

УДК:612.35: 616.36-002.2

**ИЗМЕНЕНИЯ СТЕРИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СТЕАТОЗЕ И СТЕАТОГЕПАТИТЕ****Абдулазизхожиев Б.Р., Алейник В.А., Жураева М.А., Бабич С. М.****Андижанский государственный медицинский институт,  
Андижанский филиал Института иммунологии и геномики человека  
Академии наук Республики Узбекистан**

Ранее термин «воспаление» использовался только для обозначения обнаружения патогенов клетками врождённого иммунитета для ограничения распространения инфекции. Однако эта концепция не объясняла воспаление в условиях отсутствия микробных компонентов, что, в свою очередь, породило идею, подразумевающую, что врожденный иммунитет может бороться не только с патогенами, но и с эндогенными антигенами [1]. Этот тип воспаления, возникающий, когда врожденный иммунитет обнаруживает собственные молекулы, известен как “стерильное воспаление”.

Стерильное воспаление печени начинается, когда внутриклеточные молекулярные структуры, связанные с повреждением (DAMPs), высвобождаются после гепатоцеллюлярного повреждения, что приводит к активации рецепторов распознавания образов (PRRs), которые, как ранее считалось, улавливают только молекулярные паттерны, связанные с патогеном (PAMPs). [4], [6]. В отличие от DAMPs, PAMPs являются производными патогенов и структурно разнообразными компонентами, которые часто необходимы для выживания микробов [9]. Большинство DAMPs обычно представляют собой молекулы, присутствующие внутри клеток-хозяев, и не могут предупредить иммунную систему до тех пор, пока не будут высвобождены внеклеточно после некроза и апоптоза [7].

Распознавая либо PAMPs, либо DAMPs, PRR предупреждают иммунные клетки о повреждении тканей. За этим этапом следует активация провоспалительных медиаторов, которые позволяют иммунной системе ограничить инфекционные или неинфекционные угрозы для тканей организма.

Помимо распознавания микроорганизмов, TLR-рецепторы также могут обнаруживать эндогенные DAMP. Среди этих DAMPs хорошо известными лигандами для TLR являются высокомолекулярный белок 1 (HMGB1), ДНК, РНК, белки S100, белки

теплого шока и гиалуронан [2], [3]. Недавние исследования показали, что TLR активируются как в иммунных, так и в паренхиматозных клетках печени при патогенезе алкогольного стеатогепатита (ASH) и не алкогольного стеатогепатита (НАСГ) [8], [5]. Кроме того, клетки, погибшие в результате некроза или апоптоза, также распознаются TLR как DAMP и вызывают воспалительную реакцию в печени. [7].

В течение последнего десятилетия было выявлено, что при повреждении печени вырабатывается множество DAMP, которые участвуют в развитии стеатоза печени и НАСГ. Таким образом, важно лучше понимать, как PRR и DAMP способствуют стерильному воспалению при стеатозе печени и НАСГ [6].

**Цель исследования:** изучить изменения стерильного воспаления и иммунологических показателей при стеатозе и стеатогепатите.

**Материал и методы.** В работе было обследовано 40 здоровых лиц (11 женщин и 29 мужчин) в возрасте от 21 до 39 лет. Кроме того, 63 пациента (18 женщины и 45 мужчин) в возрасте от 37 до 65 лет у которых были отрицательные показатели на вирусные гепатиты, также имелась избыточная масса тела или ожирение. В тоже время при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ) поставлен диагноз – жировая дегенерация печени. В анамнезе отсутствовало злоупотребление алкоголем. У 34 пациентов, была выявлена комбинация маркеров, указывающих на стеатоз, в то время как у 29 пациента были выявлены маркеры, свидетельствующие о стеатогепатите. Принимавшим участие в исследовании пациентам проводились: биохимическое исследование сыворотки крови с определением показателей углеводного и липидного обмена (глюкозы, инсулина, холестерина и его фракций: высокой, низкой, очень низкой плотности, триглицеридов). Кроме того, для оценки функции печени проводились биохимические исследования, включающие измерение активности печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), а также щелочной фосфатазы, уровня общего и прямого билирубина. Все исследования проводились с использованием стандартных наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). В рамках работы также оценивались иммунологические показатели, характеризующие воспалительные и противовоспалительные процессы. Концентрация интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), как про воспалительных маркеров, а также интерлейкина-10 (IL-10), как противовоспалительного маркера, определялись ИФА методом с применением соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Помимо этого, в крови исследовались показатели аларминов принимающих участие в стерильном воспалении. Методом ИФА изучали уровень высокомолекулярной группы бокса 1 (HMGB1), интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) с применением тест-систем «Cusabio Biotech» США, интерлейкина-33 (ИЛ-33) с тест-системой «Cloud Clone Corp» США, а также показатели мочевой кислоты «HUMAN» Германия.

Статистическая обработка была проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин и их средних ошибок, определением коэффициента достоверности разности Стьюдента-Фишера (t).

**Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование выявило существенные различия в показателях липидного обмена между здоровыми участниками и пациентами с различными стадиями жировой болезни печени - стеатозом и стеатогепатитом. Уровень холестерина в сыворотке крови у здоровых лиц соответствовал физиологической норме ( $4,2 \pm 0,39$  ммоль/л). Однако у пациентов со стеатозом данный показатель достигал  $11,4 \pm 0,96$  ммоль/л, демонстрируя статистически значимое превышение. Наиболее выраженная гиперхолестеринемия наблюдалась при стеатогепатите ( $22,7 \pm 1,9$  ммоль/л), где значения существенно отличались как от контрольной группы, так и от группы стеатоза. Аналогичная динамика зафиксирована для триглицеридов, где у здоровых участников этот показатель был равен  $1,5 \pm 0,14$  ммоль/л, при стеатозе -  $3,2 \pm 0,27$  ммоль/л и отмечался значительный рост, а при стеатогепатите -  $6,9 \pm 0,62$  ммоль/л, что превышало показатели обеих групп. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), напротив, снижались по мере прогрессирования заболевания. У пациентов со стеатозом уровень ЛПВП составил  $0,9 \pm 0,08$  ммоль/л против  $1,5 \pm 0,14$  ммоль/л в группе здоровых. При стеатогепатите отмечалось дальнейшее снижение до  $0,5 \pm 0,04$  ммоль/л, что подчеркивало негативную тенденцию. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) у больных стеатозом ( $5,3 \pm 0,47$  ммоль/л) значительно превышали значения здоровых лиц ( $2,4 \pm 0,21$  ммоль/л). При стеатогепатите концентрация ЛПНП возрастала до  $8,1 \pm 0,75$  ммоль/л, подтверждая усугубление дислипидемии. Схожая картина наблюдалась для ЛПОНП, где этот показатель составлял  $0,8 \pm 0,07$  ммоль/л (здоровые),  $2,3 \pm 0,18$  ммоль/л (стеатоз),  $3,1 \pm 0,27$  ммоль/л (стеатогепатит). Индекс атерогенности отразил тяжесть патологического процесса и находился на уровне  $2,2 \pm 0,21$  у здоровых,  $9,4 \pm 0,89$  при стеатозе и  $27 \pm 2,5$  при стеатогепатите. Это свидетельствует о прогрессивном росте риска по мере перехода от стеатоза к стеатогепатиту (табл. 1).

Таким образом, исследование демонстрирует выраженные нарушения липидного метаболизма при жировой болезни печени, усугубляющиеся с развитием патологии, что подчеркивает важность мониторинга липидного профиля у данной категории пациентов.

По результатам исследования выявлены значительные различия в метаболических и печеночных параметрах между группами. У пациентов со стеатозом уровень инсулина составил  $32 \pm 3,1$  мМЕ/л, что существенно превышало показатели здоровых лиц ( $13 \pm 1,1$  мМЕ/л). При стеатогепатите концентрация инсулина достигала  $41 \pm 4,2$  мМЕ/л, демонстрируя достоверное увеличение относительно здоровых лиц, однако различия между стеатозом

**Таблица 1.**

**Изменение липидного обмена, печеночных проб и инсулинорезистентности здоровых и больных с неалкогольной жировой болезнью печени**

Сывороточные маркеры	Стеатогепатит	Стеатоз	Здоровые
<b>Исследование липидного обмена</b>			
Холестерин (ммоль/л) Норма < 5,0	$22,7 \pm 1,9^{*0}$	$11,4 \pm 0,96^*$	$4,2 \pm 0,39$
Триглицериды (ммоль/л) Норма < 1,7	$6,9 \pm 0,62^{*0}$	$3,2 \pm 0,27^*$	$1,5 \pm 0,14$
ЛПВП (ммоль/л) Норма < 1,54	$0,5 \pm 0,04^{*0}$	$0,9 \pm 0,08^*$	$1,3 \pm 0,11$
ЛПНП (ммоль/л) Норма < 3,34	$8,1 \pm 0,75^{*0}$	$5,3 \pm 0,47^*$	$2,4 \pm 0,21$
ЛПОНП (ммоль/л) Норма < 0,10-1,04	$3,1 \pm 0,27^{*0}$	$2,3 \pm 0,18^*$	$0,8 \pm 0,07$
Индекс атерогенности (Х-ЛПВП)/ ЛПВП < 3,5	$27 \pm 2,5^{*0}$	$9,4 \pm 0,89^*$	$2,2 \pm 0,21$
<b>Исследование инсулинорезистентности</b>			
Инсулин Норма 2,0-29,0 мМЕ/л	$41 \pm 4,2^*$	$32 \pm 3,1$	$13 \pm 1,1$
Глюкоза Норма 4,2-6,1 ммоль/л	$11,7 \pm 1,2^{*0}$	$7,6 \pm 0,79^*$	$5,2 \pm 0,48$
Индекс НОМА-IR Норма < 2,7	$19,8 \pm 2,23^{*0}$	$9,7 \pm 1,12^*$	$2,5 \pm 0,45$
<b>Печеночные пробы</b>			
АЛТ (ммоль/ч*л) Норма 0,1-0,68	$0,93 \pm 0,11^*$	$0,75 \pm 0,08^*$	$0,41 \pm 0,04$
АСТ (ммоль/ч*л) Норма 0,1-0,68	$1,18 \pm 0,12^{*0}$	$0,82 \pm 0,09^*$	$0,47 \pm 0,05$

Общий билирубин (мкмоль/л) Норма 8,5-20,5	39±4,1* <sup>o</sup>	28±2,9*	19,7±1,8
Прямой билирубин (мкмоль/л) Норма 0-5,0	15,3±1,7* <sup>o</sup>	7,9±0,81*	4,2±0,4
Щелочная фосфатаза (ед/л) Норма ж: 64-306, м: 80-306	637±64,5* <sup>o</sup>	425±43,7*	116±10,8
ГГТ Гамма-глутамилтрансфераза (ед/л) Норма ж: до 38, м: до 55	94±9,7*	78,6±8,0*	35,4±3,4

\*- достоверно отличающиеся величины к показателям здоровых лиц.

<sup>o</sup> - достоверно отличающиеся величины к показателям с стеатозом.

и стеатогепатитом не достигли статистической значимости. Аналогичная динамика наблюдалась для глюкозы, где у пациентов со стеатозом её уровень (7,6±0,79 ммоль/л) был выше, чем у здоровых (5,2±0,48 ммоль/л), а при стеатогепатите регистрировалось выраженное повышение до 11,7±1,2 ммоль/л, значимо отличающееся как от здоровых, так и от группы стеатоза. Индекс НОМА-IR, отражающий инсулинорезистентность, у больных стеатозом составил 9,7±1,12 против 2,5±0,45 у здоровых. При стеатогепатите данный показатель достигал 19,8±2,23, что достоверно превышало значения обеих групп.

Печеночные маркеры также продемонстрировали характерные изменения. У пациентов со стеатозом активность АЛТ (0,75±0,08 ммоль/ч\*л) и АСТ (0,82±0,09 ммоль/ч\*л) была значимо выше, чем у здоровых (соответственно 0,41±0,04 и 0,47±0,05 ммоль/ч\*л). При стеатогепатите уровень АЛТ (0,93±0,11 ммоль/ч\*л) и АСТ (1,18±0,12 ммоль/ч\*л) продолжал нарастать, причем активность АСТ у этих пациентов значимо отличалась не только от контроля, но и от группы стеатоза. Билирубин у больных стеатозом (общий - 28±2,9 мкмоль/л, прямой - 7,9±0,81 мкмоль/л) превышал показатели здоровых (общий - 19,7±1,8 мкмоль/л, прямой - 4,2±0,4 мкмоль/л). При стеатогепатите отмечалось дальнейшее увеличение общего билирубина (39±4,1 мкмоль/л) и прямого билирубина (15,3±1,7 мкмоль/л), значимо отличающееся от подобных значений обеих групп. Щелочная фосфатаза при стеатозе (425±43,7 ед/л) и стеатогепатите (637±64,5 ед/л) существенно превышала показатели здоровых (116±10,8 ед/л), причем разница между группами пациентов также была статистически значимой. Уровень ГГТ у больных стеатозом (78,6±8,0 ед/л) и стеатогепатитом (94±9,7 ед/л) оказался выше, чем у здоровых, однако межгрупповые различия между пациентами не достигли достоверности (табл. 1).

Таким образом, прогрессирование от стеатоза к стеатогепатиту сопровождается усугублением метаболических нарушений и дальнейшим повреждением печени, что подтверждается динамикой ключевых биохимических маркеров.

Анализ цитокинового профиля выявил выраженные различия между группами. У пациентов со стеатозом концентрация провоспалительного интерлейкина TNF-α достигла 9,2±1,1 пг/мл, что существенно превышало значения у здоровых лиц (4,7±0,6 пг/мл). При стеатогепатите уровень TNF-α возрастал до 29,5±3,8 пг/мл, демонстрируя статистически значимое повышение как относительно здоровых, так и в сравнении со стеатозом.

**Таблица 2.**

**Изменение показателей ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10, HMGB1, ИЛ-1α, ИЛ-33, а также мочевой кислоты в крови**

Сывороточные маркеры	Стеатогепатит	Стеатоз	Здоровые
<b>Про воспалительные и противовоспалительные интерлейкины</b>			
TNF-α пг/мл	32,6±3,5 * <sup>o</sup>	9,2±1,2*	5,3±0,6
ИЛ -1β пг/мл	26,7±2,8* <sup>o</sup>	8,7± 0,9*	3,8±0,4
ИЛ -10 пг/мл	2,4±0,3* <sup>o</sup>	5,3±0,6*	8,1±0,9
<b>Алармины</b>			
HMGB1 пг/мл	158± 16,2* <sup>o</sup>	105 ± 10,6	79 ± 8,1
ИЛ-1α пг/мл	126± 13,1* <sup>o</sup>	84± 8,7	62 ± 6,5
ИЛ-33 пг/мл	83±8,9* <sup>o</sup>	49,1±5,2	36,4±3,8
Мочевая кислота мкмоль/л	645±66,2* <sup>o</sup>	374±38,3	291±30,8

\*- достоверно отличающиеся величины к показателям здоровых лиц.

<sup>o</sup> - достоверно отличающиеся величины к показателям стеатоза.

Аналогичная динамика наблюдалась у ИЛ-1β, где при стеатозе его уровень составил 7,4±0,9 пг/мл (против 4,7±0,6 пг/мл у здоровых), а при стеатогепатите увеличился до 20,3±2,8 пг/мл, подтверждая прогрессирование воспалительного процесса. В противоположность этому, противовоспалительный интерлейкин ИЛ-10 показал обратную тенденцию. У пациентов со стеатозом его концентрация снизилась до 5,9±0,6 пг/мл (при 8,6±0,9 пг/мл в группе здоровых), а при стеатогепатите достигла минимальных значений (1,9±0,2 пг/мл), что подчеркивает угнетение

ротивовоспалительного ответа по мере усугубления патологии. Таким образом, исследование выявило дисбаланс в системе цитокинов: прогрессирующий рост провоспалительных маркеров (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и снижение уровня IL-10 коррелируют с переходом от стеатоза к стеатогепатиту (Табл. 2).

В ходе исследования аларминов у пациентов с заболеваниями печени были выявлены следующие закономерности. У пациентов с стеатозом уровень HMGB1 составил  $105 \pm 10,6$  пг/мл, что демонстрировало тенденцию к повышению по сравнению с показателями здоровых лиц ( $79 \pm 8,1$  пг/мл), однако разница не достигла статистической значимости. При стеатогепатите концентрация HMGB1 ( $158 \pm 16,2$  пг/мл) была существенно и достоверно выше, чем в группе здоровых, а также достоверно больше с группой стеатоза.

Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании ИЛ-1 $\alpha$ , где у пациентов со стеатозом его уровень ( $84 \pm 8,7$  пг/мл) незначительно превышал значения здоровых лиц ( $62 \pm 6,5$  пг/мл), тогда как при стеатогепатите ( $126 \pm 13,1$  пг/мл) отмечалось статистически значимое увеличение относительно здоровых, и достоверно в сравнении со стеатозом. Концентрация ИЛ-33 у пациентов со стеатозом ( $49,1 \pm 5,2$  пг/мл) также имела тенденцию к росту относительно здоровых лиц ( $36,4 \pm 3,8$  пг/мл), но без достоверных различий. При стеатогепатите уровень этого алармина ( $83 \pm 8,9$  пг/мл) значимо превышал значения здоровых, и также был достоверно выше относительно группы с стеатозом. Уровень мочевой кислоты у пациентов со стеатозом ( $374 \pm 38,3$  мкмоль/л) был умеренно повышен по сравнению с контрольной группой ( $291 \pm 30,8$  мкмоль/л), тогда как при стеатогепатите ( $645 \pm 66,2$  мкмоль/л) зафиксирован достоверный рост в сравнении со здоровыми лицами, а также достоверный с группой стеатоза, что подчеркивает связь прогрессирования заболевания с метаболическими нарушениями. Таким образом, исследование выявило ступенчатое повышение уровней аларминов и мочевой кислоты при переходе от стеатоза к стеатогепатиту, что может отражать усиление воспалительных процессов и повреждения тканей при усугублении патологии печени (Табл. 2).

Полученные результаты исследования в целом показывают, что проведенные исследования предоставляют большой интерес у пациентов с различными стадиями жировой болезни печени (стеатоз и стеатогепатит), что важно для понимания патофизиологии заболевания и его воздействия на обмен веществ. В целом можно отметить, что стерильное воспаление возникает без присутствия инфекционных агентов, часто из-за повреждения клеток, метаболических нарушений или активации врожденного

иммунитета через DAMPs (молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением), такие как алармины (HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33, и мочевая кислота). Полученные результаты демонстрируют выраженность стерильного воспаления при жировой болезни печени, которое усугубляется по мере прогрессирования от стеатоза к стеатогепатиту. Стерильное воспаление, инициируемое повреждением клеток и накоплением DAMPs, подтверждается динамикой ключевых биомаркеров, включая алармины, провоспалительные цитокины и метаболические нарушения.

У пациентов со стеатозом уровни HMGB1 демонстрируют тенденцию к повышению относительно здоровых лиц, но статистическая значимость достигается только при стеатогепатите. Это указывает на накопление DAMPs в ответ на повреждение гепатоцитов, характерное для поздних стадий заболевания. IL-33 при стеатозе также повышается, однако значимый рост наблюдается лишь при стеатогепатите. IL-33, как регулятор врожденного иммунитета, может способствовать активации провоспалительных путей через стимуляцию Th2-клеток и макрофагов. Кроме того, уровни аларминов IL-1 $\alpha$  и мочевой кислоты также повышаются, особенно при стеатогепатите, что подтверждает активацию стерильного воспаления через DAMPs. Накопление аларминов подтверждает, что повреждение гепатоцитов (на фоне липотоксичности и окислительного стресса) является триггером стерильного воспаления.

Концентрация TNF- $\alpha$  возростала при стеатозе и более значительно при стеатогепатите относительно здоровых лиц. Это отражает активацию макрофагов и клеток Купфера в ответ на липотоксичность и окислительный стресс. IL-1 $\beta$ , ключевой медиатор стерильного воспаления, увеличивается при стеатозе, также существенно а при стеатогепатите, что коррелирует с повреждением митохондрий и активацией инфламмасом. Значительный рост TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  коррелирует с тяжестью патологии. Это указывает на активацию иммунных клеток и формирование провоспалительного микроокружения в печени. Снижение IL-10 пг/мл при стеатогепатите по отношению к здоровым указывает на угнетении компенсаторных механизмов, направленных на ограничение воспаления, что усугубляет дисрегуляцию иммунного ответа. Дисрегуляция цитокинов отражает переход от локального воспаления при стеатозе к системному провоспалительному статусу при стеатогепатите, что характерно для стерильного воспаления.

Значительный рост **инсулинорезистентности (НОМА-IR)** при стеатогепатите коррелирует с гипергликемией и гиперинсулинемией. Инсулинорезистентность усиливает липолиз в адипоцитах, повышая уровень свободных жирных кислот, которые индуцируют

окислительный стресс и апоптоз гепатоцитов, что дополнительно стимулирует выброс DAMPs. Дислипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия при стеатогепатите способствуют накоплению липотоксинов, активирующих толл-подобные рецепторы (TLR4) и ядерный фактор NF-κB, что усиливает синтез провоспалительных медиаторов. В тоже время гиперхолестеринемия, рост ЛПНП и ЛПОНП (маркеры атерогенности) усугубляют воспаление через активацию макрофагов и формирование пенных клеток в печени. Метаболические нарушения создают «порочный круг», где инсулинорезистентность и дислипидемия провоцируют повреждение гепатоцитов, а стерильное воспаление, в свою очередь, усиливает метаболический дисбаланс.

Повышение АЛТ, АСТ, билирубина и ЩФ при стеатогепатите свидетельствует о некровоспалительной активности и холестаза. Высвобождение внутриклеточных компонентов (например, АСТ) при повреждении гепатоцитов может усиливать стерильное воспаление через активацию иммунных клеток. Это согласуется с данными по аларминам, так как разрушение гепатоцитов - основной источник DAMPs. Усиление цитолиза и холестаза коррелирует с активацией стерильного воспаления, подчеркивая роль печеночного повреждения в патогенезе жировой болезни печени.

**Выводы.** Результаты исследования показали у обследованных пациентов со стеатозом и стеатогепатитом наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β, а также снижение противовоспалительного IL-10. Это указывает на дисбаланс в сторону провоспалительного состояния. Кроме того, уровни аларминов HMGB1, IL-1α, IL-33 и мочевой кислоты также повышаются, особенно при стеатогепатите, что подтверждает активацию стерильного воспаления через DAMPs. При стеатозе имеются признаки воспаления, но они более выражены при стеатогепатите. Например, увеличение TNF-α и IL-1β при стеатозе и значительно больше при стеатогепатите относительно здоровых. Снижение IL-10 тоже усиливается при переходе к стеатогепатиту. Это показывает, что воспаление усугубляется по мере прогрессирования болезни и DAMPs активируются сильнее при переходе к стеатогепатиту, что способствует усилению стерильного воспаления. Также инсулинорезистентность и гипергликемия могут способствовать окислительному стрессу и повреждению клеток печени, высвобождая DAMPs. Дислипидемия (высокий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП) тоже может способствовать воспалению через активацию иммунных клеток в печени. Печеночные маркеры (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТ) показывают повреждение гепатоцитов, что может быть связано с высвобождением DAMPs. Рост этих маркеров коррелирует с

усилением провоспалительных цитокинов и аларминов, что подтверждает связь повреждения клеток с воспалением. Таким образом, стерильное воспаление выражено при жировой болезни печени, особенно при стеатогепатите, что подтверждается повышением DAMPs, провоспалительных цитокинов, снижением противовоспалительных и метаболическими нарушениями.

**Список литературы:**

1. Bluestone J. A., Anderson M. Tolerance in the age of immunotherapy //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 12. – С. 1156-1166.
2. Cicchinelli, S., Pignataro, G., Gemma, S., Piccioni, A., Picozzi, D., Ojetti, V., ... & Candelli, M. PAMPs and DAMPs in sepsis: a review of their molecular features and potential clinical implications //International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 2. – С. 962.
3. Land W. G., Land W. G. Endogenous DAMPs, Category I: Constitutively Expressed, Native Molecules (Cat. I DAMPs) //Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases: Volume 1: Injury-Induced Innate Immune Responses. – 2018. – С. 219-268.
4. Liu J., Cao X. Cellular and molecular regulation of innate inflammatory responses //Cellular & molecular immunology. – 2016. – Т. 13. – №. 6. – С. 711-721.
5. Petrasek J., Csak T., Szabo G. Toll-like receptors in liver disease //Advances in clinical chemistry. – 2013. – Т. 59. – С. 155-201.
6. Shaker M. E. The contribution of sterile inflammation to the fatty liver disease and the potential therapies //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Т. 148. – С. 112789.
7. Shojaie L., Iorga A., Dara L. Cell death in liver diseases: a review //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 24. – С. 9682.
8. Wagnerberger, S., Spruss, A., Kanuri, G., Volynets, V., Stahl, C., Bischoff, S. C., & Bergheim, I. Toll-like receptors 1–9 are elevated in livers with fructose-induced hepatic steatosis //British Journal of Nutrition. – 2012. – Т. 107. – №. 12. – С. 1727-1738.
9. Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation //Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2020. – Т. 15. – №. 1. – С. 493-518.

**ИЗМЕНЕНИЯ СТЕРИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ****ПРИ СТЕАТОЗЕ И СТЕАТОГЕПАТИТЕ****Абдулазизхожиев Б.Р., Алейник В.А., Жураева М.А., Бабич С. М.****Андижанский государственный медицинский институт,  
Андижанский филиал Института иммунологии и геномики человека  
Академии наук Республики Узбекистан****РЕФЕРАТ**

В работе изучались изменения стерильного воспаления и иммунологических показателей при стеатозе и стеатогепатите. Сделано заключение, что у обследованных пациентов со стеатозом и стеатогепатитом наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , а также снижение противовоспалительного IL-10. Это указывает на дисбаланс в сторону провоспалительного состояния. Кроме того, уровни аларминов HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33 и мочевой кислоты также повышаются, особенно при стеатогепатите, что подтверждает активацию стерильного воспаления через DAMPs. При стеатозе имеются признаки воспаления, но они более выражены при стеатогепатите. Например, увеличение TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  при стеатозе и значительно больше при стеатогепатите относительно здоровых. Снижение IL-10 тоже усиливается при переходе к стеатогепатиту. Это показывает, что воспаление усугубляется по мере прогрессирования болезни и DAMPs активируются сильнее при переходе к стеатогепатиту, что способствует усилению стерильного воспаления. Также инсулинорезистентность и гипергликемия могут способствовать окислительному стрессу и повреждению клеток печени, высвобождая DAMPs. Дислипидемия (высокий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПОНП) тоже может способствовать воспалению через активацию иммунных клеток в печени. Печеночные маркеры (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТ) показывают повреждение гепатоцитов, что может быть связано с высвобождением DAMPs. Рост этих маркеров коррелирует с усилением провоспалительных цитокинов и аларминов, что подтверждает связь повреждения клеток с воспалением. Таким образом, стерильное воспаление выражено при жировой болезни печени, особенно при стеатогепатите, что подтверждается повышением DAMPs, провоспалительных цитокинов, снижением противовоспалительных и метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** стерильное воспаление, провоспалительная иммунная реакция, интерлейкины, печеночные пробы, алармины, стеатоз, стеатогепатит.

**CHANGES IN STERILE INFLAMMATION AND IMMUNOLOGICAL  
PARAMETERS  
IN STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS**

**Abdulazizkhozhiev B.R., Aleinik V.A., Zhuraeva M.A., Babich S.M.**

**Andijan State Medical Institute,**

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

**ABSTRACT**

The work studied changes in sterile inflammation and immunological parameters in steatosis and steatohepatitis. It was concluded that the examined patients with steatosis and steatohepatitis had an increase in proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , as well as a decrease in anti-inflammatory IL-10. This indicates an imbalance towards a proinflammatory state. In addition, the levels of alarmins HMGB1, IL-1 $\alpha$ , IL-33 and uric acid are also increased, especially in steatohepatitis, confirming the activation of sterile inflammation through DAMPs. There are signs of inflammation in steatosis, but they are more pronounced in steatohepatitis. For example, the increase in TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in steatosis and significantly greater in steatohepatitis relative to healthy controls. The decrease in IL-10 also increases with the transition to steatohepatitis. This shows that inflammation worsens as the disease progresses and DAMPs are activated more strongly with the transition to steatohepatitis, which contributes to increased sterile inflammation. Also, insulin resistance and hyperglycemia can contribute to oxidative stress and liver cell damage by releasing DAMPs. Dyslipidemia (high cholesterol, triglycerides, LDL, VLDL) can also promote inflammation through activation of immune cells in the liver. Liver markers (ALT, AST, bilirubin, ALP, GGT) show hepatocyte damage, which may be associated with the release of DAMPs. The increase in these markers correlates with an increase in proinflammatory cytokines and alarmins, which confirms the relationship of cell damage with inflammation. Thus, sterile inflammation is expressed in fatty liver disease, especially in steatohepatitis, which is confirmed by an increase in DAMPs, proinflammatory cytokines, a decrease in anti-inflammatory and metabolic disorders.

**Key words:** sterile inflammation, proinflammatory immune response, interleukins, liver function tests, alarmins, steatosis, steatohepatitis.