

Анализ корреляционных взаимосвязей ферментативных антиоксидантов и уровня FGF21 при фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени

Е.А. Раскина¹✉, С.С. Попов¹, А.Н. Веревкин², Е.Д. Крыльский²

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

² Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является сложным, не до конца изученным заболеванием в развитии которого принимают участие большое количество факторов, одним из ключевых является изменение функционирования антиоксидантной системы организма. При этом отсутствуют четко регламентированные подходы к терапии данного заболевания. **Цель** исследования – изучить влияние фармакотерапии на активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, уровень FGF21 в сыворотке крови больных НАЖБП, а также установить степень корреляционных взаимосвязей между указанными показателями и биохимическими маркерами развития патологии. **Материалы и методы.** Было проведено обследование 35 пациентов в возрасте от 32 до 79 лет с НАЖБП. Активность СОД и каталазы определяли спектрофотометрически. Содержание FGF21 определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Установлено, что проводимая фармакотерапия приводила к изменению показателей углеводного, липидного обмена, маркерных показателей цитолиза гепатоцитов, оксидативного статуса в сторону контрольных значений. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о значительной взаимосвязи между активностями антиоксидантных ферментов, уровнем FGF21 и биохимическими маркерами патологии у больных НАЖБП, а также указывают на существенное значение оксидативного статуса организма в достижении положительного влияния проводимой терапии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, активные формы кислорода, супероксиддисмутаза, каталаза, фактор роста фибробластов 21

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-44-48>

Correlation between enzymatic antioxidants and FGF21 levels, within the context of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease.

E.A. Raskina¹✉, S.S. Popov¹, A.N. Verevkin², E.D. Kryl'skii²

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

² Voronezh State University, Voronezh, Russia

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a complex disease with a multifactorial aetiology, the development of which is influenced by a number of factors, primarily alterations in the body's antioxidant system. Currently, there is a lack of clearly regulated therapeutic approaches for the management of this condition. **Purpose of the study:** was to investigate the effect of pharmacotherapy on the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase, the level of FGF21 in the serum of patients with NAFLD, as well as to establish the degree of correlation between these indicators and biochemical markers of pathology development. **Materials and methods:** Thirty-five patients aged between 32 and 79 years with NAFLD were examined. The activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase was determined spectrophotometrically. The content of fibroblast growth factor 21 (FGF21) was determined by means of an enzyme immunoassay. **Results:** The study indicated that the pharmacotherapy intervention resulted in alterations in carbohydrate and lipid metabolism, as well as marker indicators of hepatocytes cytolysis and oxidative status, demonstrating a shift towards control values. **Conclusions:** The findings of this study suggest a substantial correlation between the activities of antioxidant enzymes, the level of FGF21, and biochemical markers of pathology in patients with NAFLD. The results of the present study serve to further emphasise the significant importance of the oxidative status of the organism in mediating the therapeutic efficacy.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, reactive oxygen species, superoxide dismutase, catalase, fibroblast growth factor 21

Как известно, развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является сложным процессом и не до конца изученным. Важное значение в развитии патологического процесса принадлежит повреждению митохондрий, что приводит к замедлению бета-окисления жирных кислот, активации провоспалительных и апоп-

тотических сигнальных путей. Кроме того, эндоплазматический ретикулум и пероксисомы способны продуцировать различные виды активных форм кислорода (АФК) в ткани печени [1]. Таким образом, в гепатоцитах за счет различных механизмов значительно усиливается интенсивность свободнорадикальных процессов [2].

Защиту клеток и макромолекул от повреждения свободными радикалами осуществляет многоуровневая система антиоксидантной защиты, включающая ферментативные и неферментативные звенья. Ключевыми ферментами, которые нейтрализуют АФК, являются супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза.

В последнее время активно исследуется эндогенный стресс-индуцируемый гормон – фактор роста фибробластов 21 (FGF21). Основным местом продукции FGF21 является печень. Считается, что он регулирует энергетическое состояние клеток, уровень глюкозы и липидный гомеостаз, что проявляется в уменьшении жировой массы и облегчении последствий гипергликемии, инсулинорезистентности, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольного стеатогепатита [3]. FGF21, помимо участия в метаболических процессах, способен регулировать функцию врожденного иммунитета, оказывая противовоспалительное действие [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние фармакотерапии на активность СОД и каталазы, уровень FGF21 в сыворотке крови больных неалкогольной жировой болезнью печени, а также установить корреляционные взаимосвязи между указанными показателями и биохимическими маркерами развития патологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование были включены 35 пациентов в возрасте от 32 до 79 лет с НАЖБП, находившиеся на стационарном лечении. Средний срок пребывания больных в стационаре составил 14 койко-дней. Диагноз

НАЖБП выставлялся на основании клинико-лабораторных признаков поражения печени при отсутствии факта злоупотребления алкоголем, наличии гиперлипидемии, гипергликемии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД2), отрицательных тестов на anti-HCV и HbsAg, а также по данным ультразвукового исследования печени (увеличение размеров печени, повышение эхогенности, снижение плотности печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс <1). В диагностике НАЖБП нами были также использованы индексы NAIR, FLI и HOMA (показатель инсулинорезистентности). Значение индекса HOMA >2,7 расценивалось как инсулинорезистентность. Критериями исключения из исследования являлись: острый инфаркт миокарда, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусные гепатиты, острые инфекционные заболевания, СД 1-го типа. В качестве контроля использовали 65 добровольцев в возрасте от 21 до 52 лет с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

Работа была одобрена этическим комитетом ВГМУ им Н.Н. Бурденко (протокол от 27.02.2018 № 1). Перед проведением клинического исследования получено информированное согласие всех пациентов в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных. Назначенные в составе фармакотерапии НАЖБП лекарственные препараты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, включенных в исследование

Группа лекарственных средств	Назначенные препараты
Пероральные гипогликемические средства	Бигуаниды (метформин – 500–1500 мг внутрь 1 раз вечером, 14 дней). Препараты сульфонилмочевины (гликлазид – 30–90 мг внутрь 1 раз в день, 14 дней). Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин – 50–100 мг внутрь 1–2 раза в день 14 дней, алоглиптин – 12,5–25 мг внутрь 1 раз в день 14 дней)
Гепатопротекторное средство	Адеметионин 400 мг внутрь 1 раз в день 14 дней
Гиполипидемические средства	Статины (аторвастатин – 20–40 мг внутрь 1 раз в день, 14 дней, розувастатин 10 мг внутрь 1 раз в день 14 дней)

Активность СОД и каталазы определяли спектрофотометрически при длине волны 540 и 410 нм соответственно. Уровень FGF21 анализировали с помощью набора ELISA kit (CUSABIO, США).

Результаты анализировали с помощью программы SPSS Statistics 23.0 с использованием одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова для анализа нормальности распределения значений

переменных. В группах значения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни. Корреляционные взаимосвязи анализировали с использованием коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена для значений с нормальным распределением и непараметрических показателей соответственно. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Общая характеристика пациентов с НАЖБП, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SD

Показатели	До лечения	После лечения	<i>p</i>
<i>Антропометрические показатели</i>			
Пол, м/ж	21/14	–	–
Возраст	57,23 $\pm$ 11,80	–	–
Вес, кг	95,60 $\pm$ 18,88	–	–
Рост, см	168,66 $\pm$ 10,91	–	–
ИМТ, кг/м ²	33,80 $\pm$ 7,13	–	–
<i>Неинвазивные методы скрининга НАЖБП</i>			
Индекс NAIR (≤ 2)	2,86 $\pm$ 0,10	–	–
Индекс FLI (≤ 60)	93,2 $\pm$ 3,1	–	–
Индекс НОМА-IR (1,4 $\pm$ 0,2)	5,6 $\pm$ 0,7	–	–
<i>Биохимические показатели</i>			
Глюкоза натощак, ммоль/л	13,93 $\pm$ 5,13	7,17 $\pm$ 1,53	<0,001
Глюкоза пост-прандиальная, ммоль/л	15,75 $\pm$ 3,66	8,71 $\pm$ 1,25	<0,001
АСАТ, Ед./л	55,63 $\pm$ 10,63	32,31 $\pm$ 3,35	<0,001
АЛАТ, Ед./л	57,97 $\pm$ 9,55	31,83 $\pm$ 3,19	<0,001
ГГТП, Ед./л	80,40 $\pm$ 2,76	52,20 $\pm$ 1,75	<0,001
Холестерин общий, ммоль/л	6,74 $\pm$ 0,50	4,45 $\pm$ 0,25	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,86 $\pm$ 0,85	1,89 $\pm$ 0,92	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,51 $\pm$ 1,06	2,62 $\pm$ 0,82	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,30 $\pm$ 0,35	1,77 $\pm$ 0,38	<0,001
Коэффициент атерогенности	5,44 $\pm$ 0,50	3,45 $\pm$ 0,25	<0,001

Установленные изменения как углеводного, так и липидного обмена, а также маркерных показателей цитолиза гепатоцитов свидетельствуют о положительном эффекте лечения, в том числе благодаря комбинированному действию используемых пре-

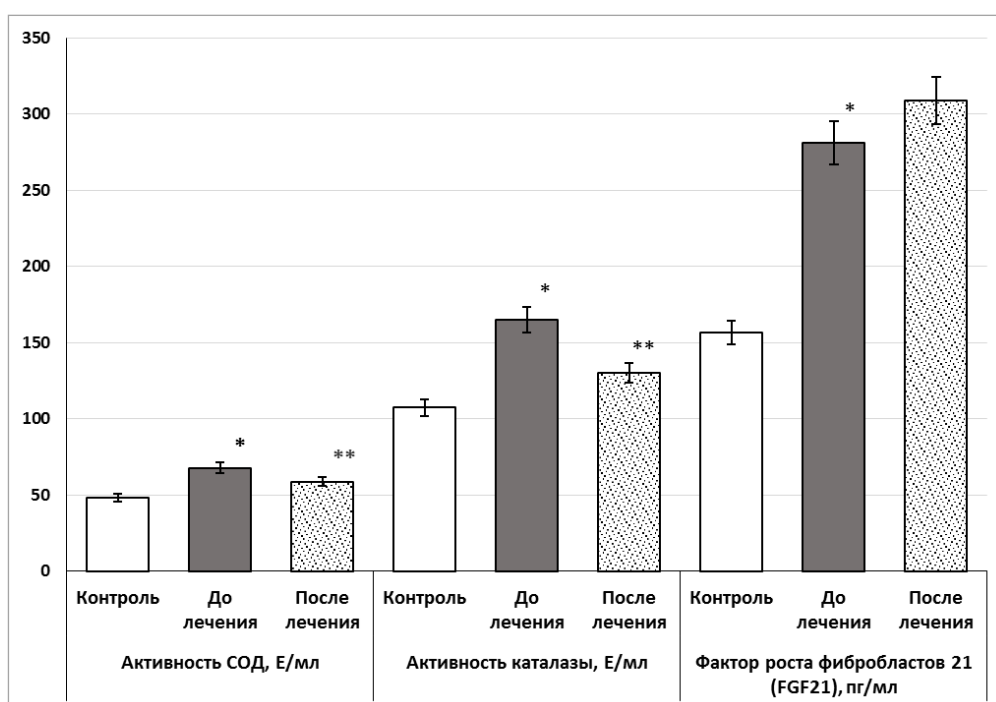
паратов. Так, адеметионин – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина – активно участвует в синтезе фосфатидилхолина, основного компонента плазматических мембран, что нормализует текучесть и проницаемость мембран, повышает активность Na⁺/K⁺-АТФазы и способствует повышению выживаемости и стабилизации метаболизма гепатоцитов [5]. Кроме того, имеются данные о том, что адеметионин снижает экспрессию TNF α и других медиаторов, участвующих в развитии воспаления и фиброза печени [6]. Применение ингибиторов дипептидилпептидаз-4 (ДПП-4) может улучшать структуру ткани печени, уменьшая степень фиброза и предотвращая прогрессирование заболевания [7].

После проведенной терапии активность СОД и каталазы в сыворотке крови больных НАЖБП, возрастающая при патологии, снизилась в 1,16 и 1,27 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, полученными до лечения (рис.).

Ряд исследований как экспериментальных, так и клинических продемонстрировали терапевтический эффект адеметионина при остром повреждении и фиброзе печени. Гепатопротекторное действие препарата может быть связано с уменьшением интенсивности свободнорадикальных процессов в гепатоцитах и воспалительных реакций путем ингибирования ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и активации нуклеарного эритроцитарного фактора транскрипции (Nrf2) [8]. Вероятно, воздействием на данные транскрипционные факторы адеметионин и способствовал изменению активности исследуемых антиоксидантных ферментов. Ингибиторы ДПП-4, вероятно, также способствовали снижению уровня реактивных молекул, тем самым уменьшая нагрузку на антиоксидантные ферменты и снижая повреждающее действие на печень [7].

Показано, что после проведенной фармакотерапии наблюдалась тенденция к увеличению уровня FGF21, при этом достоверных отличий по сравнению с результатами до лечения выявлено не было (рис.). Вероятно, наблюдаемое изменение связано с активацией транскрипционного фактора Nrf2 на фоне проводимой терапии, включающей в том числе адеметионин [9]. Известно, что введение FGF21 вызывает поглощение глюкозы жировой тканью и окисление жирных кислот посредством индукции генов, связанных с метаболизмом углеводов и липидов [10]. Таким образом, выявленные изменения в уровне глюкозы, а также содержании липопротеидов, холестерина и триглицеридов может быть, в том числе, обусловлено повышением уровня FGF21.

Анализ корреляционных связей показал значительную степень корреляции между изучаемыми показателями у больных НАЖБП (табл. 3).



* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой до лечения.

Рис. Активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (Б), выраженная в виде Е/мл сыворотки, и концентрация фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в исследуемых группах

Таблица 3

Корреляция между клинико-биохимическими показателями, активностью антиоксидантных ферментов и уровнем FGF21 у участников исследования. Данные представлены как коэффициент корреляции r

Переменная	Корреляция, r
Глюкоза натощак	АЛАТ, $r = 0,435, p = 0,009$, ГГТП, $r = 0,587, p < 0,001$, холестерин общий, $r = 0,563, p < 0,001$, ХС-ЛПНП, $r = 0,537, p = 0,001$, коэффициент атерогенности, $r = 0,563, p < 0,001$, СОД, $r = 0,421, p = 0,012$, каталаза, $r = 0,551, p = 0,001$, FGF21, $r = 0,588, p < 0,001$
Глюкоза постприандиальная	АЛАТ, $r = 0,544, p = 0,008$, каталаза, $r = 0,441, p = 0,0013$, FGF21, $r = 0,444, p = 0,012$
АСАТ	ХС-ЛПВП, $r = -0,391, p = 0,020$, каталаза, $r = 0,377, p = 0,025$, FGF21, $r = 0,368, p = 0,030$
АЛАТ	ГГТП, $r = 0,421, p = 0,012$, триглицериды, $r = 0,460, p = 0,005$, ХС-ЛПНП, $r = 0,416, p = 0,013$, СОД, $r = 0,386, p = 0,022$, каталаза, $r = 0,449, p = 0,007$
ГГТП	ХС-ЛПВП, $r = -0,389, p = 0,021$
Холестерин общий	Каталаза, $r = 0,421, p = 0,012$
Триглицериды	ХС-ЛПНП, $r = 0,399, p = 0,018$, СОД, $r = 0,564, p < 0,001$, каталаза, $r = 0,380, p = 0,024$, FGF21, $r = 0,362, p = 0,033$
ХС-ЛПНП	Коэффициент атерогенности, $r = 0,368, p = 0,030$, СОД, $r = 0,407, p = 0,015$, каталаза, $r = 0,358, p = 0,035$, FGF21, $r = 0,344, p = 0,043$
Коэффициент атерогенности	Каталаза, $r = 0,421, p = 0,012$
СОД	Каталаза, $r = 0,497, p = 0,002$, FGF21, $r = 0,476, p = 0,004$
Каталаза	FGF21, $r = 0,441, p = 0,008$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с НАЖБП были выявлены нарушение ферментативного звена антиоксидантной системы и интенсификация воспалительного процесса. В результате проведенного стационарного лечения происходило изменение активности антиокислительных ферментов

в сторону нормы. При этом концентрация FGF21 повышалась, что могло свидетельствовать о снижении выраженности воспалительного стресса. Выявленные положительные корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена, и компонентами ферментативного звена антиоксидантной системы

подтверждают сложные системные взаимосвязи между указанными параметрами, в том числе при развитии и прогрессировании НАЖБП. При этом уровень FGF21 имел тесную корреляцию как с нарушениями обмена веществ и маркерами повреждения печени, так и с активностями СОД и каталазы, что говорит, с одной стороны, о взаимозависимости антиоксидантной и противовоспалительной защиты, а с другой – о непосредственном участии данного фактора роста в патогенезе НАЖБП, развивающейся при СД2. Таким образом, определение активностей СОД и каталазы, а также уровня FGF21 может использоваться не только в диагностических целях определения развития окислительного и воспалительного стресса при НАЖБП, но и как маркеры, позволяющие прогнозировать клиническое течение и эффективность лечения данного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Bradbury M.W., Berk P.D. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clinics in liver disease*. 2004;8(3):639–671. doi: 10.1016/j.cld.2004.04.005.
2. Jang J., Park S., Jin Hur H., Cho H.-J., Hwang I., Kang Y.P. et al. 25-hydroxycholesterol contributes to cerebral inflammation of X-linked adrenoleukodystrophy through activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature communications*. 2016;7(1):13129. doi: 10.1038/ncomms13129.
3. Geng L., Lam K., Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(11):654–667. doi: 10.1038/s41574-020-0386-0.

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

Информация об авторах

Екатерина Александровна Раскина – ассистент кафедры терапевтических дисциплин, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ek-raskina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2195-4116>

Сергей Сергеевич Попов – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; porov-endo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4438-9201>

Алексей Николаевич Веревкин – кандидат биологических наук, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; verevkin@bio.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7412-9988>

Евгений Дмитриевич Крыльский – кандидат биологических наук, доцент, кафедра медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; evgenij.krylsky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>

Статья поступила в редакцию 06.02.2025; одобрена после рецензирования 16.04.2024; принята к публикации 17.04.2025

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ekaterina A. Raskina – Assistant of the Department of Therapeutic Disciplines, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ek-raskina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2195-4116>

Sergei S. Popov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Organisation of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; porov-endo@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4438-9201>

Aleksei N. Verevkin – Candidate of Biological Sciences, Department of Medical Biochemistry, Molecular and Cell Biology, Voronezh State University, Voronezh, Russia; verevkin@bio.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7412-9988>

Evgenii D. Kryl'skii – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, Molecular and Cell Biology, Voronezh State University, Voronezh, Russia; evgenij.krylsky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8855-5515>

The article was submitted 06.02.2025; approved after reviewing 16.04.2025; accepted for publication 17.04.2025.

4. Ren Y., Zhao H., Yin C., Lan X., Wu L., Du X. et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699.

5. Nouredin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(6):809–820. doi: 10.1177/1535370215579161.

6. Khadieva T.A., Pokrovskaya T.G., Belousova Y. Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademetionin and taurine. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):13–21. doi: 10.3897/rpharmacology.5.32730.

7. Bae J.C. DPP-4 inhibitor in type 2 diabetes mellitus patient with non-alcoholic fatty liver disease: achieving two goals at once? *Endocrinology and Metabolism*. 2022;37(6):858–860. doi: 10.3803/EnM.2022.605.

8. Au A.Y., Hasenwinkel J.M., Frondoza C.G. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2013;97(2):331–341. doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01275.x.

9. Furusawa Y., Urano A., Yagishita Y., Higashi Ch., Yamamoto M. Nrf2 induces fibroblast growth factor 21 in diabetic mice. *Genes to cells*. 2014;19(12):864–878. doi: 10.1111/gtc.12186.

10. Xu J., Lloyd D.J., Hale C., Stanislaus Sh., Chen M., Sivits G. et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009;58(1):250–259. doi: 10.2337/db08-0392.