистентности и нарушению аутофагии. В результате свободные жирные кислоты активируют апоптотические каскады, что приводит к повреждению гепатоцитов и воспалению.

2. У пациентов с MASLD содержание малонового ангидрида было статистически значимо выше в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой. Также у больных MASLD наблюдалось угнетение

общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови – снижение в основной группе составило 86 % по сравнению с группой контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rinella M.E. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature // *Hepatology*. 2023. Т. 78. № 6. С. 1966–1986.
2. Bassal T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease—a concise review of noninvasive tests and biomarkers // *Metabolites*. 2022. Т. 12. № 11. С. 1073.
3. Ramírez-Mejía M.M. et al. Breaking new ground: MASLD vs. MAFLD—which holds the key for risk stratification? // *Hepatology international*. 2024. Т. 18. № 1. С. 168–178.
4. Loomba R., Wong V.W.S. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2024. Т. 59. №2. С. 150–156.
5. Nassir F. NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers // *Biomolecules*. 2022. Т. 12. № 6. С. 824.
6. Smith G. I. et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease // *The Journal of clinical investigation*. 2020. Т. 130. № 3. С. 1453–1460.
7. Ertunc M.E. et al. Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity // *Journal of lipid research*. 2015. Т. 56. № 2. С. 423–434.
8. Willis S.A. et al. The role of hepatic lipid composition in obesity-related metabolic disease // *Liver International*. 2021. Т. 41. № 12. С. 2819–2835.
9. Choi S.S., Diehl A.M. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver // *Hepatology*. 2009. Т. 50. №6. С. 2007-2013.
10. Rada P. et al. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? // *Cell death & disease*. 2020. Т. 11. № 9. С. 802.
11. Win S. et al. New insights into the role and mechanism of c-Jun-N-terminal kinase signaling in the pathobiology of liver diseases // *Hepatology*. 2018. Т. 67. № 5. С. 2013–2024.
12. Natarajan S.K. et al. Saturated free fatty acids induce cholangiocyte lipoapoptosis // *Hepatology*. – 2014. Т. 60. № 6. С. 1942–1956.
13. Fang Z., Dou G., Wang L. MicroRNAs in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *International Journal of Biological Sciences*. 2021. Т. 17. № 7. С. 1851.
14. Tirosh O. et al. Nutritional lipid-induced oxidative stress leads to mitochondrial dysfunction followed by necrotic death in FaO hepatocytes // *Nutrition*. 2009. Т. 25. № 2. С. 200-208.
15. Zhang T. et al. SIRT3 promotes lipophagy and chaperon-mediated autophagy to protect hepatocytes against lipotoxicity // *Cell Death & Differentiation*. 2020. Т. 27. № 1. С. 329-344.
16. Feldstein A.E. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study // *Hepatology*. 2009. Т. 50. № 4. С. 1072–1078.
17. Yilmaz Y. et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis // *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007. Т. 13. № 6. С. 837.
18. Shin S. et al. Mitochondrial quality control: its role in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2023. Т. 32. № 4. С. 289.
19. Grigorescu M. et al. A novel pathophysiological-based panel of biomarkers for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis // *J Physiol pharmacol*. 2012. Т. 63. № 4. С. 347–353.