

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Брус Т.В.<sup>1</sup>, Васильев А.Г.<sup>1</sup>, Трашков А.П.<sup>2</sup>

## Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование)

<sup>1</sup>ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194000, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

**Введение.** Своевременная диагностика и лечение и профилактика неалкогольной жировой болезни печени остаются одними из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Ключевую роль в изучении этиологии и механизмов патогенеза играет поиск адекватной экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени. Принимая во внимание патогенетические особенности развития данной патологии, интерес представляет разработка модели с помощью воздействия на подопытных животных гиперкалорийной гепатогенной диеты, содержащей повышенное количество углеводов. Эта модель применена в настоящем исследовании. **Цель** исследования – анализ биохимического профиля и наиболее значимых маркеров антиоксидантной системы у крыс на фруктозоиндуцированной модели неалкогольной жировой болезни печени

**Методика.** Оработаны модели неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести у крыс: легкая степень тяжести – неалкогольный стеатоз печени и средняя степень – неалкогольный стеатогепатит. Исследование проведено на 100 самцах крыс Wistar. Моделирование неалкогольного стеатоза осуществлялось путем замены питьевой воды на 10-процентный раствор фруктозы. Крысы, у которых моделировали развитие стеатогепатита получали сухой гранулированный корм, содержащий по массе 60% фруктозы. Определяли следующие биохимические показатели: уровень глюкозы, общее содержание белков в плазме крови, концентрацию общего билирубина и его прямой фракции, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, уровень гомоцистеина, содержание общего холестерина, триацилглицеридов, каталазы, супероксиддисмутазы и малонового диальдегида.

**Результаты.** Воспроизведенные нами модели характеризовались развитием билирубинемии, холестеринемии, активацией перекисного окисления липидов и супрессией антиоксидантных механизмов, цитолитическим и холестатическим синдромами. Степень нарушения обмена веществ крыс зависела от степени тяжести моделируемого заболевания.

**Заключение.** Показана целесообразность определения биохимических маркеров: активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, уровень общего билирубина, триглицеридов, малонового диальдегида, супероксиддисмутазы с целью определения степени тяжести неалкогольной жировой болезни печени и своевременной коррекции метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз печени; стеатогепатит; метаболизм; крысы

**Для цитирования:** Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(1): 44–51.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Брус Т.В., Трашков А.П., Васильев А.Г.; сбор и обработка материала – Брус Т.В., Трашков А.П.; подготовка иллюстративного материала – Васильев А.Г.; написание текста – Брус Т.В.; редактирование – Васильев А.Г.

**Для корреспонденции:** Брус Татьяна Викторовна, e-mail: bant.90@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.06.2021

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.03.2022

Brus T.V.<sup>1</sup>, Vasiliev A.G.<sup>1</sup>, Trashkov A.P.<sup>2</sup>**The main biochemical markers of non-alcoholic fatty liver disease of various severity (experimental study)**<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya St. 2, St. Petersburg 194000;<sup>2</sup> B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics of the National Research Center «Kurchatov Institute», Orlova Roshcha Microdistrict 1, Gatchina 188300

Timely diagnosis, treatment, and prophylaxis of non-alcoholic fatty liver disease remain one of the most important medical and social problems in spite of long-standing, extensive studies of the pathogenesis of this disease. A search for an adequate experimental model for non-alcoholic fatty liver disease plays a key role in the studies of its etiology and mechanisms. Taking into consideration all pathogenetic peculiarities of this pathology, of the utmost interest is developing an animal model using a hypercaloric, hepatogenic diet rich in carbohydrates. This particular approach was used in the present study. **The aim** of the study was to assess changes in the biochemical profile, as well as in the most significant markers of the antioxidant system in a rat model of fructose-induced, non-alcoholic fatty liver disease.

**Methods.** Non-alcoholic fatty liver disease models of varying severity were used: mild non-alcoholic steatosis and moderate non-alcoholic steatohepatitis. The study was conducted on 100 male Wistar rats. Non-alcoholic steatosis was modeled by replacing the drinking water with a 10% solution of fructose. Development of steatohepatitis was simulated by a dry granular diet containing 60% fructose by weight. The following biochemical parameters were measured: plasma concentrations of plasma glucose, total protein, total bilirubin and its direct fraction, enzyme activities of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase, and plasma concentrations of homocysteine, total cholesterol, triacylglycerides, catalase, superoxide dismutase, and malonic dialdehyde.

**Results.** Both models were characterized with bilirubinemia, cholesterolemia, lipid peroxidation activation and antioxidation mechanism suppression, cytolytic and cholestatic syndromes. The extent of the metabolic disorders depended on the severity of the modeled ailment.

**Conclusion.** The study demonstrated the expediency of determining biochemical markers, including levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, triglycerides, malondialdehyde, and superoxide dismutase, to determine the severity of non-alcoholic fatty liver disease and the timely correction of the related metabolic disorders.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; hepatitis; hepatic steatosis; metabolism; rats

**For citation:** Brus T.V., Vasiliev A.G., Trashkov A.P. The main biochemical markers of non-alcoholic fatty liver disease of various severity (experimental study). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(1): 44–51. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51

**Author's contribution:** concept and design of the study – Brus T.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G.; collection and processing of material – Brus T.V., Trashkov A.P.; preparation of illustrative material – Vasiliev A.G.; statistical processing – Brus T.V., Vasiliev A.G.; witing the text – Brus T.V.; editing – Vasiliev A.G.

**For correspondence:** *Tatiana V. Brus*. Ph.D. in Medicine, Docent of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology of St. Petersburg State Medical Pediatric University, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: bant.90@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**Brus T.V., <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>Vasiliev A.G., <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Received 16.06.2021

Accepted 20.01.2022

Publised 15.03.2022

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – клинко-лабораторный синдром, характеризующийся глубокими нарушениями липидного обмена, структурно проявляющийся патологическим накоплением гепатоцитами липидов [1–3]. В настоящее время НАЖБП является преобладающей гепатопатией в мире и одной из составляющих метаболического синдрома [4, 5]. Со-

временная классификация течения заболевания включает 3 стадии: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз. Накопление липидов в гепатоцитах – следствие снижения окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, а также повышенного их поступления в печень. Прогрессирующее нарастание СЖК приводит к прямому

повреждающему действию на мембраны клеток, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитию оксидативного стресса, хронического воспаления (НАСГ), стимуляции коллагеногенеза и прогрессирующей фиброза.

В Российской Федерации по данным скрининговых исследований НАЖБП встречалась у 27% обследованных пациентов, из них НАС имели 80%, НАСГ 17%, цирроз 3% [6]. 80% всех циррозов в РФ являются прямым результатом НАЖБП [6, 7]. Каждый третий пациент у терапевта в России имеет те или иные проявления НАЖБП и метаболического синдрома [4-6]. Рост выявляемости НАЖБП при первичном приеме пациентов напрямую коррелирует с увеличением патологий сердечно-сосудистой и эндокринной систем [8]. Неудивительно, что распространенность НАЖБП растет с каждым годом с учетом текущих тенденций в питании и преобладании малоподвижного образа жизни [9, 10].

Ввиду отсутствия четкого понимания причин и патогенеза развития НАЖБП, отсутствуют и эффективные методы профилактики и лечения этого заболевания. Золотым стандартом в диагностике, подтверждающим прогрессирование НАЖБП, является биопсия печени. Однако применение биопсии у всех пациентов невозможно [6, 11, 12]. Это ставит задачу при разработке тест-систем для воспроизведения различных компонентов заболевания в модельных экспериментах *in vivo* обращать особое внимание на углубленное изучение особенностей динамики показателей системы крови.

Принимая во внимание вышеизложенное, мы посчитали важным исследовать особенности биохимического профиля и антиоксидантной системы крыс на модели НАЖБП, наиболее часто встречающейся в научных и доклинических исследованиях – модели фруктозоиндуцированной жировой дистрофии.

### Методика

Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных в эксперименте проводили с соблюдением директив Европарламента и Совета европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследование проведено на 100 самцах крыс Wistar, массой тела на момент включения в исследование 220-240 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Перед началом исследования план испытаний и стандартные операционные процедуры прошли этическую экспертизу и получили одобрение.

Было сформировано 3 экспериментальные группы: 1) «Контроль» ( $n=12$ ) – крысы, у которых произ-

водили исследование показателей системы крови для расчета референсных значений. 2) «Стеатогепатит» ( $n=44$ ) – крысы, которые на протяжении всего эксперимента в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 21% белок, 5% животный жир, 60% фруктоза, 8% целлюлоза, 5% минеральные вещества, 1% витамины. 3) «Стеатоз печени» ( $n=44$ ) – крысы, у которых в качестве питьевой воды на всем протяжении эксперимента использовали 10%-й раствор фруктозы.

Взятие крови производили в контрольных точках исследования путем транскутанной пункции сердца крысы в вакуумные пробирки в объеме 6 мл. После взятия крови животные подвергались эвтаназии. В группе «Контроль» взятие крови производили в день начала эксперимента, в группах «Стеатогепатит» и «Стеатоз печени» – на 21-, 28- и 37-е сут от начала эксперимента.

Общепринятыми методами *in vitro* определяли: уровень глюкозы (Glu), общее содержание белков в плазме крови (Обелок), концентрацию общего билирубина (Об) и его прямой фракции (ПБ), активность ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Определяли также уровень гомоцистеина, содержание общего холестерина (ОХ), триацилглицеридов (ТАГ). Оценивали интенсивность ПОЛ (уровень малонового диальдегида (МДА), и состояние антиоксидантной системы (уровень каталазы и, супероксиддисмутазы (СОД).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного обеспечения SPSSforWindows 13.0. С помощью расчета критерия Колмогорова-Смирнова определялся характер распределения данных. С помощью t-критерия Стьюдента сравнивались средние данные независимых выборочных совокупностей (при нормальном распределении вариант в выборке) и U-критерия Манна-Уитни (при распределении вариант, отличным от нормального). С помощью дисперсионного анализа ANOVA осуществляли сравнение средних данных зависимых выборочных совокупностей (при нормальном характере распределения вариант в выборке) и  $\chi^2$ -критерия Фридмана (при распределении, отличным от нормального),  $p<0,05$  (вероятность не менее 95%) принимали статистически значимым уровнем отличий.

### Результаты и обсуждение

Интегральным показателем, позволяющим определить степень тяжести патологического процесса и, как следствие, напряженность используемых моделей, яв-

ляется уровень летальности крыс в обследуемых группах (рис. 1).

Высокоуглеводная (60% фруктозы от общей массы корма) и насыщенная липидами диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и печени крыс, что подтверждается 32-процентной летальностью животных к моменту окончания эксперимента (37-е сут). Точную причину смерти (острая сердечно-сосудистая недостаточность) удалось установить только у 2 животных группы «Стеатогепатит» (из 14 погибших особей) с минимальными изменениями со стороны внутренних органов. «Питьевая модель» фруктозоиндуцированной НАЖБП приводит к медленному и умеренному развитию нарушений работы печени и других органов у подопытных крыс. Наблюдаемые случаи летальности (2 особи из 44 в группе «Стеатоз печени») статистически значимо напрямую не связаны с развитием поражения печени и объясняются индивидуальными особенностями животных.

Анализ основных биохимических параметров крови характеризующих структурно-функциональное состояние печени подопытных животных также подтверждает обоснованность выбора модели фруктозоиндуцированной неалкогольной жировой болезни печени для изучения особенностей патогенеза НАЖБП [13, 14]. Наблюдались значительные различия в динамике изучаемых параметров в группах животных с различной степенью тяжести заболевания. Функции печени у животных со стеатогепатитом нарушены в значительно большей степени, чем у животных со стеатозом печени, что проявляется более тяжелыми нарушениями пигментного и липидного обменов, цитолитиче-

ским и холестатическим синдромами и развитием гипергомоцистеинемии.

Уже начиная с 21-х сут у животных группы «Стеатогепатит» отмечалось увеличение концентрации общего билирубина в плазме крови, преимущественно за счет увеличения его непрямой фракции, которая продолжала существенно нарастать в течение всего периода наблюдений ( $p < 0,001$ ). Такой рост, на наш взгляд, являлся отражением прогрессирующей дисфункции печени по мере развития стеатогепатита. Подтверждением этого тезиса является отсутствие параллельного увеличения концентрации прямого билирубина в крови подопытных крыс ( $p = 0,363$ ), статистически значимо отличающегося от показателей группы «Контроль» на всем протяжении эксперимента (рис. 2). В противоположность модели жировой дистрофии печени средней степени тяжести (Стеатогепатит), на модели стеатоза печени нарушения пигментного обмена были умеренными. Отмечалось медленное, но статистически значимое увеличение концентрации общего билирубина в крови животных группы «Стеатоз печени» ( $p = 0,045$ ). При этом значительных колебаний содержания прямого билирубина не отмечалось (рис. 2), что свидетельствует о развитии умеренной дисфункции гепатоцитов.

Анализ активности у животных со стеатогепатитом внутриклеточных ферментов, характеризующих интенсивность цитолитического синдрома поражения печени (АЛТ и АСТ) выявил факт синхронного, увеличения их активности (рис. 3), достигающей статистически значимого уровня отличий с контрольными значениями уже на начальных этапах эксперимента (АЛТ:  $p < 0,001$ , АСТ:  $p < 0,001$ ) и медленно нарастающей в течение всего периода наблюдений.

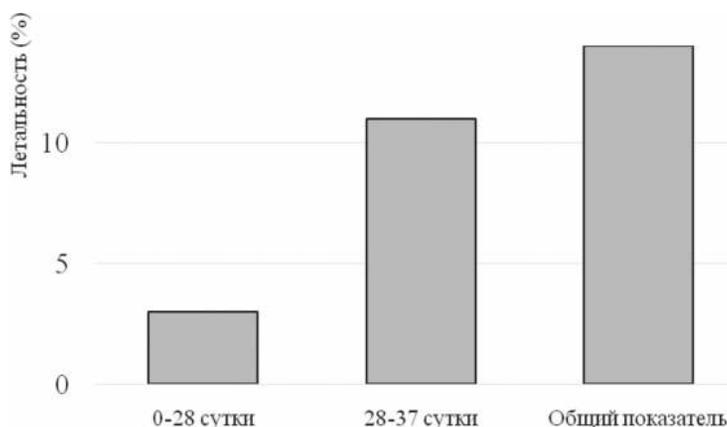


Рис. 1. Динамика показателей летальности (%) в экспериментальной группе «Стеатогепатит».

Fig. 1. Dynamics of mortality rates (%) in the steatohepatitis experimental group.

Показатели активности печеночных трансаминаз на модели жировой дистрофии печени легкой степени тяжести (группа «Стеатоз печени») нарастали медленно, только на 37-е сут эксперимента достигая статистически значимого уровня отличий с контрольными значениями (АЛТ:  $p=0,001$ , АСТ:  $p=0,002$ ). При этом интенсивность цитолитического синдрома у животных группы «Стеатоз печени» была выражена в значительной меньшей степени, что подтверждается статистически значимо более низким уровнем активности АЛТ и АСТ в обследуемой группе, по сравнению с по-

казателями в группе «Стеатогепатит» (показатель АСТ в среднем ниже на 8,5 ЕД/л ( $p=0,011$ ), показатель АЛТ – на 13,4 ЕД/л ( $p=0,004$ )) (рис. 3). Это подтверждает правильность выбора моделей поражения печени, отличающихся степенью тяжести НАЖБП.

Анализ уровня ЛДГ в крови животных со стеатогепатитом выявил значимую, умеренную тенденцию к увеличению. Уровень ЛДГ в группе «Стеатоз печени» на всем протяжении эксперимента статистически значимо не отличался от показателей интактных животных ( $p=0,110$ ). Сравнительный анализ содержания ЛДГ между группами «Стеатоз печени» и «Стеатогепатит» установил статистически значимо более низкое значение активности изучаемого фермента у животных с более легкой формой поражения печени (рис. 3): в среднем, в группе «Стеатоз печени» уровень ЛДГ был ниже чем в группе «Стеатогепатит» на 13,9 ЕД/л, ( $p=0,026$ ), что является еще одним доказательством отличий между используемыми моделями по степени тяжести патологических изменений в печени.

Изучение динамики ЩФ – основного биохимического маркера холестатического синдрома, выявило умеренное, но значимое нарастание активности этого фермента в группе «Стеатогепатит» ( $p<0,001$ ). Уровень глюкозы в крови крыс группы «Стеатогепатит» медленно умеренно повышался ( $p=0,015$ ). Статистически значимого увеличения концентрации глюкозы в крови крыс со стеатозом печени не выявлено ( $p=0,067$ ).

Анализ динамики уровня гомоцистеина – важного маркера печеночной и эндотелиальной дисфункции, у крыс со стеатогепатитом выявил значимое увеличе-

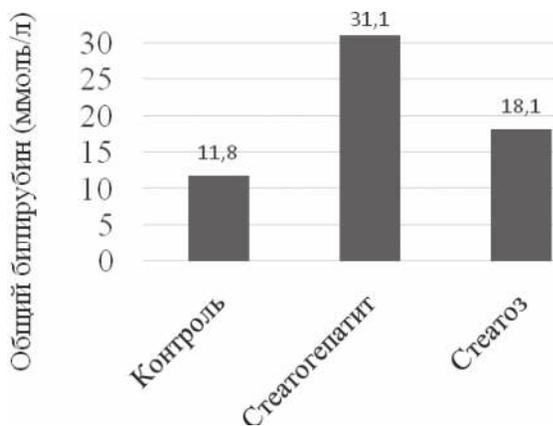


Рис. 2. Динамика общего билирубина (моль/л) в экспериментальных группах.

Fig. 2. Dynamics of total bilirubin (mmol/l) in the experimental groups.

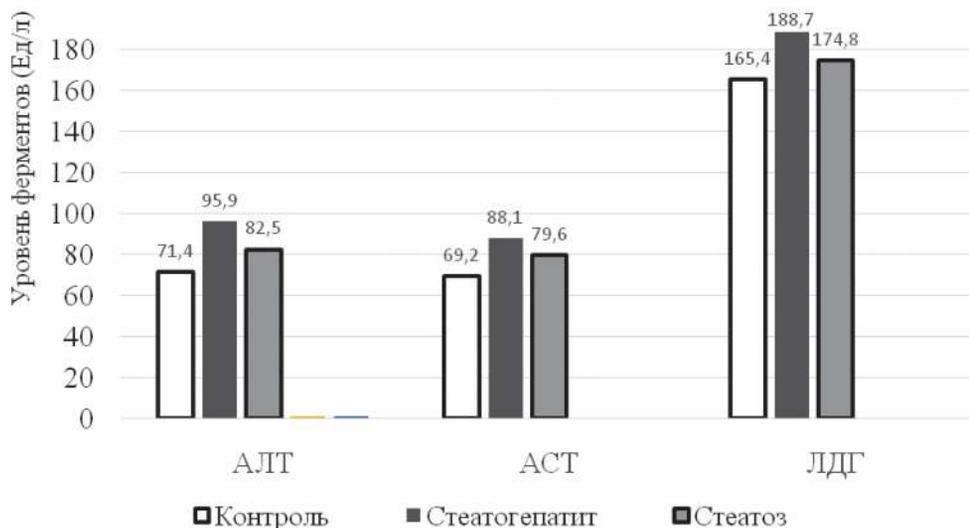


Рис. 3. Уровень АЛТ, АСТ, ЛДГ (Ед/л) в экспериментальных группах.

Fig. 3. ALT, AST and LDH (units/l) in the experimental groups.

ние этого показателя в ходе проведения эксперимента ( $p=0,001$ ). Нарастание уровня гомоцистеина показано и при биохимическом анализе крови животных группы «Стеатоз печени», однако оно носило медленный, умеренный характер и не было статистически значимым ( $p=0,109$ ).

Основу патогенеза жировой дистрофии печени в обеих используемых в исследовании моделях поражения печени составляет глубокое нарушение липидного обмена с развитием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии (рис. 4). В группе «Стеатогепатит» наблюдалось выраженное, значимое увеличение концентрации общего холестерина в крови подопытных животных уже на ранних этапах эксперимента ( $p<0,001$ ). Параллельно, значительно более высокими темпами по сравнению с другими фракциями холестерина крови, происходило существенное нарастание концентрации триглицеридов ( $p<0,001$ ). При этом, соотношение ТГ/ОХ увеличилось с 0,53 на 21-е сут эксперимента до 0,79 на 37-е сут (контрольное значение – 0,52). В группе животных «Стеатоз печени» также наблюдалось увеличение концентрации общего холестерина и триглицери-

дов в крови (рис. 4), однако оно происходило значительно медленнее и было более умеренным (ОХ:  $p=0,003$ , ТГ:  $p=0,002$ ). При этом, соотношение ТГ/ОХ увеличилось с 0,46 на 21-е сут до 0,67 на 37-е, т.е. было несколько меньшим, по сравнению с группой «Стеатогепатит».

Гиперкалорийная диета и избыточное накопление жировых отложений приводят к тканевой гипоксии, митохондриальной дисфункции и развитию окислительного стресса [13, 15]. Это подтверждают серьезные метаболические расстройства в организме экспериментальных животных, сопровождающие развитие НАЖБП, приводящие к активации процессов перекисного окисления липидов и выраженной депрессии активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Это отражалось в прогрессивном увеличении концентрации МДА и снижении активности основных антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) (табл.).

Анализ динамики МДА в крови животных группы «Стеатогепатит» показал быстрое, и выраженное нарастание этого признака активации ПОЛ, регистрируемое уже на ранних стадиях развития заболевания,

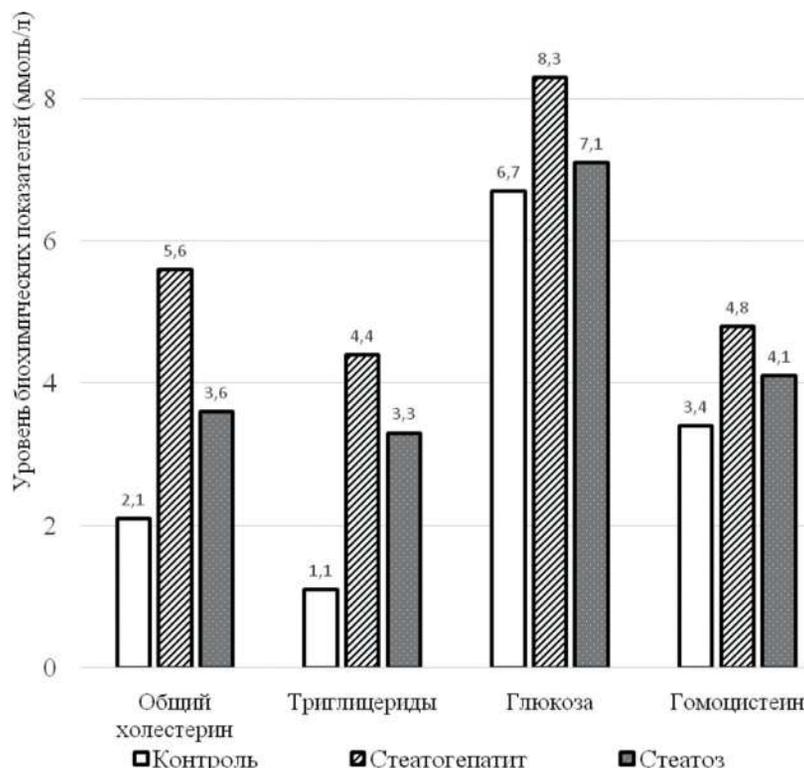


Рис. 4. Динамика основных биохимических показателей (ОХ,ТГ,Глу, Нсг) (ммоль/л).

ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; Глу – глюкоза; Нсг– гомоцистеин

Fig. 4. Dynamics of the main biochemical variables, OH, TG, Glu, and Hct (mmol/l).

Таблица /Table

**Ферменты антиоксидантной системы и интенсивность перекисного окисления у крыс с НАЖБП различной степени тяжести, (M±SE)**

**The state of the enzymes of the antioxidant system and the intensity of peroxidation in rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity, (mean ±SE)**

Группы Groups	Период наблюдений (сут) Observation period (day)	n	Исследуемые показатели Researched indicators	
			СОД, у.е./мл SOD, units/ml	Каталаза, ммоль/л Catalase, mmol/l
Контроль (Control)	0	12	6,8±0,10	0,18±0,01
Стеатогепатит Steatohepatitis	21	12	5,9±0,19 <sup>1</sup>	0,15±0,01
	28	10	5,7±0,15 <sup>1</sup>	0,11±0,01 <sup>1</sup>
	37	12	4,9±0,23 <sup>1</sup>	0,09±0,01 <sup>1</sup>
Стеатоз печени Liver steatosis	21	15	6,2±0,26	0,15±0,01
	28	15	5,9±0,07 <sup>1</sup>	0,15±0,01
	37	16	5,5±0,10 <sup>1</sup>	0,13±0,01 <sup>1</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup> – отличия от группы «Контроль» значимы на принятом уровне значимости ( $p<0,05$ ); <sup>2</sup> – отличия от группы «Стеатогепатит» значимы на принятом уровне значимости ( $p<0,05$ ) НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

**Note.** <sup>1</sup> – differences from the “Control” ( $p<0.05$ ); <sup>2</sup> – differences from the “Steatohepatitis” group ( $p<0.05$ ). NAFLD -non-alcoholic fatty liver disease.

$p<0,001$  (табл.). Интенсивность перекисного окисления в организме животных группы «Стеатоз печени» была значительно меньшей, чем у животных с более тяжелой формой НАЖБП (группа «Стеатогепатит»). Это проявлялось в более медленном и умеренном нарастании уровня МДА в течение периода наблюдений ( $p=0,010$ ). К моменту окончания эксперимента (37-е сут исследования) содержание МДА в обследованной группе было выше показателей контрольной группы в среднем на 9,6 ммоль/л ( $p=0,001$ ) и при этом статистически значимо ниже показателей группы «Стеатогепатит» в среднем на 11,9 ммоль/л ( $p=0,001$ ).

На фоне активации перекисного окисления в группах животных с НАЖБП различной степени тяжести наблюдалось значительное уменьшение активности основных ферментов антиоксидантной системы (СОД и каталазы крови) (табл.). В группе «Стеатогепатит» активность СОД быстро, прогрессивно и значимо уменьшалась по мере развития патологического процесса ( $p<0,001$ ). Аналогично происходило снижение содержания и другого важного фермента антиоксидантной системы – каталазы крови ( $p=0,001$ ). Анализ динамики содержания ферментов антиоксидантной системы в крови животных группы «Стеатоз печени» выявил более умеренное снижение их активности. Статистически значимое по сравнению с контрольными группами уменьшение активности СОД у животных этой группы было отмечено на 28-е сут эксперимента ( $p=0,002$ ), а каталазы – только на 37-е сут ( $p=0,009$ ).

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что фруктоза в различной концентрации приводит к развитию НАЖБП различной степени тяжести: стеатозу или к стеатогепатиту. Данные проявления могут быть обусловлены стимулированием липогенеза, ингибированием  $\beta$ -окисления жирных кислот и нарушением выведения липидов из печени [13, 16, 17]. Исползованный способ моделирования является адекватным для экстраполяции результатов на организм человека, благодаря отражению всех звеньев исследуемой патологии в достаточно короткие сроки: формирование гиперхолестеринемии, триглицеридемии, инсулинорезистентности, развитию метаболического синдрома. Исследование показало целесообразность определения биохимических маркеров структурно-функционального состояния печени с целью определения степени тяжести неалкогольной жировой болезни печени и своевременной коррекции метаболических нарушений.

**Литература**

**(п.п. 1-5; 8-17 см. References)**

- Брус Т. В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования*. 2020; 5(1): 18–25.
- Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., Артеменко М.Р., Печатникова В.А. и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции. *Клиническая патофизиология*. 2017; 23(3): 66–72.

## References

1. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population. *J Hepatol.* 2016; 63: 1170–83.
2. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3): 531–44.
3. Zeinab S., Mahboobe R., Mahyar M., Bitra B., Ehsan A. Comparison of platelet number and function between non-alcoholic fatty liver disease and normal individuals. *J Resear Med Sciences.* 2017; 22: 75.
4. Kanwar P., Kowdley K.V. The Metabolic syndrome and its influence on non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease.* 2016; 20: 225–43.
5. Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S., et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. *Nature Commun.* 2018; 9(1): 1946.
6. Brus T.V., Vasil'ev A.G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiyskie biomeditsinskie issledovaniya.* 2020; 5(1): 18–25. (in Russian)
7. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'ev A.G., Artemenko M.R., Pechatnikova V.A. i dr. Dynamics of red blood indicators in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction. *Clinicheskaya patofiziologiya.* 2017; 23(3): 66–72. (in Russian)
8. Federico A., Dallio M., Masarone M., Persico M., Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Scienc.* 2016; 20 (22): 4731–41.
9. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younoss Z.M. Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clinics in Liver Disease.* 2016; 20: 205–14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>
10. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Translational Gastroenterology and Hepatology.* 2020; 5:16.
11. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y. et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology.* 2019; 69(1): 64–75.
12. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R., et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018; 16(2): 198–210.
13. Asgharpour A. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol.* 2016; 65: 579–88.
14. Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease. *Annual Review of Physiology.* 2016; 78: 181–205.
15. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017; 67(4): 829–46.
16. Patel V., Sanyal A.J., Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in Liver Disease.* 2016; 20: 277–92.
17. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017; 9(16): 715–32.

## Сведения об авторах:

**Брус Татьяна Викторовна**, канд. мед. наук, доцент, каф. патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bant.90@mail.ru;

**Васильев Андрей Глебович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

**Трашков Александр Петрович**, канд. мед. наук, зав. центром доклинических и клинических исследований отделения молекулярной и радиационной биофизики ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».