

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**PATHOPHYSIOLOGICAL FOUNDATIONS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE****ALKOGOLSIZ JIGAR YOG`LI KASALLIGINING PATOFIZIOLOGIK ASOSLARI**

Умаров З.А. - Central Asian Medical University
zohidcardio2022@gmail.com

Рахимова М.Э. - Ташкентская медицинская академия

Умаров З.А., Рахимова М.Э. (2024). ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ. Actacam, 7, 142–149. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14138079>

Аннотация. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) постоянно увеличивается из-за глобальной эпидемии ожирения. НАЖБП представляет собой системное метаболическое заболевание, часто сопровождаемое инсулинорезистентностью и воспалением печени и системным воспалением. Хотя простая печеночная стеатоз является наиболее распространенным проявлением болезни, у 10–20% пациентов развивается более прогрессирующее течение болезни, характеризующееся фиброзом печени и воспалением (то есть неалкогольный стеатогепатит). У значительного числа пациентов НАЖБП также прогрессирует до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя в настоящее время это заболевание затрагивает почти 25% населения мира и в основном наблюдается при ожирении и диабете 2 типа, НАЖБП также поражает худых людей. Патофизиология включает липотоксичность, нарушения иммунной системы печени, сопровождаемые резистентностью к инсулину в печени, дисбиоз кишечника и часто встречающуюся печеночную и системную инсулинорезистентность, что делает это расстройство прототипом системного метаболического заболевания. Неудивительно, что у многих пациентов с НАЖБП наблюдаются другие проявления заболеваний, такие как сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни почек и внепеченочные злокачественные новообразования, которые существенно влияют на исход заболевания.

Ключевые слова. Неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, липотоксичность, микробиом.

Abstract. Because of the worldwide obesity crisis, non-alcoholic fatty liver disease is becoming more and more common. Non-alcoholic fatty liver disease is a combination of systemic metabolic illness and inflammation of the liver and systemic circulation, often accompanied by insulin resistance. While simple hepatic steatosis is the most prevalent symptom of the disease, 10–20% of affected individuals have non-alcoholic steatohepatitis, a more advanced disease course characterized by liver fibrosis and inflammation. Additionally, a significant proportion of patients with non-alcoholic fatty liver disease go on to develop liver cirrhosis and hepatocellular cancer. Non-alcoholic fatty liver disease affects lean people as well, even though it now affects about 25% of the global population and is mostly linked to obesity and type 2 diabetes. Lipotoxicity, hepatic immune abnormalities coupled with hepatic insulin resistance, a gut dysbiosis, and frequently both hepatic and systemic insulin resistance characterize the pathophysiology of this condition, making it a model systemic metabolic disorder. It should come as no surprise that a large number of affected patients also have additional disease presentations; in fact, patient outcome is significantly impacted by extrahepatic malignancies, chronic renal disease, and cardiovascular disease.

Key words. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, lipotoxicity, microbiome.

Annotatsiya. Jahon bo`ylab semizlikning keng tarqalishi tufayli alkogolsiz yog`li jigar kasalligi tobora ko`payib bormoqda. Alkogolsiz jigar yog`li kasalligi – bu tizimli metabolik kasallik bo`lib, jigar va tizimli yallig`lanish hamda insulinga rezistentlik bilan birgalikda kechadi. Garchi oddiy jigar steatozi kasallikning eng keng tarqalgan ko`rinishi bo`lsa-da, kasallangan odamlarning 10-20 % ida jigar yallig`lanishi (alkogolsiz steatogepatit) va fibroz rivojlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, alkogolsiz yog`li jigar kasalligiga chalingan bemorlarning sezilarli qismi jigar sirrozi va gepatosellular karsinomaga uchraydi. Hozirda dunyo aholisining taxminan 25 % ushbu kasallik bilan xastalangan bo`lib, ularning aksariyati semizlik va 2-tur qandli diabet mavjud bo`lgan bemorlar hisoblanadi. Lipotoksiklik, jigar yallig`lanishi insulinga rezistentligi asosida kelib chiqqan jigar immun tizimining buzilishi, ichak disbiozi va ko`pincha jigar va tizimli insulin rezistentligi ushbu kasallikning patofiziologiyasini tavsiflab beradi va uni tizimli metabolik kasallikning modeliga aylantiradi. Ushbu omillarni hisobga olganda alkogolsiz jigar yog`li kasalligi mavjud bemorlarda boshqa kasalliklarning jumladan, yurak qon tomir kasalligi, surunkali buyrak kasalligi, jigardan tashqari yomon sifatli o`smalar ham namoyon bo`lishi ajablanarli holat emas va ularning barchasi bemor hayoti davomiyligi va sifatini belgilab beradi.

Kalit so`zlar. Alkogolsiz jigar yog`li kasalligi, alkogolsiz steatogepatit, insulinga rezistentlik, lipotoksiklik, mikrobiom.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) увеличивается по всему миру и, по прогнозам, к 2030 году станет ведущей причиной трансплантации печени, что приведет к росту расходов на здравоохранение. НАЖБП включает широкий спектр заболеваний, от простого жирового гепатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Предполагается, что распространенность НАЖБП среди общего населения составляет 25%, с еще более высокой распространенностью среди людей с метаболическими заболеваниями. У пациентов с диабетом 2 типа распространенность НАЖБП достигает 75%, а у тяжелых форм ожирения – до 90% [1]. Недавно опубликованное популяционное перекрестное исследование оценило распространенность фиброза в Германии в 1% [2]. В последние десятилетия НАЖБП эволюционировала как прототипическое системное заболевание, причем основными факторами смертности среди пациентов являются внепеченочные заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания и внепеченочные злокачественные опухоли. Строгие ассоциации НАЖБП с сопутствующими заболеваниями, вызывающими смертность, до конца не изучены, но могут включать различные аспекты, включая хроническое низкоуровневое воспаление, наблюдаемое при НАЖБП [3].

НАЖБП определяется чрезмерным накоплением жира в печени, связанным с инсулинорезистентностью и доказательствами стеатоза на основе методов визуализации или гистологии. Кроме того, необходимо исключить вторичные причины жирового гепатоза, такие как употребление алкоголя (>30 г для мужчин и >20 г для женщин) [4]. В 2020 году Eslam и соавторы предложили альтернативные диагностические критерии для НАЖБП и также предложили альтернативный термин: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Вместо исключения употребления алкоголя были определены “позитивные критерии”. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени присутствует у пациентов с наблюдаемым стеатозом печени (выявленным с помощью ультразвука, компьютерной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии или параметра затухания, контролируемого (FibroScan)) и избыточным весом [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² у европеоидов или ИМТ ≥ 23 кг/м² у азиатов] или диабетом 2 типа. У пациентов с нормальным весом требуется наличие двух из следующих факторов, помимо стеатоза печени: увеличенная окружность талии, артериальная гипертензия, повышенные триглицериды, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, предиабет, повышенный индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности или повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме. Вокруг этого нового, инклюзивного диагностического определения развернулась спорная дискуссия [5]. Некоторые исследования

показывают, что использование нового определения вместо старого приводит к более высокой выявляемости пациентов с заболеваниями печени, что приведет к улучшению/оптимизации ухода за пациентами. С другой стороны, новые критерии определения не включают НАСГ, агрессивную форму НАЖБП, включающую воспаление и повреждение печени. Однако, несмотря на эти недостатки, для этой новой дефиниции все еще существуют неудовлетворенные потребности, и поэтому в этом обзоре мы будем использовать термин НАЖБП. Исторически НАЖБП ассоциировалась в основном с ожирением; однако в последние годы возросло признание худого НАЖБП как отдельной категории НАЖБП. Недавно было опубликовано новое руководство по клинической практике, которое подчеркивает важность диагностики худого НАЖБП (например, НАЖБП и ИМТ <25 (неазиаты) и <23 кг/м² (азиаты)) и также выявляет сопутствующие заболевания, такие как диабетом 2 типа, дислипидемия, гипертония и фибротические изменения печени. Однако скрининг здоровых людей на худой НАЖБП в настоящее время не рекомендуется, но должен рассматриваться у пациентов с диабетом 2 типа старше 40 лет [6].

Патофизиология НАЖБП. Патофизиология неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сложна и неоднородна, что уже иллюстрируется тем, что НАЖБП охватывает клинический спектр от простого стеатоза до цирроза как конечной стадии заболевания печени. В индукции метаболических изменений в печени участвуют многие различные факторы. Чрезмерное потребление питательных веществ может привести к дисбиозу в желудочно-кишечном тракте; кроме того, транслокация молекулярных структур, связанных с микробами, в печень через портальную вену и в системное кровообращение через повышенную проницаемость кишечного барьера может вызывать провоспалительные реакции в печени. С другой стороны, определенные диетические компоненты также могут непосредственно вызывать значимые механизмы заболевания в ткани печени [7].

Липотоксичность. Одной из характерных особенностей НАЖБП на гистопатологическом уровне является накопление липидных капель в гепатоцитах. Поэтому предполагалось, что липиды и производные липидов играют роль в развитии заболевания. Наличие полиморфизма одной нуклеотидной замены в гене PNPLA3 (rs738409, P148M) увеличивает генетическую предрасположенность к развитию НАЖБП. Этот белок находится в непосредственной близости от липидных капель в гепатоците. Мутация P148M в PNPLA3 приводит к изменению ремоделирования жирных кислот в гепатоцитах; кроме того, этот вариант приводит к накоплению PNPLA3 на липидных каплях, поскольку деградация белка через путь убиквитинирования снижена по сравнению с диким типом белка. Снижение экспрессии белка устраняет стеатоз в экспериментальной модели стеатоза у мышей, что указывает на то, что нокаут/ингибирование фермента может быть возможной целью лечения. Недавно было описано, что киназы III зародышевого центра (GSKIII) Млекопитающего стерильного 20-подобного (MST)-3 и MST4 положительно коррелируют с повышенной гистопатологической тяжестью заболевания у пациентов с НАЖБП [8]. Эти киназы связываются с липидными каплями в гепатоцитах и контролируют индуцированный липидами метаболический стресс в гепатоцитах. Эксперименты по снижению экспрессии с использованием siRNA в человеческих гепатоцитах показали, что сниженные уровни MST3, MST4 и серин/треонин-протеинкиназы 24 приводили к снижению синтеза триацилглицеролов и, следовательно, к уменьшению образования липидных капель. Кроме того, кажется, что эти три белка ингибируют β -окисление и тем самым вызывают окислительный стресс, который является ключевым патомеханизмом липотоксичности при НАЖБП.

Еще одно соединение с возможными липотоксическими функциями - это свободный холестерин. Экспрессия 3-гидрокси-3-метилглутарил (ГМГ) КоА редуктазы, ограничивающей скорость фермента в синтезе холестерина, повышена в ткани печени пациентов с НАЖБП по сравнению с худыми и ожиревшими контрольными группами. Это повышение сопровождалось дефосфорилированием, что приводит к большей активации ГМГ-КоА редуктазы и увеличению синтеза свободного холестерина. Накопление избытка свободного холестерина может привести к образованию кристаллов холестерина в липидных

каплях, что было связано с фиброзирующим НАСГ в небольшой когорте людей. Кроме того, свободный холестерин может вызывать стерильное воспаление, взаимодействуя с γ AP-TAZ, которые также были значительно повышены в ткани печени у пациентов с НАЖБП и в печени мышей в моделях НАЖБП [9]. Свободный холестерин, но не свободные жирные кислоты или триглицериды, повышает чувствительность печени к развитию стеатогепатита, вызванного фактором некроза опухоли и синтетазой жирных кислот в моделях грызунов. Это связано с истощением митохондриального глутатиона, что указывает на воспалительную роль свободного холестерина. Сниженные уровни глутатиона могут привести к увеличению продукции окислительного стресса и, следовательно, к провоспалительным процессам внутри клетки. Холестерин метаболизируется в желчные кислоты, которые затем секретируются в кишечник. В кишечнике желчные кислоты действуют в тонком кишечнике и играют важную роль в усвоении холестерина, жиров и жирорастворимых витаминов. Первичные желчные кислоты метаболизируются кишечной микробиотой в вторичные желчные кислоты и также влияют на состав микробиоты. В терминальном отделе подвздошной кишки почти все желчные кислоты активно реабсорбируются. Желчные кислоты могут действовать как сигнальные молекулы через различные рецепторы, такие как фарнезоидный X-рецептор или рецептор желчных кислот связанный с G-белком 1. Снижение накопления жира в печени в результате уменьшения липогенеза наблюдается после активации фарнезоидного X-рецептора. Илеальный фарнезоидный X-рецептор также влияет на метаболизм печени через производство фактора роста фибробластов 15 в тонком кишечнике и последующее увеличение окисления жирных кислот и уменьшение печеночного липогенеза [10]. У мышей норурсодезоксихолевая кислота, воздействуя на mTORC1 в CD8⁺ T-клетках, улучшала экспериментальное холестатическое повреждение печени, что указывает на терапевтические механизмы, выходящие за рамки метаболизма гепатоцитов (Рисунок 1).

Диетические компоненты, влияющие на НАЖБП. Помимо чрезмерного потребления калорий и последующего увеличения веса, ключевым фактором в развитии и прогрессировании НАЖБП является фруктоза. Фруктоза поступает в организм из рациона через сладкие напитки и переработанные продукты. Фруктоза увеличивает липогенез, увеличивая доступные субстраты для синтеза жирных кислот через действия альдолазы В и кето-гексокиназы, а также активируя транскрипционные факторы, такие как белок 1с, связывающий регуляторный элемент стерола и другие [11]. Недавнее небольшое исследование с участием педиатрических и подростковых пациентов с НАЖБП показало, что потребление общего количества калорий, жиров и углеводов было схожим у пациентов с НАЖБП и НАСГ; однако пациенты с НАСГ потребляли больше фруктозы, сахара, сахарозы и глюкозы [12]. Мета-анализ, включавший более 2000 человек, показал, что избыток энергии, поставляемой напитками с добавленным сахаром (в основном фруктозой), приводит к увеличению жира в печени.

Микробиом, кишечник и НАЖБП. Множество исследований подчеркивает важность дисбиоза в развитии различных стадий заболеваний печени. Эти микробные изменения были описаны на уровне типа, семейства, рода и вида. Например, у пациентов с НАЖБП увеличивается количество *Proteobacteria*, тогда как *Ruminococcaceae* и *Bifidobacteriaceae* уменьшаются по сравнению со здоровыми контрольными группами. *Faecalibacterium prausnitzii*, довольно противовоспалительный бактериальный штамм, уменьшается у пациентов с НАЖБП, в то время как *Robinsoniella* является примером рода, увеличивающегося при НАЖБП.

Два знаковых исследования на мышах в начале 2000-х годов показали, что микробиом играет важную роль в развитии экспериментального НАЖБП и накоплении жира в организме. Li и др. показали, что пробиотик VSL#3 защищает от повреждений печени, вызванных диетой с высоким содержанием жиров, у мышей ob/ob. Тем временем различные, в основном доклинические исследования, могли доказать, что вмешательство в микробиом кишечника предлагает возможность влиять на течение НАЖБП и связанных с ним заболеваний. Лечение с помощью *Akkermansia muciniphila* улучшало состояние печени, дислипидемию и

инсулинорезистентность в различных моделях на мышах [13]. В двойном слепом рандомизированном исследовании концепции, включающем 40 людей с избыточным весом, пастеризованная *A. muciniphila* улучшала чувствительность к инсулину и снижала уровень холестерина в плазме. Группа Фридмана наблюдала важную роль микробиоты в развитии заболеваний печени. Они отметили, что перенос микробиома человека, полученного от младенцев, рожденных от матерей с ожирением через 2 недели после рождения, в мышей без микробов вызвал воспаление печени и повышенную восприимчивость к воспалению и ожирению, вызванным диетой в западном стиле [14]. В недавнем исследовании Sookoian et al. показали отличительный микробный профиль в ткани печени у пациентов с НАЖБП, связанным с ожирением. Некоторые штаммы могли быть связаны с гистологическим воспалением. Печеночный микробиом, возможно, заселяется из кишечника и может формировать иммунную систему печени [15].

Метаболиты, продуцируемые бактериями, могут влиять на воспалительные и метаболические процессы в печени и других органах. Фекальный метаболомный профиль у пациентов с НАЖБП отличается от такового у здоровых людей. Некоторые активные вещества метаболизируются бактериальными ферментами из пищевых компонентов, таких как бутират, пропионат и ацетат, так называемые короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). Однако до конца не ясно, являются ли КЖК факторами, способствующими прогрессированию НАЖБП, или они могут быть полезными, как показало недавнее исследование, описывающее обратную зависимость между уровнями КЖК в системе и тяжестью заболевания печени у 74 пациентов с циррозом. Более того, КЖК в основном продуцируются из пищевых волокон, и потребление волокон было связано с более низким риском смертности при хронических заболеваниях печени в недавно опубликованном когортном исследовании с использованием NIH-AARP Diet and Health Study [16]. Кроме того, считается, что КЖК имеют благоприятное воздействие на ожирение и связанные с ним заболевания. Еще одним метаболитом, происходящим из пищи, который играет роль в НАЖБП и связанных с ним заболеваниях, является триметиламин-N-оксид (ТМАО), который образуется в печени из триметиламина. Кишечная микробиота способна метаболизировать холин, карнитин и фосфатидилхолин в триметиламина. Недавно было показано, что ТМАО также измерялся в фекалиях мышей, которых кормили диетой с нативным крахмалом, поскольку ранее было показано, что геном некоторых бактерий включает триметиламин монооксигеназу, что могло бы указывать на внепеченочный источник системного ТМАО. Повышенные уровни циркулирующего ТМАО были связаны с тяжестью НАЖБП в недавно опубликованном исследовании на основе исследования случай-контроль с 60 случаями НАЖБП и 35 контрольными группами и перекрестного исследования с 1628 китайскими взрослыми [17]. Возможным механистическим объяснением роли ТМАО в метаболических заболеваниях могла бы быть активация протеинкиназы R – подобной эндоплазматической ретикулумной киназы через связывание ТМАО. Это интересно, так как стресс эндоплазматического ретикулума, который частично координируется R – подобной эндоплазматической ретикулумной киназой, играет важную роль в развитии НАЖБП и связанных с ним заболеваний, таких как диабетом 2 типа. Недавнее исследование с участием 307 здоровых мужчин из Men's Lifestyle Validation Study смогло идентифицировать микробные таксоны, такие как *Alistipes shahii*, связанные с концентрациями ТМАО [18].

Еще одной возможной ролью кишечника в развитии НАЖБП является повышение кишечной проницаемости и, следовательно, транслокация бактерий и бактериальных продуктов через портальную вену в печень и системное кровообращение. В перекрестном исследовании с использованием пациентов из когорты FLORINASH было описано увеличение концентрации 16S рДНК у пациентов с фиброзом в исследуемой когорте, состоящей из 50 пациентов, и верификационной когорте с 71 пациентом [19]. Schierwagen и др. описали системный микробиом, который, казалось, циркулирует у пациентов, перенесших процедуру трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования. Исследования, проведенные более 30 лет назад, показали эндотоксемию у пациентов с хроническими заболеваниями печени как суррогатный маркер повышенной кишечной проницаемости. В

недавнем мета-анализе, обобщающем 14 исследований с участием взрослых и детей, было показано, что у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми контрольными группами наблюдается повышенная кишечная проницаемость [20]. Липополисахарид вызывает активацию ядерного фактора активированных В-клеток через связывание с толл-подобным рецептором 4. В исследовании с участием 25 пациентов с НАСГ и 25 пациентов с простым стеатозом было установлено, что уровни сывороточного липополисахарида были выше в когорте НАСГ. Кроме того, в биопсиях печени пациентов с НАЖБП по сравнению с нормальной печенью было большее количество макрофагов, экспрессирующих толл-подобный рецептор 4. Важная роль сигнального пути толл-подобного рецептора 4 в развитии заболеваний печени также была механистически описана в исследованиях на мышах, поскольку мыши, лишенные толл-подобного рецептора 4, защищены от экспериментального НАЖБП и заболеваний печени, вызванных алкоголем. Индукция толл-подобного рецептора 4 в клетках Купфера приводит к продукции провоспалительных цитокинов, усиливающих дисфункцию гепатоцитов, некроз и апоптоз гепатоцитов, а также рекрутированию нейтрофилов в печень. Клетки Купфера и звездчатые клетки печени также "общаются" друг с другом, и этот кросс-диалог может быть движущей силой провоспалительных и фибротических процессов в печени. Это частично также регулируется толл-подобным рецептором 4. Липополисахарид-зависимая продукция хемокинов в звездчатых клетках печени приводит к рекрутированию клеток Купфера, которые, в свою очередь, продуцируют трансформирующий фактор роста β и тем самым активируют звездчатые клетки печени. Недавно было установлено, что онкогенная тирозинкиназа играет важную роль в этом кросс-диалоге, поскольку её активация модулирует секретируемые белки в макрофагах и тем самым способствует профиброгенному фенотипу в человеческих звездчатых клетках печени *in vitro*.

Инсулинорезистентность. Пациенты с НАЖБП часто имеют другие признаки метаболического синдрома, а печень является центральным органом метаболизма, поэтому тесная связь между НАЖБП и инсулинорезистентностью вполне ожидаема. Повышение уровня свободных жирных кислот может вызвать печеночную инсулинорезистентность у людей. Печеночная инсулинорезистентность была связана с содержанием внутripеченочного диацилглицерола в биопсиях печени у людей с ожирением, не страдающих диабетом. Содержание диацилглицерола в печени коррелировало с активацией протеинкиназы С типа эпсилон. Важным фактором развития инсулинорезистентности в печени является воспаление, так как у мышей, экспрессирующих конститутивно активный ингибитор субъединицы бета ядерного фактора каппа-В киназы (ИКК- β) только в гепатоцитах, развивается печеночная инсулинорезистентность, тогда как у мышей, лишенных ИКК- β в гепатоцитах, отсутствует печеночная инсулинорезистентность после диеты с высоким содержанием жиров, хотя у них развивается инсулинорезистентность в мышцах и жировой ткани. ИКК- β активируется оксидативным стрессом, который повышен у пациентов с НАЖБП. Кроме того, ИКК- β может также активироваться провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухолей- α , уровень которых также повышен у пациентов с НАЖБП [21]. Поскольку НАЖБП чрезвычайно распространена среди пациентов с диабетом 2 типа, инсулинорезистентность также представляется привлекательной мишенью для терапевтической модуляции НАЖБП.

Заключение. НАЖБП является одним из основных и актуальных заболеваний человека, связанных с изменением образа жизни, с быстро растущей заболеваемостью и распространенностью в большинстве стран мира. НАЖБП может вызвать значительное бремя заболевания на разных стадиях хронической болезни печени, включая цирроз и связанные с ним осложнения, такие как гепатоцеллюлярная карцинома и декомпенсация (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, асцит и печеночная энцефалопатия). Помимо печеночных осложнений, метаболический синдром, диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания часто наблюдаются у пациентов с НАЖБП. Хотя наше понимание основных механизмов в контексте НАЖБП увеличивается, до сих пор не полностью ясно, как НАЖБП влияет на диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания на патофизиологическом уровне. Одной из ведущих гипотез является субклиническая про-воспалительная среда,

возникающая вследствие липотоксичности, инсулинорезистентности и кишечной микробиоты.

Литературы:

1. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231–2238.
2. Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, Beutel M, Pfeiffer N, Münzel T, Galle PR, Wild PS, Lackner KJ, Schattenberg JM. Prevalence and risk factors of advanced liver fibrosis in a population-based study in Germany. *Hepatology* 2022;6:1457–1466.
3. Wójcik-Cichy K, Koślińska-Berkan E, Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp Hepatol* 2018;4:1–6.
4. 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;64:1388–1402.
5. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, Cohen DE, Loomba R. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2021;73:1194–1198.
6. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology* 2022; 163:764–774.1.
7. Méndez-Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, Sarin SK, Fabrellas N, Zelber-Sagi S, Fan JG, Shiha G, Targher G, Zheng MH, Chan WK, Vinker S, Kawaguchi T, Castera L, Yilmaz Y, Korenjak M, Spearman CW, Ungan M, Palmer M, El-Shabrawi M, Gruss HJ, Dufour JF, Dhawan A, Wedemeyer H, George J, Valenti L, Fouad Y, Romero-Gomez M, Eslam M. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:388–390.
8. Cansby E, Kulkarni NM, Magnusson E, Kurhe Y, Amrutkar M, Nerstedt A, Ståhlman M, Sihlbom C, Marschall HU, Borén J, Blüher M, Mahlapuu M. Protein kinase MST3 modulates lipid homeostasis in hepatocytes and correlates with nonalcoholic steatohepatitis in humans. *FASEB J* 2019;33:9974–9989.
9. Ioannou GN. The role of cholesterol in the pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:84–95.
10. Simbrunner B, Trauner M, Reiberger T. Review article: therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1243–1262.
11. Herman MA, Samuel VT. The sweet path to metabolic demise: fructose and lipid synthesis. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:719–730.
12. Porto A, Pan Z, Zhou W, Sokol RJ, Klaczkiwicz K, Sundaram SS. Macronutrient and micronutrient intake in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: the association with disease severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:666–674.
13. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019;25:1096–1103.
14. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, Babcock L, Ir D, Young B, Krebs N, Lemas DJ, Johnson LK, Weir T, Lenz LL, Frank DN, Hernandez TL, Kuhn KA, D'Alessandro A, Barbour LA, El Kasmi KC, Friedman JE. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun* 2018; 9:4462.
15. Leinwand JC, Paul B, Chen R, Xu F, Sierra MA, Paluru MM, Nanduri S, Alcantara CG, Shadaloey SA, Yang F, Adam SA, Li Q, Bandel M, Gakhal I, Appiah L, Guo Y, Vardhan M,

- Flaminio Z, Grodman ER, Mermelstein A, Wang W, Diskin B, Aykut B, Khan M, Werba G, Pushalkar S, McKinstry M, Kluger Z, Park JJ, Hsieh B, Dancel-Manning K, Liang FX, Park JS, Saxena A, Li X, Theise ND, Saxena D, Miller G. Intrahepatic microbes govern liver immunity by programming NKT cells. *J Clin Invest* 2022;132:e151725.
16. Liu X, Yang W, Petrick JL, Liao LM, Wang W, He N, Campbell PT, Zhang ZF, Giovannucci E, McGlynn KA, Zhang X. Higher intake of whole grains and dietary fiber are associated with lower risk of liver cancer and chronic liver disease mortality. *Nat Commun* 2021;12:6388.
 17. Chen YM, Liu Y, Zhou RF, Chen XL, Wang C, Tan XY, Wang LJ, Zheng RD, Zhang HW, Ling WH, Zhu HL. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep* 2016;6:19076.
 18. Li J, Li Y, Ivey KL, Wang DD, Wilkinson JE, Franke A, Lee KH, Chan A, Huttenhower C, Hu FB, Rimm EB, Sun Q. Interplay between diet and gut microbiome, and circulating concentrations of trimethylamine N-oxide: findings from a longitudinal cohort of US men. *Gut* 2022;71:724–733.
 19. Lelouvier B, Servant F, Païssé S, Brunet AC, Benyahya S, Serino M, Valle C, Ortiz MR, Puig J, Courtney M, Federici M, Fernández-Real JM, Burcelin R, Amar J. Changes in blood micro-biota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: a pilot analysis. *Hepatology* 2016;64:2015–2027.
 20. De Munck TJI, Xu P, Verwijs HJA, Masclee AAM, Jonkers D, Verbeek J, Koek GH. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020;40:2906–2916.
 21. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, Luo M. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol* 2022;13:880298.