



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

9 (83) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

9 (83)

2025

сентябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 612.35: 616.36-002.2

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ И СТЕРИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

¹Абдулазизхожиев Б.Р. E-mail: AbdulazizxodjievB@mail.ru

²Алейник В.А. <https://orcid.org/007-0741-7804-4687>

¹Жураева М.А. : <https://orcid.org/0000-0002-8338-1122>

¹Бабиш С. М. <https://orcid.org/0000-0002-9811-9055>

¹Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,
Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

²Андижанский филиал Института иммунологии и геномики человека Академии наук
Республики Узбекистан г. Андижан

✓ Резюме

В работе изучалось изменение метилирования ДНК лейкоцитов и стерильного воспаления крови у больных с неалкогольной жировой болезнью и циррозом печени. Сделано заключение, что прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сопровождается выраженными изменениями в системном цитокиновом профиле: отмечается значительное повышение провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-33, HMGB1) и достоверное снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Эти изменения усиливаются по мере перехода от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу, подтверждая ведущую роль хронического воспаления в патогенезе заболевания. Эпигенетические нарушения, отражённые снижением активности DNMT1 и уровня 5-mdC в лейкоцитах, выявлены уже на стадии стеатогепатита и становятся наиболее выраженными при циррозе печени. Эти изменения свидетельствуют о развитии глобального гипометилирования ДНК в иммунных клетках, что может способствовать дерегуляции экспрессии генов, вовлечённых в воспаление, иммунный ответ и фиброгенез. Гипометилирование ДНК в лейкоцитах отражает не только локальные изменения в печени, но и системную эпигенетическую перестройку, способствующую хронизации воспаления и формированию фиброза. Эти маркеры могут рассматриваться как потенциальные биоиндикаторы стадии заболевания, а также как мишени для эпигенетически направленной терапии. Повышение уровня HMGB1 и IL-33, как аларминов или DAMP-молекул, усиливает воспалительный каскад и подтверждает активацию механизмов клеточного повреждения и врождённого иммунного ответа при тяжёлых формах НАЖБП. Уровень мочевой кислоты последовательно возрастает от стеатоза к циррозу, указывая на вовлечённость метаболических нарушений и окислительного стресса в патогенез заболевания. В совокупности, оценка цитокинового профиля, эпигенетических маркеров (DNMT1, 5-mdC) и метаболических параметров (мочевая кислота) представляет диагностическую ценность для раннего выявления прогрессирующих форм НАЖБП, оценки риска и персонализации терапевтических подходов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, интерлейкины, ДНК метилтрансфераза 1, 5-метил-2'-дезоксцитидин, алармины, эпигенетическое метилирование ДНК.

CHANGES IN DNA METHYLATION OF LEUCOCYTES AND STERILE INFLAMMATION OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CIRRHOSIS OF THE LIVER

¹Abdulazizkhodzhiyev B.R. E-mail: AbdulazizxodjievB@mail.ru

²Aleynik V.A. <https://orcid.org/007-0741-7804-4687>

¹Zhuraeva M.A. : <https://orcid.org/0000-0002-8338-1122>

¹Babich S. M. <https://orcid.org/0000-0002-9811-9055>

¹Andijan State Medical Institute of Uzbekistan, Andijon, st. Atabekov 1 Tel: (0-374)223-94-60.
E-mail: info@adti

²Andijan branch of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Andijan

✓ **Resume**

The work studied changes in DNA methylation of leukocytes and sterile inflammation of the blood in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis of the liver. It is concluded that the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is accompanied by significant changes in the systemic cytokine profile: a significant increase in proinflammatory mediators (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-33, HMGB1) and a significant decrease in the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 are noted. These changes intensify as steatosis progresses to steatohepatitis and cirrhosis, confirming the leading role of chronic inflammation in the pathogenesis of the disease. Epigenetic disorders reflected by a decrease in DNMT1 activity and 5-mdC levels in leukocytes were detected already at the stage of steatohepatitis and become most pronounced in cirrhosis. These changes indicate the development of global DNA hypomethylation in immune cells, which can contribute to deregulation of the expression of genes involved in inflammation, immune response and fibrogenesis. DNA hypomethylation in leukocytes reflects not only local changes in the liver, but also systemic epigenetic rearrangement that contributes to the chronicity of inflammation and the formation of fibrosis. These markers can be considered as potential bioindicators of the disease stage, as well as targets for epigenetically targeted therapy. An increase in the level of HMGB1 and IL-33, as alarmins or DAMP molecules, enhances the inflammatory cascade and confirms the activation of cellular damage mechanisms and the innate immune response in severe forms of NAFLD. The level of uric acid consistently increases from steatosis to cirrhosis, indicating the involvement of metabolic disorders and oxidative stress in the pathogenesis of the disease. Taken together, the assessment of the cytokine profile, epigenetic markers (DNMT1, 5-mdC) and metabolic parameters (uric acid) is of diagnostic value for the early detection of progressive forms of NAFLD, risk assessment and personalization of therapeutic approaches.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, interleukins, DNA methyltransferase 1, 5-methyl-2'-deoxycytidine, alarmins, epigenetic DNA methylation

Актуальность

Цирроз печени может представлять собой прогрессирующую форму неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и является основной причиной хронического заболевания печени. Развитие его обусловлено аномальной активацией различных клеток печени - иммунных, паренхиматозных и эндотелиальных - в ответ на воспалительные медиаторы, поступающие из печени, жировой ткани и кишечника. Эта аномальная активация клеток приводит к воспалению и повреждению печени, что способствует прогрессированию и формированию цирроза [6]. НАЖБП охватывает широкий спектр заболеваний печени, начиная от гепатостеатоза и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом/циррозом и гепатоцеллюлярным раком [7]. В случае ожирения клетки печени - гепатоциты, синусоидальные эндотелиальные клетки (LSEC) и макрофаги (клетки Купфера) - способны обнаруживать чрезмерные уровни метаболитов, ассоциированных с повреждением (DAMP), и патогенные молекулы (PAMP), что активирует воспалительные реакции, связанные с метаболической дисфункцией [2, 4]. В ответ на эти сигналы печень переходит из состояния иммунной толерантности в иммуноактивный фенотип, что сопровождается изменениями в продукции цитокинов. Увеличивается синтез противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и интерлейкин-10 (IL-10), а также провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α). Взаимодействие между врожденными и адаптивными иммунными клетками с гепатоцитами стимулирует развитие хронического воспаления при НАСГ [2].

Воспаление является ключевым фактором в развитии как хронических, так и острых заболеваний печени. Изначально воспаление выступает как защитный процесс, направленный на предотвращение дальнейшего повреждения печени, однако с течением времени оно может стать основным механизмом, способствующим фиброзу [11]. DAMP (или алармины) - это эндогенные молекулы, которые участвуют в различных клеточных функциях в здоровых клетках, но при их повреждении высвобождаются во внеклеточную среду, инициируя стерильное воспаление [8]. На данный момент выявлены несколько DAMP, которые воспринимаются рецепторами паттерна (PRR), такими как толл-подобные рецепторы (TLR), нуклеотид-связывающие домены и лейцин-богатые повторы (NLR), а также рецепторы С-типа (CLR) [9]. Это ведет к активации

воспалительной реакции и выработке цитокинов [3]. Фиброз печени представляет собой сложный патологический процесс, который развивается под воздействием множества факторов, включая НАЖБП [1]. Постепенное прогрессирование фиброза может привести к циррозу. Однако патогенез фиброза печени до конца не раскрыт. Изучение метилирования ДНК, которое регулирует экспрессию генов без изменения их последовательности, показало его участие в активации звездчатых клеток печени (ЗКГ) и способствовании прогрессированию фиброза. Эти данные помогают лучше понять роль метилирования ДНК в фиброзе печени и могут стать основой для разработки новых терапевтических стратегий [10]. Маркеры метилирования ДНК, полученные из лейкоцитарно-клеточного слоя, могут быть использованы для ранней диагностики цирроза и оценки риска его развития у пациентов еще до появления клинических симптомов [5].

Цель исследования: изучить изменение метилирования ДНК лейкоцитов и стерильного воспаления крови у больных с неалкогольной жировой болезнью и циррозом печени.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 здоровых добровольцев (11 женщин и 29 мужчин) в возрасте от 21 до 39 лет. Кроме того, обследованы 82 пациента (27 женщин и 55 мужчин) в возрасте от 37 до 65 лет, у которых отсутствовали признаки вирусных гепатитов, но имелась избыточная масса тела или ожирение. У всех пациентов при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ) был диагностирован жировой гепатоз. В анамнезе не отмечалось злоупотребления алкоголем. У 34 пациентов была выявлена комбинация маркеров, характерных для стеатоза, у 29 пациентов — маркеры, свидетельствующие о стеатогепатите, а в четвертую группу вошли 19 пациентов больных с неалкогольной жировой болезнью и и подтвержденным циррозом печени (стадия F4 по данным эластографии). У всех участников исследования были оценены иммунологические параметры, отражающие воспалительные и противовоспалительные процессы. Концентрации интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухолей- α (TNF- α) как провоспалительных маркеров, а также интерлейкина-10 (IL-10) как противовоспалительного маркера, определялись методом ИФА с использованием соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Дополнительно в крови исследовались уровни аларминов, участвующих в механизмах стерильного воспаления. Методом ИФА определялись концентрации белка высокомобильной группы бокса 1 (HMGB1), интерлейкина-1 α (IL-1 α) с использованием тест-систем «Cusabio Biotech» (США), интерлейкина-33 (IL-33) — с применением набора «Cloud Clone Corp» (США), а также уровни мочевой кислоты с использованием реагентов компании «HUMAN» (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с расчётом средних значений, средних ошибок и определением коэффициента достоверности различий по критерию Стьюдента-Фишера (t).

Результат и их обсуждение

Анализ полученных данных (табл.) показал, что у здоровых испытуемых уровень TNF- α в сыворотке крови составлял $4,7 \pm 0,6$ пг/мл. У пациентов с печёночным стеатозом этот показатель возрастал до $9,2 \pm 1,2$ пг/мл, что в 2 раза превышало аналогичный уровень у здоровых лиц ($p < 0,001$). При развитии стеатогепатита концентрация TNF- α увеличивалась до $32,6 \pm 3,5$ пг/мл, что в 6,9 раза превышало уровень у здоровых и в 3,5 раза - у пациентов с стеатозом ($p < 0,001$). Наибольшие изменения наблюдались у пациентов с циррозом печени, развившимся на фоне НАЖБП. При этом уровень TNF- α достигал $72,4 \pm 7,5$ пг/мл, что в 15,4 раз выше значений группы здоровых лиц, в 7,9 раза показателей пациентов со стеатозом и в 2,2 раза - больных стеатогепатитом ($p < 0,001$).

Схожие тенденции отмечены при исследовании уровня IL-1 β (табл.). У здоровых испытуемых концентрация данного цитокина составляла $2,9 \pm 0,3$ пг/мл. В группе со стеатозом этот показатель возрастал в 3 раза до $8,7 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с стеатогепатитом уровень IL-1 β достигал $26,7 \pm 2,8$ пг/мл, что в 9,2 раза превышало показатели здоровых и в 3,1 раза - больных со стеатозом ($p < 0,001$). У больных с циррозом печени на фоне НАЖБП концентрация IL-1 β

составила $61,5 \pm 6,4$ пг/мл, что оказалось выше значений у здоровых лиц в 21,3 раза, у пациентов со стеатозом - в 7,1 раза, а у пациентов с стеатогепатитом - в 2,3 раза ($p < 0,001$).

При оценке уровня противовоспалительного цитокина IL-10 (табл.) было установлено, что у здоровых испытуемых его концентрация в сыворотке составляла $8,6 \pm 0,9$ пг/мл. У пациентов со стеатозом данный показатель снижался в 1,6 раза до $5,3 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,01$). При стеатогепатите уровень IL-10 уменьшался до $2,4 \pm 0,3$ пг/мл, что в 3,6 раза ниже значений здоровых и в 2,2 раза - пациентов со стеатозом ($p < 0,001$). У больных с циррозом печени и НАЖБП этот показатель достигал лишь $1,3 \pm 0,15$ пг/мл, что в 6,6 раза ниже уровня здоровых, в 4,1 раза - пациентов со стеатозом и в 1,9 раза - пациентов с стеатогепатитом ($p < 0,001$).

При исследовании активности DNMT1 (табл.) в лизатах лейкоцитов у здоровых лиц показатель составлял $29,8 \pm 3,1$ нМ/мл. У больных со стеатозом он незначительно снижался до $27,4 \pm 2,8$ нМ/мл ($p > 0,5$). У пациентов с стеатогепатитом активность DNMT1 составила $19,2 \pm 2,1$ нМ/мл, что на 1,6 раза ниже по сравнению со здоровыми и в 1,4 раза меньше, чем при стеатозе ($p < 0,05$). При циррозе печени, обусловленном НАЖБП, уровень DNMT1 снижался до $12,6 \pm 1,3$ нМ/мл, что на 1,5 раза ниже, чем при стеатогепатите, в 2,2 раза - при стеатозе и в 3,4 раза - по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$).

Таблица

Изменение показателей здоровых, а также больных с неалкогольной жировой болезнью печени и циррозом

Сывороточные маркеры	Здоровые	Стеатоз	Стеатогепатит	НАЖБП цирроз
Про воспалительные и противовоспалительные интерлейкины крови				
TNF-α пг/мл	$4,7 \pm 0,6$	$9,2 \pm 1,2^*$	$32,6 \pm 3,5^{* \circ}$	$72,4 \pm 7,5^{* \circ +}$
IL -1β пг/мл	$2,9 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,9^*$	$26,7 \pm 2,8^{* \circ}$	$61,5 \pm 6,4^{* \circ +}$
IL -10 пг/мл	$8,6 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,6^*$	$2,4 \pm 0,3^{* \circ}$	$1,3 \pm 0,15^{* \circ +}$
Метилирование ДНК в составе лизатов лейкоцитов				
ДНК-метилтрансфераза 1 нМ/мл	$29,8 \pm 3,1$	$27,4 \pm 2,8$	$19,2 \pm 2,1^{* \circ}$	$12,6 \pm 1,3^{* \circ +}$
5-метил-2'-дезоксцитидина нг/мл	$73 \pm 6,9$	$53 \pm 5,4^*$	$32,1 \pm 3,3^{* \circ}$	$19,8 \pm 2,1^{* \circ +}$
Алармины крови				
HMGB1 пг/мл	$79 \pm 8,1$	$108 \pm 10,9$	$158 \pm 16,2^{* \circ}$	$244 \pm 25,1^{* \circ +}$
ИЛ-1α пг/мл	$62 \pm 6,5$	$84 \pm 8,7$	$126 \pm 13,1^{* \circ}$	$191 \pm 21,2^{* \circ +}$
ИЛ-33 пг/мл	$36,4 \pm 3,8$	$49,1 \pm 5,2$	$83 \pm 8,9^{* \circ}$	$148 \pm 15,4^{* \circ +}$
Мочевая кислота мкмоль/л	$291 \pm 30,8$	$352 \pm 36,4$	$433 \pm 43,8^*$	$498 \pm 50,6^{* \circ}$

*- достоверно отличающиеся величины к показателям здоровых лиц.

° - достоверно отличающиеся величины к показателям с стеатозом.

+ - достоверно отличающиеся величины к показателям с стеатогепатитом.

Показатель 5-mdC (табл.) в лейкоцитарных лизатах у здоровых составил $73 \pm 6,9$ нг/мл. У пациентов со стеатозом он снижался в 1,4 раза до $53 \pm 5,4$ нг/мл ($p < 0,05$). У больных стеатогепатитом концентрация снижалась до $32,1 \pm 3,3$ нг/мл - в 2,3 раза ниже по сравнению со здоровыми и в 1,7 раза ниже, чем у пациентов со стеатозом ($p < 0,001$). У пациентов с циррозом печени уровень 5-mdC составлял $19,8 \pm 2,1$ нг/мл, что в 1,6 раза ниже, чем при стеатогепатите, в 2,7 раза - при стеатозе, и в 3,7 раза ниже показателя здоровых лиц ($p < 0,001$).

Концентрация HMGB1 (табл.) в сыворотке крови у здоровых лиц составляла $79 \pm 8,1$ пг/мл. У пациентов со стеатозом уровень повышался до $108 \pm 10,9$ пг/мл (в 1,4 раза, $p > 0,05$). При

стеатогепатите показатель возрастал до $158 \pm 16,2$ пг/мл, что в 2 раза превышало значения здоровых и в 1,5 раза - пациентов со стеатозом ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). У больных с циррозом печени и НАЖБП концентрация HMGB1 достигала $244 \pm 25,1$ пг/мл, что превышало показатели здоровых в 3,1 раза, группы со стеатозом - в 2,3 раза, и группы со стеатогепатитом - в 1,5 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Уровень IL-1 α (табл.) у здоровых респондентов составил $62 \pm 6,5$ пг/мл. При стеатозе он возрастал до $84 \pm 8,7$ пг/мл (в 1,4 раза, $p > 0,05$). У больных стеатогепатитом показатель увеличивался до $126 \pm 13,1$ пг/мл, что в 2,3 раза выше уровня здоровых ($p < 0,001$). У пациентов с циррозом печени на фоне НАЖБП IL-1 α достигал $191 \pm 21,2$ пг/мл, превышая значения здоровых в 3,1 раза, пациентов со стеатозом - в 2,3 раза и со стеатогепатитом - в 1,5 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

По результатам исследования IL-33 (табл.), его уровень у здоровых составлял $36,4 \pm 3,8$ пг/мл. У пациентов со стеатозом наблюдалось незначительное повышение до $49,1 \pm 5,2$ пг/мл (в 1,3 раза, $p > 0,05$). При стеатогепатите концентрация IL-33 увеличивалась до $83 \pm 8,9$ пг/мл, что в 2,3 раза превышало показатели здоровых и в 1,7 раза - пациентов со стеатозом ($p < 0,001$). В группе с циррозом печени на фоне НАЖБП уровень IL-33 достигал $148 \pm 15,4$ пг/мл, что в 4,1 раза превышало значения здоровых, в 3,1 раза - при стеатозе и в 1,8 раза - при стеатогепатите ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) (см. Таблицу).

Уровень мочевой кислоты (табл.) в сыворотке у здоровых лиц составил $291 \pm 30,8$ мкмоль/л. У пациентов со стеатозом наблюдалось незначительное повышение до $352 \pm 36,4$ мкмоль/л ($p > 0,05$). При стеатогепатите уровень увеличивался до $433 \pm 43,8$ мкмоль/л, что превышало значения у здоровых в 1,5 раза ($p < 0,05$), а по сравнению со стеатозом - в 1,2 раза ($p > 0,05$). У пациентов с циррозом печени и НАЖБП уровень мочевой кислоты достигал $498 \pm 50,6$ мкмоль/л, что в 1,7 раза превышало показатели здоровых ($p < 0,001$), в 1,4 раза - больных со стеатозом ($p < 0,05$) и в 1,2 раза - с стеатогепатитом ($p > 0,05$).

Результаты проведённого исследования демонстрируют чёткую

взаимосвязь между степенью прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и уровнем воспалительных, противовоспалительных цитокинов, а также эпигенетических и метаболических маркеров. В частности, с переходом от стеатоза к стеатогепатиту и далее к циррозу наблюдается значительное повышение провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-33 и HMGB1, а также снижение уровня IL-10 — ключевого противовоспалительного медиатора. Эти изменения подтверждают, что хроническое воспаление играет важную роль в патогенезе НАЖБП и её прогрессировании. Наиболее выраженные изменения выявлены при стеатогепатите и циррозе, где уровни TNF- α и IL-1 β превышали контрольные значения, что согласуется с литературными данными о роли TNF- α и IL-1 β в индукции фиброгенеза, активации клеток Купфера и прогрессировании гепатоцеллюлярного повреждения. Значительное снижение уровня IL-10 по мере утяжеления патологического процесса указывает на дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, что может способствовать неконтролируемой активации иммунного ответа и повреждению тканей печени. Особенно низкие значения IL-10 зафиксированы при циррозе, что может быть связано с истощением компенсаторных противовоспалительных механизмов. Повышение концентрации HMGB1, как DAMP-молекулы или алармина, особенно выраженное при стеатогепатите и циррозе, может быть связано с массивным выходом этого белка из повреждённых гепатоцитов, что способствует поддержанию воспалительного ответа. Повышенные уровни IL-33, ещё одного медиатора повреждения, подтверждают участие врождённого иммунитета и эпителиальных стресс-реакций в патогенезе НАЖБП. Наконец, увеличение уровня мочевой кислоты по мере прогрессирования заболевания может отражать нарушения пуринового обмена и окислительного стресса, что также вносит вклад в повреждение печёночной ткани и развитие воспаления.

Полученные в исследовании данные демонстрируют, что у пациентов с прогрессирующими стадиями НАЖБП - особенно на уровне стеатогепатита и цирроза - происходит достоверное снижение как активности DNMT1, так и содержания 5-mdC в лейкоцитах периферической крови. Это указывает на развитие системного гипометилирования ДНК, которое может быть вовлечено в ключевые патогенетические механизмы формирования цирроза печени. Лейкоциты, являясь

индикаторами системного воспалительного статуса, отражают динамику иммунных процессов, происходящих в организме. Снижение уровня метилирования в этих клетках может свидетельствовать о активации генов, кодирующих провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6), а также белки, регулирующие апоптоз, фиброз и иммунную дисфункцию. Нарушение метилирования в иммунных клетках способствует поддержанию хронического воспаления, нарушению толерантности и усилению фибротических реакций, что критично при НАЖБП. Кроме того, известны данные о снижении метилирования генов, участвующих в регуляции антиоксидантной защиты, таких как SOD2 и GPX1, что способствует усилению окислительного стресса. Это, в свою очередь, может дополнительно активировать лейкоциты и клетки Купфера, индуцируя продукцию фиброгенных факторов (например, TGF- β), что ведёт к пролиферации звёздчатых клеток печени и формированию плотного коллагенового матрикса - ключевого признака цирроза. Особо важно, что эпигенетические нарушения, в отличие от генетических мутаций, обладают потенциалом обратимости. Это делает метилирование ДНК не только биомаркером, но и потенциальной терапевтической мишенью. Применение эпигенетических модуляторов, направленных на восстановление активности DNMT1 или нормализацию уровня 5-mdC, в будущем может рассматриваться как подход к замедлению или предотвращению прогрессирования фиброза и цирроза у пациентов с НАЖБП.

Таким образом, снижение активности DNMT1 и уровня 5-mdC в лейкоцитах может рассматриваться как важный индикатор нарушения системного эпигенетического контроля, способствующий активации воспалительных и фибротических процессов в печени. Выявленные изменения подтверждают участие эпигенетических механизмов в патогенезе цирроза печени и подчеркивают диагностический и прогностический потенциал оценки метилирования ДНК в иммунокомпетентных клетках.

Заключение

Прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сопровождается выраженными изменениями в системном цитокиновом профиле: отмечается значительное повышение провоспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-33, HMGB1) и достоверное снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Эти изменения усиливаются по мере перехода от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу, подтверждая ведущую роль хронического воспаления в патогенезе заболевания. Эпигенетические нарушения, отражённые снижением активности DNMT1 и уровня 5-mdC в лейкоцитах, выявлены уже на стадии стеатогепатита и становятся наиболее выраженными при циррозе печени. Эти изменения свидетельствуют о развитии глобального гипометилирования ДНК в иммунных клетках, что может способствовать дерегуляции экспрессии генов, вовлечённых в воспаление, иммунный ответ и фиброгенез. Гипометилирование ДНК в лейкоцитах отражает не только локальные изменения в печени, но и системную эпигенетическую перестройку, способствующую хронизации воспаления и формированию фиброза. Эти маркеры могут рассматриваться как потенциальные биоиндикаторы стадии заболевания, а также как мишени для эпигенетически направленной терапии.

Повышение уровня HMGB1 и IL-33, как аларминов или DAMP-молекул, усиливает воспалительный каскад и подтверждает активацию механизмов клеточного повреждения и врождённого иммунного ответа при тяжёлых формах НАЖБП. Уровень мочевой кислоты последовательно возрастает от стеатоза к циррозу, указывая на вовлечённость метаболических нарушений и окислительного стресса в патогенез заболевания. В совокупности, оценка цитокинового профиля, эпигенетических маркеров (DNMT1, 5-mdC) и метаболических параметров (мочевая кислота) представляет диагностическую ценность для раннего выявления прогрессирующих форм НАЖБП, оценки риска и персонализации терапевтических подходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., Kamath, P. S. Burden of liver diseases in the world // Journal of hepatology. 2019;70(1):151-171.
2. Cai J., Zhang X. J., Li H. The role of innate immune cells in nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2019;70(3):1026-1037.

3. Cicchinelli, S., Pignataro, G., Gemma, S., Piccioni, A., Picozzi, D., Ojetti, V., ... Candelli, M. Pamps and dams in sepsis: A review of their molecular features and potential clinical implications // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):962.
4. Hammoutene A., Rautou P. E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of hepatology*. 2019;70(6):1278-1291.
5. Lim, H., El-Serag, H. B., Luster, M., Grove, M. L., Byun, J., Jung, Y., ... & Thrift, A. P. DNA Methylation Profile in Buffy Coat Identifies Methylation Differences Between Cirrhosis with and Without Hepatocellular Carcinoma // *Cancers*. 2025;17(2):266.
6. Luci, C., Bourinet, M., Leclère, P. S., Anty, R., & Gual, P. Chronic inflammation in non-alcoholic steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies // *Frontiers in endocrinology*. – 2020;11:597-648.
7. Motta, B. M., Masarone, M., Torre, P., Persico, M. From non-alcoholic steatohepatitis (NASH) to hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, incidence, predictions, risk factors, and prevention // *Cancers*. 2023;15(22):54-58.
8. Murao A., Aziz M., Wang H., Brenner M., Wang P. Release mechanisms of major DAMPs // *Apoptosis*. 2021;26(3):152-162
9. Rai V., Mathews G., Agrawal D. K. Translational and clinical significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in trauma-induced inflammation // *Archives of clinical and biomedical research*. 2022;6(5):673.
10. Yang, L., Liu, Y., Sun, Y., Huang, C., Li, J., Wang, Y. New advances of DNA/RNA methylation modification in liver fibrosis // *Cellular Signalling*. 2022;92:110224.
11. Zhangdi H. J., Su S. B., Wang F., Liang Z. Y., Yan Y. D., Qin S. Y., Jiang H. X. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis // *World journal of gastroenterology*. – 2019;25(33):4835.

Поступила 20.08.2025