

АНТИОКСИДАНТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СТАДИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В., Бахтаирова В.И.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени – это сложное и многофакторное заболевание, связанное с множеством эпигенетических, генетических и экологических факторов, и его патогенез до сих пор до конца не изучен. Неалкогольная жировая болезнь печени начинается с простого стеатоза и переходит в неалкогольный стеатогепатит, который характеризуется признаками окислительного стресса, увеличением активности перекисного окисления липидов, воспалением, фиброзом и апоптозом. В патогенезе неалкогольной жировой болезни печени важное значение имеет недостаток антиоксидантов, так как именно они обуславливают переход стеатоза в стеатогепатит при неалкогольной жировой болезни печени. При оценке прогрессирования заболевания и патологического состояния используют маркеры антиоксидантной защиты. В этой статье рассмотрены несколько ключевых биомаркеров антиоксидантной защиты, которые можно исследовать в клинической практике. Определение этих биомаркеров при неалкогольной жировой болезни печени может использоваться с диагностической целью.

Ключевые слова: печень, антиоксиданты, биомаркеры, антиоксидантная защита, неалкогольная жировая болезнь печени, глутатион

Для цитирования: Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В., Бахтаирова В.И. Антиоксиданты как потенциальные биомаркеры стадий неалкогольной жировой болезни печени. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(4): 24-32. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-24-32

ANTIOXIDANTS AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR STAGES OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kravchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V., Bakhtairova V.I.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease is a complex and multifactorial pathology associated with multiple epigenetic, genetic and environmental factors, and its pathogenesis is still not fully understood. Nonalcoholic fatty liver disease begins with simple steatosis and progresses to nonalcoholic steatohepatitis, which is characterized by signs of oxidative stress, increased lipid peroxidation activity, inflammation, fibrosis, and apoptosis. Antioxidant deficiency is important in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, as it is they that cause the transition of steatosis to steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. Markers of antioxidant defense are used to assess disease progression and pathologic state. This article reviews several key biomarkers of antioxidant defense that can be investigated in clinical practice. Determination of these biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease can be used for diagnostic purposes.

Key words: *liver, antioxidants, biomarkers, antioxidant defense, nonalcoholic fatty liver disease, glutathione*

For citation: Kravchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V., Bakhtairova V.I. Antioxidants as potential biomarkers for stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(4): 24-32. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-4-24-32

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — заболевание, которое характеризуется наличием значительного количества липидов (более 5 %) в гепатоцитах. НАЖБП представляет собой сложную проблему для гепатологов. Одним из критериев диагностики НАЖБП является отсутствие чрезмерного употребления алкоголя. Уровень потребления этанола 20 г в день и менее (или 140 г в неделю) одобрен в качестве приемлемого порога для определения НАЖБП [1].

НАЖБП — это общее понятие, которое включает в себя простой стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени, ассоциированный с НАСГ.

Простой стеатоз — это доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но, согласно последним исследованиям, стеатоз является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, а также НАСГ и фиброза печени [2, 3].

НАСГ — это состояние гепатоцитов, которое, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в цирроз печени (ЦП) и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1]. Дифференциальная диагностика между простым стеатозом и НАСГ на ранних стадиях имеет важное значение из-за вероятности быстрого прогрессирования НАЖБП до ГЦР. В случае диагностики заболевания на ранних этапах можно предотвратить его прогрессирование, применяя такие простые подходы, как назначение средиземноморской диеты и повышение физической активности [4].

В последние годы выявлена патогенетическая связь с окислительным стрессом (ОС) в отношении более чем 60 заболеваний [5]. Патологические состояния, такие как инфекционные процессы, воспаления различного генеза, эндотелиальная дисфункция, синдромом ишемии-реперфузии, а также сахарный диабет и онкологическая патология, сопровождаются значительным образованием свободных радикалов. Преокидательными факторами также являются алкоголь, токсины, ряд лекарственных препаратов, курение, ионизирующее излучение и образ жизни человека: избыточный вес, возраст, нерациональное питание, гиподинамия, стрессы [5].

Печень является детоксикационной «лабораторией» организма, а также метаболически активным органом, основным местом синтеза белков, липопротеинов и других важных молекул. Ряд патологических состояний в печени сопровождается усилением окислительно-восстановительных реакций. При активации перекисного окисления

липидов (ПОЛ) повреждаются мембраны гепатоцитов, их гибель запускает воспалительную реакцию, создаёт предпосылки для активации фиброгенеза. При повреждении ДНК продуктами ПОЛ, свободными радикалами могут возникнуть мутации, запускающие процессы канцерогенеза [6]. Таким образом, антиоксиданты (АО) и ОС играют ведущую роль в патогенезе НАЖБП и ускоряет развитие НАСГ [7].

Биопсия печени остаётся лучшим диагностическим исследованием для подтверждения НАСГ, а также наиболее чувствительным и специфичным способом получения важной прогностической информации при НАЖБП. Но данный метод является инвазивным и дорогостоящим, имеет ряд существенных ограничений, такие как отказ пациентов от исследования из-за возможных болевых ощущений, риска тяжёлых осложнений, возможности ошибки при взятии пробы, биопсия неповреждённого участка при заборе пробы [8], ввиду чего требуется разработка новых стандартов диагностики. Ряд маркеров ОС и АО используются для оценки прогрессирования заболевания и патологического состояния. В этой статье рассмотрены ключевые биомаркеры АО, которые были определены на клиническом и экспериментальном уровнях, по данным литературы, при НАЖБП.

ВИДЫ АНТИОКСИДАНТОВ

Окислительный стресс (ОС) — это значительное усиление окислительных процессов в организме из-за недостаточного функционирования антиоксидантной системы (АОС) [9]. До настоящего момента нет единой классификации систем антиоксидантной защиты клеток. Систему защиты тканей и клеток от токсических метаболитов активных форм кислорода и продуктов ПОЛ условно разделяют на физиологическую и биологическую. Физиологическая защита включает механизмы, осуществляющие регуляцию доставки кислорода в клетки. Биологическая защита — это антиоксидантная система организма, разнообразные химические соединения, которые снижают активность радикальных процессов (рис. 1).

АО оказывают своё влияние на разных стадиях ПОЛ. Некоторые АО (например, витамин Е) ингибируют начальную стадию процесса ПОЛ (отделение аллильного атома водорода от α -метиленового углеродного атома). Другие АО (витамины Е и С) останавливают образование гидропероксидов, то есть предотвращают цепную реакцию ПОЛ. Кроме того, АО расщепляют образующиеся гидропероксиды, без образования радикалов (например, глутатион в сочетании с глутатионпероксидазой), действуют как вещества, формирующие хелаты с металлами (D-пенициллами). АО удаляют свободные радикалы, обладают нейтрализующей

Антиоксидантная защита

1-й уровень – системная защита клеток за счет значительного снижения напряжения кислорода в тканях по сравнению с атмосферным воздухом

2-й уровень – обеспечивается в процессе четырехэлектронного восстановления основной массы внутриклеточного кислорода при участии цитохромоксидазы без освобождения свободных радикалов

3-й уровень – ферментативное удаление образовавшихся супероксидного анион-радикала и перекиси водорода

4-й уровень – наличие ловушек свободных радикалов (антиоксидантов)

5-й уровень – ферментативное восстановление гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот

РИС. 1. Уровни защиты клеток макроорганизма от активных форм кислорода [10]

активностью [11, 12]. Некоторые АО могут ингибировать инициацию процесса, разрушать гидропероксиды, прекращать цепную реакцию, а также обладать нейтрализующим действием, т. е. АО могут действовать практически на все фазы ПОЛ.

Образование недоокисленных продуктов метаболизма и свободных радикалов в норме происходит во время биохимических реакций организма непрерывно. Антиоксидантные ферменты нейтрализуют молекулы с высоким окислительным потенциалом, тем самым поддерживают баланс ПОЛ–АОС. Повышенное количество активных форм кислорода (АФК) при НАЖБП может непосредственно истощать антиоксидантные молекулы и ингибировать антиоксидантные ферменты. Система глутатиона является основным защитником организма от значительного увеличения свободных радикалов и механизмом подавления ПОЛ. Система глутатиона включает в себя глутатион и ферменты его метаболизма: глутатионпероксидазу (ГПО), каталазу (КАТ), глутатионтрансферазу (ГТ), глутатионредуктазу (ГР) [13] (основные ферментные антиоксиданты).

Глутатион – трипептид, состоящий из аминокислот глутамина, цистеина, глицина – содержится в каждой клетке организма. Ферменты метаболизма глутатиона обеспечивают детоксикацию в органеллах клеток [14]. Глутатион является низкомолекулярной АС и может участвовать в ферментативной антиоксидантной защите, выступая

эффективным сквенджером («ловушкой») свободных радикалов [15].

Система глутатиона в организме восстанавливает более 300 окисленных субстанций, восстанавливает перекиси, выводит из организма продукты перекисного окисления фосфолипидов мембран, липидов, белков, нуклеиновых кислот в виде нетоксичных конъюгатов [15]. В клетках организма глутатион содержится преимущественно в восстановленной форме (GSH), причём отношение восстановленной (активной) формы к окисленной (неактивной) (GSSG) является маркером антиоксидантной защиты организма и оценки поддержания клеточного окислительно-восстановительного потенциала (в норме GSH/GSSG = 10/1) [16]. GSH вырабатывается в печени и поддерживается в высокой концентрации в большинстве тканей. Восстановленная форма глутатиона регулирует клеточный окислительно-зависимый сигналинг и активность транскрипционных факторов. Кроме того, GSH являясь внутриклеточным антиоксидантом, играет роль «ловушки» свободных радикалов, косубстрата в реакциях детоксикации пероксидов, катализируемых ГПО и ГТ [15]. Снижение уровня восстановленного и окисленного глутатиона ниже показателей нормы может быть маркером нарушения клеточного окислительного статуса [17].

ГТ является важным препятствием для развития деструктивного эффекта окислительного

стресса. ГТ обладает высокой антиоксидантной активностью по отношению к продуктам ПОЛ ДНК, способна активировать транскрипцию генов [18, 19].

В процессе образования активных форм кислорода, супероксиддисмутаза (СОД) катализирует расщепление супероксидного радикала до перекиси водорода. Образующаяся перекись водорода обезвреживается под действием КАТ или ГПО с помощью GSH [20].

К главным компонентам неферментативной антиоксидантной системы (АОС) относят низкомолекулярные вещества, которые обладают высокой способностью и скоростью взаимодействия с АФК. Роль низкомолекулярных АО тем более важна в случаях окислительного стресса, при котором составляющие ферментативной системы оказываются слабо действенными, вследствие быстрой инактивации ферментных антиоксидантов под действием свободных радикалов [16, 21–26].

Аскорбиновая кислота (витамин С) — водорастворимый антиоксидант, способный уничтожать практически все физиологически значимые свободные радикалы, который, кроме того, является наиболее мощным внутри- и внеклеточным антиоксидантом. Он уничтожает супероксидные, гидроксильные и пероксильные радикалы, а также инактивирует гипохлорит и синглетный кислород [23, 27].

Витамин Е (α -токоферол) является основным липофильным антиоксидантом в организме; сообщалось, что его уровень снижается при хронических заболеваниях печени различного происхождения. Он действует путём разрыва цепей, возникающих во время перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот. Витамин Е разрушает

пероксильные радикалы, образующиеся при ПОЛ, образуя токофероксильный радикал [28–31].

Типы антиоксидантов по ферментной активности представлены в таблице 1.

ОЦЕНКА ФЕРМЕНТНЫХ И НЕФЕРМЕНТНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ НАЖБП

Состояние антиоксидантной системы у больных с НАЖБП оценивали согласно данным литературы [19, 20] по концентрации ферментных антиоксидантов: сульфгидрильных SH-групп, активности СОД, глутатионпероксидазы и каталазы в сыворотке крови. При попадании остальных ферментных АО и белков в кровь они инактивируются в течение 5–10 минут под действием протеаз крови или выводятся в неизменном виде почками. Соответственно, большая часть ферментных антиоксидантов не могут рассматриваться в качестве ключевых биомаркеров в антирадикальной и антиперекисной защите крови. Таким образом, уровень ферментных АО в крови крайне низкий и суммарно составляет менее 1 % её антирадикальной и антиперекисной активности [20].

В результате многочисленных клинических исследований у пациентов с метаболическим синдромом были выявлены снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД, ГПО), снижение общего антиоксидантного статуса плазмы крови, а также положительная взаимосвязь между уровнем перечисленных маркеров окислительного стресса и индексом массы тела [16, 22, 34].

В исследованиях по изучению ГЦК и ЦП было показано снижение активности ГПО путём опре-

ТАБЛИЦА 1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ И ИХ ФУНКЦИИ [32, 33]

Типы антиоксидантов	Названия антиоксидантов	Функции
Ферментные антиоксиданты	Супероксиддисмутаза	Образование из супероксид-радикала водорода и кислорода
	Каталаза	Преобразует водород в две молекулы воды и кислород
	Глутатионпероксидаза	Преобразует водород и продукты окисления липидов с помощью восстановленного глутатиона до окисленных форм глутатиона
	Глутатионредуктаза	Преобразует окисленный глутатион до восстановленного
Неферментные антиоксиданты	Аскорбиновая кислота	Обезвреживает супероксид-радикал, гидрооксид-радикал и водород
	Восстановленный глутатион	Нейтрализует супероксид-радикал, гидрооксид-радикал и водород
	α -токоферол (витамин Е)	Является ко-субстратом для глутатионпероксидазы
	Убихинон	Защищает мембраны от перекисного окисления липидов, обезвреживает водород
	Билирубин	Преобразует оксиданты, образуемые во время окислительных реакций

деления его в цельной крови и плазме отдельно [16, 21, 22, 35].

Соотношение GSH и GSSG является чувствительным маркером окислительного стресса. Когда клетки подвергаются повреждению, вызванному нитрозависимыми или окислительными свободными радикалами, молярное соотношение GSH:GSSG снижается от 100:1 до 1:1 [18, 23, 24].

В исследованиях итальянских учёных было продемонстрировано, что снижение уровня глутатиона в клетках увеличивает риск прогрессирования таких заболеваний, как НАЖБП, алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатиты [25, 32]. Было доказано, что нарушение антиоксидантной защиты играет важную роль в ОС, связанной с НАСГ, о чём свидетельствует снижение глутатиона и снижение активности СОД, ГПО, каталазы и активности ГТ в корреляции с тяжестью заболевания [26, 27]. Активность ГПО была использована в качестве диагностического критерия при некоторых заболеваниях печени для определения внутриклеточного окислительного стресса [16, 33].

Канкуртаран и другие измеряли уровень витамина Е в сыворотке крови при НАЖБП [30, 31]. Авторы обнаружили корреляцию между низким уровнем витамина Е, высоким уровнем триглицеридов (ТГ), а также результатами сонографического исследования. Снижение уровня витамина Е и повышение уровня ТГ являются негативными прогностическими факторами, вызываю-

щими прогрессирование жировой печени до стеатогепатита [30].

Убихинон, или CoQ10, является важным компонентом электронно-транспортной цепи в митохондриях; поэтому соотношение убихинола (CoQ10H2)/убихинона является надёжным маркером окислительного стресса. В исследованиях Y. Yamamoto и соавт. у пациентов с вирусными гепатитами, ЦП различной этиологии и ГЦК было показано снижение соотношения убихинола и убихинона [31].

Z. Yesilova и соавт. наблюдали повышение уровня окислительных маркеров в сыворотке крови (например, малонового диальдегида (МДА)), которое сопровождалось снижением активности антиоксидантов (коэнзим Q10, медь-цинковая форма, СОД, каталаза) у пациентов с НАЖБП [35]. При НАЖБП происходит истощение ядерного фактора эритроидного происхождения (Nrf2), транскрипционного регулятора антиоксидантных белков, что приводит к нарушению антиоксидантной функции. В свою очередь, этот эффект способствует фиброзу, воспалению и прогрессированию жировых накоплений в печени [10, 36]. Таким образом, при НАЖБП активность ферментов антиоксидантной защиты снижалась, а активность фосфолипазы увеличивалась при стеатогепатите. При этом следует отметить, что свободные жирные кислоты способны ингибировать глутатионзависимые ферменты. Дефицит холина и метиони-

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА АНТИОКСИДАНТОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОКИСЛАТИВНОГО СТРЕССА
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Маркеры окислительного стресса	Ткани	Динамика показателей
Ферментные антиоксиданты		
Супероксиддисмутаза	Кровь	↑ [39]
	Печень	↓ [40, 41]
	Плазма	↓ [35]
Каталаза	Кровь	↓ [35]
	Печень	↓ [42]
	Плазма	↓ [35]
Глутатионпероксидаза	Кровь	↑ [39]
	Печень	↓ [41]
	Плазма	↓ [43]
Неферментные антиоксиданты		
Восстановленный глутатион	Кровь	↓ [39]
	Печень	↓ [40, 41]
α-токоферол	Плазма	↓ [40]
Убихинон	Плазма	↓ [35]

на способствует угнетению фермента стеаторил-коэнзим А-десатураза-1 (СД-1), которая катализирует десатурицию пальмитиновой и стеариновой кислот, регулирует запасы ТГ в клетке и проявляет защитное действие на клетки печени. Низкая активность СД-1 усугубляет тяжесть течения стеатогепатита. [10, 37, 38]

В целом активность/концентрация этих антиоксидантов имеет тенденцию к снижению у пациентов с НАЖБП/НАСГ за некоторыми исключениями. Эти вариации, по-видимому, зависят от биоматериала, взятого для исследования: например, активность/концентрация антиоксидантов, определенных в образцах печени пациентов, как правило, снижается во всех рассмотренных случаях.

Однако существуют различия в отношении других клеток и тканей, таких как эритроциты, плазма и сыворотка, где уровни антиоксидантов имеют тенденцию к повышению в большинстве случаев НАЖБП и НАСГ. Динамика показателей антиоксидантов представлена в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре литературные данные убедительно свидетельствуют о важной роли определения ферментных и неферментных антиоксидантов при разных стадиях НАЖБП. Однако отдельные механизмы окислительного стресса в патогенезе НАЖБП нуждаются в уточнении. Тем не менее, результаты исследований, проведенных в последние годы, дают основание надеяться на появление новых методов лабораторной диагностики, которые позволяют диагностировать переход стадии стеатоза в стеатогепатит при НАЖБП.

Анализ литературных данных показал, что антиоксиданты, представляющие интерес для клинической и доклинической оценки НАЖБП и НАСГ, включают каталазу, глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу, глутатионпероксидазу, которые позволяют адекватно оценить уровень ОС в образцах печени. Практический интерес представляет исследование антиоксидантов в плазме и в эритроцитах. У пациентов с НАЖБП наблюдается снижение антиоксидантной способности гепатоцитов. Клинически ферментативные (КАТ, СОД, ГР) и неферментативные антиоксидантные системы (GSH, α -токоферол и убихинон) снижены в крови, сыворотке, плазме и печени.

У пациентов с НАСГ определяются более низкие уровни антиоксидантов в сыворотке крови по сравнению с группами сравнения; истощение антиоксидантов в результате перекисного окисления липидов делает печень более восприимчивой к окислительному повреждению.

Диагностические подходы всё ещё остаются предметом дискуссий из-за наличия разных форм морфологических изменений при НАЖБП.

На данный момент ни один отдельный маркер не является достаточным для диагностики стадий заболевания. Применение панели, включающей различные типы биомаркеров оксидативного стресса и антиоксидантной системы, может быть более перспективным в плане диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., 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; 32(4): 104-140. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA, 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): 104-140. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
2. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(5): 105-116. [Maevskaya MV, Ivashkin VT. Liver and nutrition. An optimal diet for non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(5): 105-116. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116
3. Shao JS, Aly ZA, Lai CF, Cheng SL, Cai J, Huang E, et al. Vascular Bmp Msx2 Wnt signaling and oxidative stress in arterial calcification. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1117: 40-50. doi: 10.1196/annals.1402.075
4. Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(48): 6035-6043. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6035
5. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*. 2017; 20(86): 715-748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
6. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017; 20(5): 335-343. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Matsievich MV, Kokina KY, Bogolyubova AV. Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017; 20(5): 335-343. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM9372

7. Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol*. 2002; 37(1): 56-62. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00073-9
8. Janos F, Geza C, Andras V. Free radical reactions in medicine. *Springer Berlin (Heidelberg)*. 2011; (12): 199. doi: 10.1007/978-3-642-83104-1
9. Galano A, Alvarez-Idaboy JR. Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals. *RSC Advances*. 2011; (1):1763-1771. doi: 10.1039/C1RA00474C
10. Кормош НГ. Физиологическая роль активных форм кислорода на клеточном уровне и организма в целом — взгляд клинициста. Ч. 2. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012; 11(1): 85–90. [Kormosh NG. Physiological role of reactive oxygen at the cellular level and the entire organism — view of clinician. Part 2. *Russian Journal of Biotherapy*. 2012; 11(1): 85-90. (In Russ.)].
11. Anderson M. Glutathione: An overview of biosynthesis and modulation. *Chem Biol Interact*. 1998; (111-112): 1-14. doi: 10.1016/s0009-2797(97)00146-4
12. Winterbourn C. Superoxide as an intracellular radical sink. *Free Radic Biol Med*. 1993; (14): 85-90. doi: 10.1016/0891-5849(93)90512-s
13. Owen J, Butterfield D. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. *Methods Mol Biol*. 2010; (648): 269-277. doi: 10.1007/978-1-60761-756-3_18
14. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo M. Glutathione: New roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol*. 2014; (5): 196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196
15. Franco R, Cidlowski J. Apoptosis and glutathione: Beyond an antioxidant. *Cell Death Different*. 2009; (16): 1303-1314. doi: 10.1038/cdd.2009.107
16. Townsend D, Tew K, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother*. 2003; (57): 145-155. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00043-x
17. Board P, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(5): 3267-3288. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.11.019
18. Pigeolet E, Corbisier P, Houbion A, Lambert D, Michiels C, Raes M, et al. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. *Mech Ageing Dev*. 1990; 51(3): 283-297. doi: 10.1016/0047-6374(90)90078-t
19. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(5): 3217-3266. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.018
20. Flohe L, Ursini F. Peroxidase: A term of many meanings. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10(9): 1485-1490. doi: 10.1089/ars.2008.2059
21. Flohe L, Grynzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984; (105): 114-121. doi: 10.1016/s0076-6879(84)05015-1
22. Czczot H, Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochim Pol*. 2006; 53(1): 237-242.
23. Chai YC, Ashraf SS, Rokutan K, Johnston RB Jr, Thomas JA. S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: Evidence against a role for glutathione disulfide. *Arch Biochem Biophys*. 1994; 310(1): 273-281. doi: 10.1006/abbi.1994.1167
24. Dentico P, Volpe A, Buongiorno R, Grattagliano I, Altomare E, Tantimonaco G, et al. Glutathione in the treatment of chronic fatty liver diseases. *Recenti Prog Med*. 1995; 86(7-8): 290-293.
25. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52(1): 59-69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003
26. Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, Lake AD, Cherrington NJ. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(12): 2293-2301. doi: 10.1124/dmd.110.035006
27. Ismail N, Okasha S, Dhawan A, Rahman A, Shaker O, Sadik N. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in hepatic tissue from children with glycogen storage disease. *Arch Med Sci*. 2009; 5(1): 86-90.
28. Cankurtaran M, Kav T, Yavuz B, Shorbagi A, Halil M, Coskun T, et al. Serum vitamin-E levels and its relation to clinical features in nonalcoholic fatty liver disease with elevated ALT levels. *Acta Gastroenterol Belg*. 2006; 69(1): 5-11.
29. Yamamoto Y, Yamashita S, Fujisawa A, Kokura S, Yoshikawa T. Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 247(1): 166-70. doi: 10.1006/bbrc.1998.8752
30. Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(4): 850-855. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41500.x
31. Салль Т.С., Щербакowa Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(4): 120131. [Sall TS, Shcherbakova ES, Sitkin SI, Vakhitov TYa, Bakulin IG, Demyanova EV. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24(4): 120-131. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed202124041120
32. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62(6): 1315S-1321S. doi: 10.1093/ajcn/62.6.1315S
33. Burton GW, Ingold KU. Autooxidation of biological molecules. The antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *J Am Chem Soc*. 1981; (103): 6472-6477.
34. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrís M, Capu X, Bouzas C, Mateos D, Pons A, et al. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(3): 236. doi: 10.3390/antiox9030236
35. Li ZZ, Berk M, McIntyre TM, Feldstein AE. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalco-

holic fatty liver disease: Role of stearoyl-CoA desaturase. *J Biol Chem.* 2009; 284(9): 5637-5644. doi: 10.1074/jbc.M807616200

36. Жаворонок Т.В., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Петина Г.В., Соколов Е.Г., Стариков Ю.В., и др. Нарушение «окислительного» метаболизма при острых воспалительных заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2006; (12): 10-14. [Zhavoronok TV, Stepovaya YeA, Ryazantseva NV, Petina GV, Sokolovich YeG, Starikov YuV, et al. Impaired oxidative metabolism in acute inflammatory diseases. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2006; (12): 10-14. (In Russ.)].

37. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Кравченко С.Д., Елисеев С.М., Луненок С.В., Каня О.В., и др. Связь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистой патологией по данным аутопсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 7(203): 38-44. [Tirikova OV, Kozlova NM, Kravchenko SD, Eliseev SM, Lunenok SV, Kanya OV, Sokolova SV, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease according to autopsy data. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; (7): 38-44. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-38-44

38. Mazzolini G, Sowa JP, Atorrasagasti C, Кськоглу И, Syn WK, Canbay A. Significance of simple steatosis:

An update on the clinical and molecular evidence. *Cells.* 2020; 9(11): 2458. doi: 10.3390/cells9112458

39. Kumar A, Sharma A, Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have higher oxidative stress in comparison to chronic viral hepatitis. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(1): 12-18. doi: 10.1016/j.jceh.2012.10.009

40. Koroğlu E, Canbakan B, Atay K, Hatemi İ, Tuncer M, Dobrucalı A, et al. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2016; 27(4): 361-366. doi: 10.5152/tjg.2016.16106

41. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quicones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond).* 2004; 106(3): 261-268. doi: 10.1042/CS20030285

42. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab.* 2015; 21(5): 739-746. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.004

43. Leghi GE, Domenici FA, Vannucchi H. Influence of oxidative stress and obesity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52(3): 228-233. doi: 10.1590/S0004-28032015000300014

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторе

Кравченко Софья Дмитриевна – ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7697-8609

Козлова Наталия Михайловна – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Тирикова Олеся Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID:

Бахтairoва Вера Ильинична – д.м.н., заведующая кафедрой химии и биохимии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID:

Для переписки

Кравченко Софья Дмитриевна, boira.93@mail.ru

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Information about the author

Sofya D. Kravchenko – Teaching Assistant at the Department of the Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7697-8609

Natalia M. Kozlova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Olesya V. Tirikova – Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID:

Vera I. Bakhtairova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University. ORCID:

Corresponding author

Sofya D. Kravchenko, boira.93@mail.ru

Получена 15.11.2023

Принята 30.11.2023

Опубликована 28.12.2023

Received 15.11.2023

Accepted 30.11.2023

Published 28.12.2023