



Научная статья

УДК 616.36-001-003.826 : 616.379-008.64

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-59-64>

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ТРИГГЕР ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ СТЕАТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О. П. ДУДАНОВА¹, А. А. ШИПОВСКАЯ¹,И. В. КУРБАТОВА², Н. А. ЛАРИНА¹¹Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск Россия²Институт биологии, Карельский научный центр РАН, Петрозаводск, Россия

Поступила в редакцию 03.02.2025; одобрена после рецензирования 05.03.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Введение. МАСБП в настоящее время является значимой проблемой общественного здравоохранения, поражает более 30% мирового населения, и связана с преждевременной смертностью населения от многих причин. Инсулинорезистентность является одним из ведущих патогенетических звеньев МАСБП. По данным различных авторов, отмечается прямая связь между появлением лобулярного воспаления, баллонной дистрофии и уровнем ИР при НАЖБП у лиц с СД2, что обусловлено индуцирующим влиянием ИР на воспаление. У пациентов с МАСБП без СД2 влияние ИР на воспалительный процесс в печени остается мало изученным. **Целью исследования** явилась оценка связи степени ИР с показателями некротически-воспалительного процесса у пациентов МАСБП без сахарного диабета 2 типа (СД2). **Материалы и методы.** Обследовано 110 пациентов МАСБП: мужчин – 68 (61,8%), женщин – 42 (38,2%) в возрасте 50,5±10,8 года. Определялись традиционные печеночные тесты, а также цитокины ТНФ-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18). Рассчитывался индекс НОМА-ИР по формуле (натощаковая глюкоза, ммоль/л)х(натощаковый инсулин, мкМЕ/мл)/22,5. **Результаты.** Инсулинорезистентность согласно НОМА-ИР ≥2,6 выявлялась у 55 (50,0%) пациентов и не было таковой также у 55 (50,0%) пациентов. При сравнении лабораторных показателей при МАСБП с нормальным и повышенным НОМА-ИР выявлялись достоверно более высокие уровни ФЦК-18, АЛТ, АСТ, ИЛ-1β и ИЛ-6, - у пациентов с наличием ИР. Такая же закономерность отмечалась в отношении показателей углеводного и липидного обменов. НОМА-ИР продемонстрировал достоверные корреляционные связи с ФЦК-18, АСТ, с числом лимфоцитов и моноцитов периферической крови. **Заключение.** У 50,0% пациентов МАСБП до формирования СД2 имелся высокий уровень НОМА-ИР, подтверждавший инсулинорезистентность. Ее наличие сопровождалось достоверным ростом биомаркеров гепатоцеллюлярной гибели и воспаления, что прогнозировало более тяжелое течение МАСБП.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, инсулинорезистентность, НОМА-ИР, фрагменты цитокератина-18, воспаление, ТНФ-α, ИЛ-1β, ИЛ-6

Для цитирования: Дуданова О. П., Шиповская А. А., Курбатова И. В., Ларина Н. А. Инсулинорезистентность как триггер гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени. Оригинальные исследования. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2025;104(1):59-64. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-59-64>.

* **Автор для переписки:** Ольга Петровна Дуданова, Петрозаводский государственный университет, 185035, Россия, Респ. Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33. E-mail: odudanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>.

Research article

INSULIN RESISTANCE AS A TRIGGER FOR HEPATOCELLULAR INJURY AND INFLAMMATION IN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

OLGA P. DUDANOVA¹, ANASTASIA A. SHIPOVSKAYA¹,
IRINA V. KURBATOVA², NADEZHDA A. LARINA¹¹Petrozavodsk State University (PetrSU), Petrozavodsk, Russia²Institute of Biology of Karelian Research Centre of Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

The article was submitted 03.02.2025; approved after reviewing 05.03.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Introduction. MASLD is currently a significant public health problem, affecting more than 30% of the world's population, and is associated with premature mortality from many causes. Insulin resistance (IR) is one of the leading pathogenetic links in MASLD. According to various authors, there is a direct relationship between the occurrence of lobular inflammation, ballooning degeneration and the level of IR in MASLD in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2), which is due to the inducing effect of IR on inflammation. In patients with MASLD without DM2, the effect of IR on the inflammatory process in the liver still unclear. **The aim** of the study was to assess the relationship between the degree of IR and indicators of the necrotic-inflammatory process in patients with MASLD without DM2. **Materials and methods.** A total of 110 patients with MASBP were examined: 68 men (61.8%) and 42 women (38.2%), aged 50.5±10.8 years. Traditional liver tests and cytokines TNF-α, IL-1β, IL-6 and IL-8, and cytokeratin fragments-18 (CK-18) were determined. The HOMA-IR index was calculated using the formula (fasting glucose, mmol/l) × (fasting insulin, μIU/ml)/22.5. **Results.** Insulin resistance according to HOMA-IR ≥2.6 was detected in 55 (50.0%) patients and was not detected in 55 (50.0%) patients. When comparing laboratory parameters in MASLD with normal and elevated HOMA-IR, significantly higher levels of FCK-18, ALT, AST, IL-1β and IL-6 were detected in patients with IR. The same pattern was observed for carbohydrate and lipid metabolism parameters. HOMA-IR demonstrated reliable correlations with FCK-18, AST, and the number of lymphocytes and monocytes of peripheral blood. **Conclusion.** In 50.0% of patients with MASLD, prior to the development of overt clinical type 2 diabetes mellitus, there was a high level of HOMA-IR, confirming insulin resistance. Its presence was accompanied by a significant increase in biomarkers of hepatocellular death and inflammation, which predicted a more severe course of MASLD.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, insulin resistance, HOMA-IR, fragments of cytokeratin-18, inflammation, TNF-α, IL-1β, IL-6

For citation: Dudanova O. P., Shipovskaya A. A., Kurbatova I. V., Larina N. A. Insulin resistance as a trigger for hepatocellular injury and inflammation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Original research. New St. Petersburg Medical Records. 2025;104(1):59-64. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-59-64>.

* **Corresponding author:** Olga P. Dudanova, Petrozavodsk State University, 33, Lenin str., Petrozavodsk, 185035, Russia. E-mail: odudanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>.

© CC Коллектив авторов, 2025

Введение

Под метаболически ассоциированной стеатозной болезнью печени (МАСБП) понимают патологическое состояние, при котором более 5% гепатоцитов находится в состоянии жировой дистрофии при отсутствии влияния на печень токсических доз алкоголя. МАСБП в настоящее время является значимой проблемой общественного здравоохранения, так как поражает более 30% мирового населения, имеет тенденцию к росту распространения параллельно с увеличением ожирения и СД2, связана с преждевременной смертностью населения от внепеченочных, прежде всего сердечно-сосудистых, и печеночных причин [1].

До сих пор не существует эффективных медицинских вмешательств, которые излечили бы заболевание, кроме изменения образа жизни, диеты и бариатрической хирургии. В то же время, имеется важное патогенетическое звено, на которое можно воздействовать немедикаментозными средствами и лекарственными препаратами с доказанной эффективностью – инсулинорезистентность (ИР).

Инсулинорезистентность формируется в результате нарушения функции инсулиновых рецепторов печени, скелетных мышц и белых адипоцитов при избыточном накоплении в них триглицеридов и липотоксичных продуктов метаболизма, в частности диацилглицерина и церамидов. Избыточное содержание липидов характерно для разных форм МАСБП, начиная от стеатоза, который характеризуется благоприятным течением, заканчивая циррозом и раком печени, но прогностически неблагоприятный сценарий течения заболевания начинается с развития лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов, то есть с формирования стеатогепатита (СГ).

По данным исследования различных авторов, отмечается прямая связь между появлением лобулярного воспаления, баллонной дистрофии и уровнем ИР при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2), что обусловлено индуцирующим влиянием ИР на дисфункцию митохондрий, окислительный стресс и активацию сигнальных воспалительных путей в клетке [2]. Меньше информации в литературе о взаимозависимости ИР и гистологических признаков СГ у лиц НАЖБП без СД2. Ряд авторов отмечает зависимость ИР от выраженности баллонной дистрофии гепатоцитов у лиц с морбидным ожирением и НАЖБП, подвергшихся бариатрической хирургии [3, 4].

Сывороточным маркером баллонной дистрофии могут выступать аминотрансферазы, хотя роль их в оценке гепатоцеллюлярной дистрофии, гибели и воспаления оспаривается рядом авторов [5, 6]. Другие исследователи подтверждают диагностическую роль повышенных аминотрансфераз при неалкогольном стеатогепатите [7, 8].

Учитывая слабую выраженность воспаления при МАСБП, традиционные лабораторные показатели плохо верифицируют данный процесс, а прижизненное гистологическое исследование печени нереально выполнить всем пациентам в условиях учреждений практического здравоохранения по множеству причин: из-за высокого распространения МАСБП, из-за инвазивности и стоимости процедуры, из-за вариабельности выборки вследствие неравномерного распределения гистологических изменений в печени и вариабельности их интерпретации специалистами. В связи с этим актуальным является поиск неинвазивных маркеров, прогнозирующих гепатоцеллюлярное воспаление и связанные с ним неблагоприятные клинические исходы при МАСБП. Одним из таких суррогатных методов выявления прогрессирования МАСБП может быть определение степени ИР.

Целью исследования явилась оценка связи степени ИР с показателями некротически-воспалительного процесса у пациентов МАСБП без СД2.

Материалы и методы исследования. Обследовано 110 пациентов МАСБП: мужчин – 68 (61,8%), женщин – 42 (38,2%) в возрасте $50,5 \pm 10,8$ года. Диагноз МАСБП верифицирован на основании антропометрических, лабораторных и инструментальных визуализирующих методов исследования согласно рекомендациям НОГР и РГА [9, 10]. Для диагностики воспалительного процесса наряду с традиционными показателями методом ИФА определялись высокочувствительные маркеры воспаления: провоспалительные цитокины – ТНФ- α («Cloud-clone corp», США), ИЛ-1 β , ИЛ-6 («Вектор-Бест», Россия) и ИЛ-8 («Cloud-clone corp», США); для оценки печеночно-клеточного повреждения – печеночные ферменты – АЛТ, АСТ и маркеры апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (ИФА тест-система «TPS ELISA», «Biotech», Швеция). Уровень инсулина определялся методом ИФА («Insulin TEST System», США). Результаты ИФА регистрировали на планшетном мультимодальном ридере SuPerMax 3100 («Flash Spectrum», Китай). Рассчитывался НОМА-ИР по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ инсулин (МкЕд/мл)/22,5. Инсулинорезистентность верифицировалась при повышении НОМА-ИР $\geq 2,6$.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statgraphics v7. Непрерывные переменные представлялись как средние значения $\pm$ SD, категориальные – в процентах (%). Разница показателей между группами оценивалась с применением теста Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционные связи определялись методом Спирмена. Значения $p < 0,05$ принимались за статистически значимые.

Результаты

Инсулинорезистентность согласно повышенному НОМА-ИР $\geq 2,6$ выявлялась у 55 (50,0%) пациентов и не было таковой также у 55 (50,0%) па-

циентов. При сравнении лабораторных показателей при МАСБП с нормальным и повышенным НОМА-IR выявлялись достоверно более высокие уровни маркеров гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления: АЛТ, АСТ, ФЦК-18, ИЛ-1β и ИЛ-6, — у пациентов с наличием ИР (табл. 1). Такая же закономерность отмечалась в отношении показателей углеводного и липидного обменов – глюкозы, инсулина, триглицеридов (табл. 1).

При анализе связей НОМА-IR с показателями гепатоцеллюлярного повреждения и воспаления были обнаружены достоверные корреляционные связи с ФЦК-18, АСТ, с числом лимфоцитов и моноцитов периферической крови (табл. 2).

Таблица 1

Лабораторные показатели у пациентов МАСБП с отсутствием и наличием инсулинорезистентности по данным НОМА-IR (M±m)

Table 1

Laboratory tests of MASLD patients with absence and presence of insulin resistance according to HOMA-IR (M±m)

Показатели	Пациенты МАСБП с нормальным НОМА-IR, n=55	Пациенты МАСБП с повышенным НОМА-IR, n=55
АЛТ, Ед/л	35,5 ± 7,8	48,6 ± 11,4*
АСТ, Ед/л	28,4 ± 5,2	37,9 ± 5,9*
Холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,1	6,1 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 1,3	3,7 ± 1,0
Триглицериды, ммоль/л	2,0 ± 0,7	2,5 ± 0,6*
Лимфоциты, пх109/л	2,0 ± 0,16	2,2 ± 0,18*
Моноциты, пх109/л	0,38 ± 0,16	0,43 ± 0,2
СРП, мг/л	2,5 ± 0,8	2,8 ± 0,6
СОЭ, мм/час	10,3 ± 4,3	12,2 ± 5,0
ФЦК-18, Ед/л	165,4 ± 52,7	259,2 ± 52,4*
ТНФ-α, пг/мл	5,8 ± 2,3	7,0 ± 2,1
ИЛ-1β, пг/мл	1,9 ± 0,9	5,6 ± 1,8*
ИЛ-6, пг/мл	6,1 ± 2,8	11,5 ± 5,3*
ИЛ-8, пг/мл	15,8 ± 4,3	17,9 ± 3,6
Инсулин, мкЕд/л	7,5 ± 2,1	24,6 ± 8,4*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,3	5,8 ± 0,1*
НОМА-IR	1,76 ± 0,8	6,54 ± 2,3*

Примечание: разница достоверна, p <0,05.

Таблица 2

Корреляционные связи НОМА-IR с лабораторными показателями при МАСБП

Table 2

Correlations of HOMA-IR with laboratory tests in MASLD

Показатели	r	p
ФЦК-18	0,42	0,02
АСТ	0,22	0,03
Лимфоциты	0,29	0,01

Обсуждение полученных данных

Оценка инсулинорезистентности у обследованных пациентов МАСБП проводилась по уровню НОМА-IR. Появление ИР сопровождалось увеличением маркеров повреждения паренхиматозных клеток печени – ФЦК-18, АЛТ и АСТ. Данный факт подтверждал негативное влияние ИР на структурное состояние гепатоцитов. Известно, что при ухудшении функции инсулиновых рецепторов и росте ИР активируется липогенез *de novo*, прогрессирует жировая дистрофия гепатоцитов, усиливается дисфункция митохондрий и окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикула, реакция несвернутых белков [11]. Данные патологические процессы инициируют клеточную гибель, и, как показали наши исследования, клеточная гибель происходит в большей степени за счет апоптоза, о чем свидетельствовал более значительный рост маркеров апоптоза – фрагментов цитокератина-18, и меньший рост уровня аминотрансфераз. Выявленная прямая связь НОМА-IR с уровнем ФЦК-18 и АСТ также подтверждали взаимное влияние ИР и печечно-клеточного повреждения при МАСБП. Хотя золотым стандартом диагностики стеатогепатита в отличие от стеатоза печени являются такие гистологические признаки, как баллонная дистрофия гепатоцитов и лобулярное воспаление, многие исследователи в качестве сывороточных маркеров баллонной дистрофии гепатоцитов при МАСБП рассматривают повышенные уровни аминотрансфераз. Так, коллектив американских исследователей убедительно показал на большом числе (более 1500) биопсий печени пациентов неалкогольным стеатогепатитом четкий параллелизм между ростом количества баллонированных гепатоцитов и ростом уровня аминотрансфераз [7]. Гепатоцеллюлярное баллонирование характеризуется отеком, повышением проницаемости клеточных мембран, деформацией гепатоцитов вследствие расширения цистерн эндоплазматического ретикула и перестройки цитоскелета клетки, поврежденной свободными радикалами, образующимися при метаболической дисфункции. Кроме того, баллонирование гепатоцитов является предшественником апоптоза гепатоцитов. Сывороточным маркером апоптоза выступают фрагменты цитокератина-18, которые освобождаются и попадают в кровь при разрушении цитоскелета печеночных клеток. Многие исследователи признают диагностическую роль ФЦК-18 в оценке тяжести и прогрессирования НАЖБП [12, 13]. В единичных источниках имеются доказательства о связи ФЦК-18 с гипергликемической средой у пациентов НАЖБП [14], но в отечественной литературе информации о роли ИР в развитии апоптоза практически нет. Достоверный рост ФЦК-18 у обследованных нами пациентов с

МАСБП с высоким НОМА-IR подтверждал более интенсивно происходящий апоптоз печеночных клеток при развитии ИР.

Врожденный и адаптивный иммунитет играют ключевую роль в прогрессировании МАСБП [15]. Инсулинорезистентный статус и воспаление при МАСБП имеют двунаправленные взаимные связи. С одной стороны, хроническое воспаление с гиперцитокинемией ТНФ- α , ИЛ-6 ухудшает работу инсулинового каскада в клетках, а с другой стороны, инсулинорезистентность и глюкозная депривация вызывает гибель клеток, активацию иммунцитов и развитие стерильного воспаления. Нами выявлен достоверный рост провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов с высоким уровнем НОМА-IR и прямая связь НОМА-IR с числом лимфоцитов периферической крови. Традиционные маркеры воспаления – СРП, СОЭ – не зависели от состояния гликемического контроля пациентов МАСБП, видимо, в связи с их низкой чувствительностью и низкоуровневым характером хронического воспаления при МАСБП.

Заключение

Таким образом, у 50,0% пациентов МАСБП до формирования явного клинического сахарного диабета 2 типа имелся высокий уровень НОМА-IR, подтверждавший наличие инсулинорезистентности. Инсулинорезистентное состояние сопровождалось достоверным ростом биомаркеров гепатоцеллюлярной гибели и воспаления, что прогнозировало более тяжелое течение МАСБП.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАСБП – метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТНФ- α – фактор некроза опухоли α
ФЦК-18 – фрагментированный цитокератин-18
СРП – С-реактивный протеин
НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках госзадания по теме №FMEN-2022-0009 (гос. регистрация №122031100064-4) на оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр» Российской академии наук. Статья подготовлена на основе исследования, проведенного в рамках реализации Программы поддержки НИОКР студентов и аспирантов ПетрГУ, финансируемой Правительством Республики Карелия (соглашение №КГРК-24/35).

Funding source

The work was carried out within the framework of state assignments on topic №FMEN-2022-0009 (state registration №122031100064-4) on the equipment of the Core Facility of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences. The research described in this publication was made possible in part by R&D Support Program for undergraduate and graduate students and postdoctoral researcher of PetrSU, funded by the Government of the Republic of Karelia. (Agreement No. KGRC-24/35).

Информированное согласие на публикацию

Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication

Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список источников

1. Tacke F., Horn P., Wai-Sun Wong V. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) // *Journal of Hepatology*. 2024. Vol. 81, № 3. P. 492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>.
2. Nogueira J. P., Cusi K. Role of insulin resistance in the development of nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: from bench to patient care // *Diabetes Spectrum*. 2024. Vol. 37, № 1. P. 20–28. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0013>.
3. Kakisaka K., Sasaki A., Umemura A. et al. High frequency and long persistency of ballooning hepatocyte were associated with glucose intolerance in patients with severe obesity // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 15392. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94937-4>.

4. Beals J. W., Smith G. I., Shankaran M. et al. Increased adipose tissue fibrogenesis, not impaired expandability, is associated with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2021. Vol. 74, № 3. P. 1287–1299. <https://doi.org/10.1002/hep.31822>.
5. Gawrieh S., Wilson L. A., Cummings O. W. et al. Histologic findings of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease who have normal aminotransferase levels // *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2019. Vol. 114, № 10. P. 1626–1635. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000388>.
6. Kolawole O. J., Oje M. M., Betiku O. A. et al. Correlation of alanine aminotransferase levels and a histological diagnosis of steatohepatitis with ultrasound-diagnosed metabolic-associated fatty liver disease in patients from a centre in Nigeria // *BMC gastroenterology*. 2024. Vol. 24, № 1. P. 147. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03237-4>.
7. Gill R. M., Allende D., Belt P. H. et al. The nonalcoholic steatohepatitis extended hepatocyte ballooning score: histologic classification and clinical significance // *Hepatology communications*. 2023. Vol. 7, № 2. P. e0033. <https://doi.org/10.1097/HCG.0000000000000033>.
8. Cao W., Zhao C., Shen C., Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis // *PLoS one*. 2013. Vol. 8, № 12. P. e82092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092>.
9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022. Т. 32, № 4. С. 104–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
10. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. Т. 185, № 1. С. 4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
11. Myint M., Oppedisano F., De Giorgi V. et al. Inflammatory signaling in NASH driven by hepatocyte mitochondrial dysfunctions // *J Transl Med*. 2023. Vol. 21. P. 757. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04627-0>.
12. He L., Deng L., Zhang Q. et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *BioMed research international*. 2017. Vol. 2017, № 1. P. 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>.
13. Gilcă-Blanariu G. E., Budur D. S., Mitrică D. E. et al. Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease // *Metabolites*. 2023. Vol. 13, № 11. P. 1115. <https://doi.org/10.3390/metabo13111115>.
14. Chang Y. H., Lin H. C., Hwu D. W. et al. Elevated serum cytokeratin-18 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease // *Annals of clinical biochemistry*. 2019. Vol. 56, № 1. P. 141–147. <https://doi.org/10.1177/0004563218796259>.
15. Carranza-Trejo A. M., Vetricka V., Vistejnova L. et al. Hepatocyte and immune cell crosstalk in non-alcoholic fatty liver disease // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 15, № 7. P. 783–796. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1887730>.

References

1. Tacke F., Horn P., Wai-Sun Wong V. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Journal of Hepatology*. 2024;81(3):492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>.
2. Nogueira J. P., Cusi K. Role of insulin resistance in the development of nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: from bench to patient care. *Diabetes Spectrum*. 2024;37(1):20–28. <https://doi.org/10.2337/dsi23-0013>.
3. Kakisaka K., Sasaki A., Umemura A. et al. High frequency and long persistency of ballooning hepatocyte were associated with glucose intolerance in patients with severe obesity. *Scientific Reports*. 2021;11(1):15392. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94937-4>.

4. Beals J. W., Smith G. I., Shankaran M. et al. Increased adipose tissue fibrogenesis, not impaired expandability, is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2021;74(3):1287–1299. <https://doi.org/10.1002/hep.31822>.
5. Gawrieh S., Wilson L. A., Cummings O. W. et al. Histologic findings of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease who have normal aminotransferase levels. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2019;114(10):1626–1635. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000388>.
6. Kolawole O. J., Oje M. M., Betiku O. A. et al. Correlation of alanine aminotransferase levels and a histological diagnosis of steatohepatitis with ultrasound-diagnosed metabolic-associated fatty liver disease in patients from a centre in Nigeria. *BMC gastroenterology*. 2024;24(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03237-4>.
7. Gill R. M., Allende D., Belt P. H. et al. The nonalcoholic steatohepatitis extended hepatocyte ballooning score: histologic classification and clinical significance. *Hepatology communications*. 2023;7(2):e0033. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000033>.
8. Cao W., Zhao C., Shen C., Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS one*. 2013;8(12):e82092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092>.
9. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
10. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
11. Myint M., Oppedisano F., De Giorgi V. et al. Inflammatory signaling in NASH driven by hepatocyte mitochondrial dysfunctions. *J Transl Med*. 2023;21:757. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04627-0>.
12. He L., Deng L., Zhang Q. et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*. 2017;2017(1):9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>.
13. Gîlcă-Blanariu G. E., Budur D. S., Mitrică D. E. et al. Advances in noninvasive biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites*. 2023;13(11):1115. <https://doi.org/10.3390/metabo13111115>.
14. Chang Y. H., Lin H. C., Hwu D. W. et al. Elevated serum cytokeratin-18 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of clinical biochemistry*. 2019;56(1):141–147. <https://doi.org/10.1177/0004563218796259>.
15. Carranza-Trejo A. M., Vetricka V., Vistejnova L. et al. Hepatocyte and immune cell crosstalk in non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2021;15(7):783–796. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1887730>.

Информация об авторах

Дуданова Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, odudanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>; **Шиповская Анастасия Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, nostrick@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3830-6446>; **Курбатова Ирина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук (ИБ КарНЦ РАН), Петрозаводск, Российская Федерация, irina7m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>; **Ларина Надежда Алексеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, Nalarina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0255-4053>.

Information about authors

Olga P. Dudanova, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, odudanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>; **Anastasia A. Shipovskaya**, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor in Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, nostrick@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3830-6446>; **Irina V. Kurbatova**, Cand. of Sci. (Biology), Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics of IB KarRC RAS, Petrozavodsk, Russian Federation, irina7m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>; **Nadezhda A. Larina**, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor in Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University, Institute of Medicine named after prof. Anatoly P. Zilber, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, Nalarina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0255-4053>.