

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

© Татьяна Викторовна Брус<sup>1</sup>, Сарнг Саналович Пюрвеев<sup>1,2</sup>, Анна Валентиновна Васильева<sup>1</sup>, Михаил Маркович Забежинский<sup>1</sup>, Алефтина Алексеевна Кравцова<sup>1</sup>, Мария Александровна Пахомова<sup>1</sup>, Владимир Иосифович Утехин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Попова, д. 12

**Контактная информация:** Татьяна Викторовна Брус — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии.  
E-mail: bant.90@mail.ru

Поступила: 02.06.2021

Одобрена: 12.08.2021

Принята к печати: 17.09.2021

**Резюме:** До настоящего времени не сформировано единого мнения о том, какие изменения происходят в гепатоцитах при развитии жировой дистрофии печени (ЖДП). Существуют противоречия в оценке клинической интерпретации ЖДП, дискуссионными и сложными остаются определение степени выраженности факторов риска, степени прогрессирования воспаления и повреждения гепатоцитов, а также отсутствие четких дифференциальных критериев ЖДП и метаболического СГ, что диктует необходимость поиска инновационных подходов к диагностике и коррекции этих осложнений. Несмотря на существенный интерес к медико-социальной важности рассматриваемой проблемы, не вполне изученным является аспект значимости ЖДП в отношении прогнозирования риска осложнений. В ходе исследования воспроизведены и отработаны модели жировой дистрофии печени различной этиологии: алкогольной, неалкогольной и смешанной. Высокоуглеводная и насыщенная этанолом диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в печени. Показана целесообразность детального морфологического исследования печени совместно с учетом данных анамнеза, лабораторных показателей цитолитического и холестатического синдромов для дифференциальной диагностики жировой дистрофии печени различной этиологии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; алкогольная жировая болезнь печени; стеатоз; стеатогепатит; жировая дистрофия; моделирование.

## MORPHOLOGICAL LIVER CHANGES IN CASE OF VARIOUS ETHIOLOGY FATTY DISTROPHY

© Tatyana V. Brus<sup>1</sup>, Sarng S. Pyurveev<sup>1,2</sup>, Anna V. Vasilieva<sup>1</sup>, Michail M. Zabeghinsky<sup>1</sup>, Alefina A. Kravtsova<sup>1</sup>, Mariya A. Pahomova<sup>1</sup>, Vladimir J. Utekhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, str. Academician Pavlova, 12

**Contact information:** Tatyana V. Brus — Ph.D., Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a course of immunopathology.  
E-mail: bant.90@mail.ru

Received: 02.06.2021

Revised: 12.08.2021

Accepted: 17.09.2021

**Abstract:** Until nowadays there is no common opinion regarding the changes that are taking place in hepatocytes during the development of Liver Fatty Distrophy (LFD). Clinical interpretations assessment of LFD are contradictory as well as the degree of the risk factors determination and the rate of inflammation progressing and hepatocytes' damage, and the absence of concrete LFD and metabolic steatohepatite differential criteria absence, thus dictating the necessity of the search for new diagnostic approaches and correction of these complications. In spite of considerable interest and medico-social interest towards this problem the importance of LFD role for complications risk prognosis is yet unsolved.

The present study reproduced and perfected various etiology LFD models: alcoholic, non-alcoholic and combination. High-carbohydrate and ethanol-rich diet causes fast development of pathological processes in the liver. Expediency of detailed morphological scrutiny of the liver has been demonstrated side by side with anamnestic studies, laboratory testing of cytolytic and cholestatic syndrome parameters for differential diagnostics of various etiology LFD.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; alcoholic fatty liver disease; steatosis; steatohepatites; fatty dystrophy; experimental modeling.

В настоящее время термин «жировая дистрофия печени» (ЖДП), или «жировая болезнь печени» (ЖБП), обозначает гетерогенную группу патологических изменений печени, характеризующихся жировой дистрофией гепатоцитов и/или воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Выделяют стадии ЖДП: стеатоз печени (СП), стеатогепатит (СГ), цирроз печени [4, 7].

Основным этиологическим фактором развития СП и СГ остается употребление алкоголя, роль которого удается подтвердить у 46–65% пациентов [1, 11]. Накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что ожирение, инсулинорезистентность также представляют собой факторы прогрессирования СП и СГ алкогольной и неалкогольной этиологии. Ожирению в развитии стеатогепатитов отводят около 76% [3, 6, 9]. Одновременное влияние нескольких факторов, таких как алкоголь и ожирение, приводит к незамедлительному развитию СП и СГ у 95% пациентов. В связи с этим сегодня алкоголь, ожирение, инсулинорезистентность рассматривают как взаимодополняющие факторы поражения печени смешанного генеза.

Особое внимание уделяется метаболическому синдрому (МС), олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем как педиатрии, так и терапии. Это обусловлено в первую очередь высокой распространенностью и прогрессирующим течением данного заболевания [12, 13, 15]. Ранние осложнения проявляются симптомокомплексом, в который входят задержка темпов физического и полового развития и хроническое нарушение функции печени с формированием ЖДП [4, 8].

Основными примерами патологии печени метаболического и токсического генеза являются неалкогольная (НАЖБП), алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП) и жировая дистрофия смешанного генеза (СЖБП). Согласно результатам современных рандомизированных исследований, частота развития этих патологий неуклонно растет с каждым годом. Алкоголизация населения — тяжелая социальная и медицинская проблема, в связи с чем распространенность алкогольной жировой болезни печени достаточно высока и составляет 25–40% среди взрослого населения [5, 10, 14].

Эпидемиологическое соотношение АБП/НАЖБП составляет 10:1 [16]. Несмотря на многолетнее изучение различных аспектов АЖБП и НАЖБП, многое остается неясным. Данная патология является широко распространенной проблемой с многофакторным патогенезом, имеющим особенности, которые необходимо учитывать при составлении программы об-

следования, при назначении этиотропной и патогенетической терапии.

Пожалуй, самой распространенной причиной жировой дистрофии печени является совокупность факторов: избыточность питания; диета, насыщенная углеводами и жирами, и достаточно систематическое употребление алкоголя. В связи с этим для настоящего исследования нами разработана экспериментальная модель, отображающая наиболее значимые этиологические факторы в развитии ЖДП у человека (патент на изобретение № 2757199. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза [2]).

При ЖДП любой этиологии возможное отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза [17]. Визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют выявить признаки стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение гистологического исследования биоптата печени.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительное исследование гистологических изменений печени лабораторных крыс при моделировании жировой болезни печени различного генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 48 самцах-альбиносах серых крыс Wistar с массой тела на момент включения в исследование 220–240 г на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всего было сформировано 4 экспериментальных группы:

1. «Контроль» (n=12) — здоровые, интактные крысы, у которых исследовали параметры метаболизма для рас-

чета фоновых, референсных значений («нормальные показатели»).

2. «НАЖБП» (n=12) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 26% — белок, 10% — животный жир, 50% — фруктоза, 8% — целлюлоза, 5% — минеральные вещества (по ГОСТ), 1% — витамины (по ГОСТ).
3. «АЖБП» (n=12) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали стандартные пищевые брикеты для грызунов (по ГОСТ) и вместо питьевой воды — 15% раствор этанола.
4. «СЖБП» (n=12) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 31% — белок, 15% — животный жир, 30% — фруктоза, 13% — целлюлоза, 5% — минеральные вещества (по ГОСТ), 1% — витамины (по ГОСТ) и вместо питьевой воды — 10% раствор этанола (патент на изобретение № 2757199). Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза [2]).

В настоящее время пункционная биопсия печени по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики ЖДП. Гистологическое исследование биоптатов печени дает возможность с высокой точностью провести дифференциальную диагностику между алкогольным, неалкогольным и смешанным стеатозом, оценить стадию фиброза и прогнозировать дальнейшее лечение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени. Необходимость пункционной биопсии печени следует рассматривать в трудных диагностических ситуациях и при наличии множественных факторов риска прогрессирования ЖДП. Гистологическое исследова-

ние проводилось методом световой микроскопии, окраска гематоксилином–эозином,  $\times 40$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе гистологического исследования была выявлена различная степень выраженности морфологических изменений в разных экспериментальных группах. Все экспериментальные группы объединяют признаки жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза, внутريدолькового воспаления и фиброза.

У животных группы НАЖБП на гистологических препаратах печени регистрировалась мононуклеарная инфильтрация, гиперемия синусоидов, нарушение балочной структуры (рис. 1). В экспериментальной группе с НАЖБП наблюдается крупнокапельная жировая дистрофия, которая характеризуется наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. Фиброз при НАЖБП изначально может быть периферальным и перипортальным, прогрессировать в мостовидную форму, соединяющую центральные вены с портальными венами и, в итоге, в цирроз [19]. Зачастую фиброз при НАЖБП может и отсутствовать, но в ряде случаев выражен весьма значительно. Слабый или умеренный фиброз выявляется в 47–100% случаев [10, 13, 18]; тяжелый — в 10–50% [13, 21, 16]. Цирроз при НАЖБП у взрослых пациентов развивается еще реже, чем фиброз (7–17%) [13, 21, 22], а у детей не встречается совсем [23].

Признаки дегенерации печеночной ткани наиболее выражены в группе с АЖБП. Заметны признаки баллонной дистрофии, апоптоза гепатоцитов (рис. 2). Выявлена мелкокапельная жировая дистрофия: в гепатоцитах множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Обнаруживаются также гепатоциты в состоянии баллонной

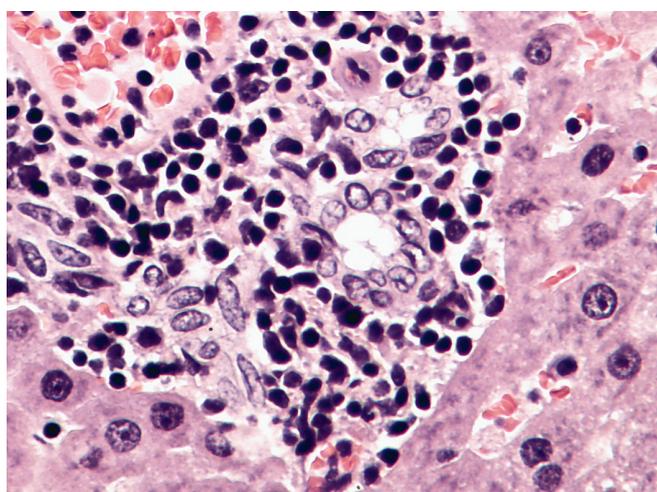


Рис. 1. Неалкогольная жировая болезнь печени (биоптат печени, окраска гематоксилин–эозин,  $\times 40$ ). Мононуклеарная инфильтрация

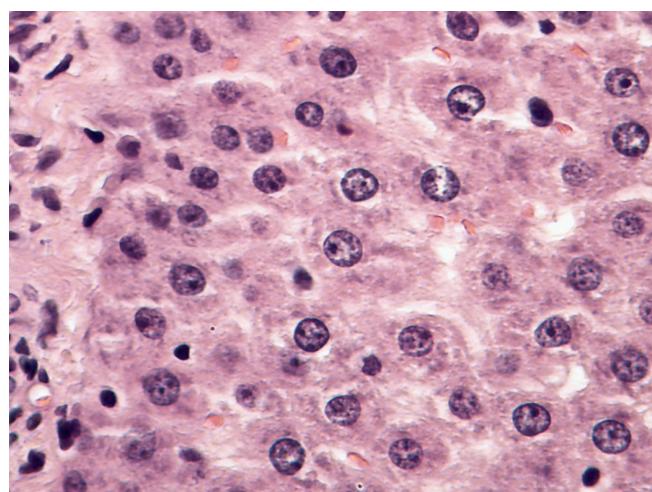


Рис. 2. Алкогольная жировая болезнь печени (биоптат печени, окраска гематоксилин–эозин,  $\times 40$ ). Признаки апоптоза гепатоцитов

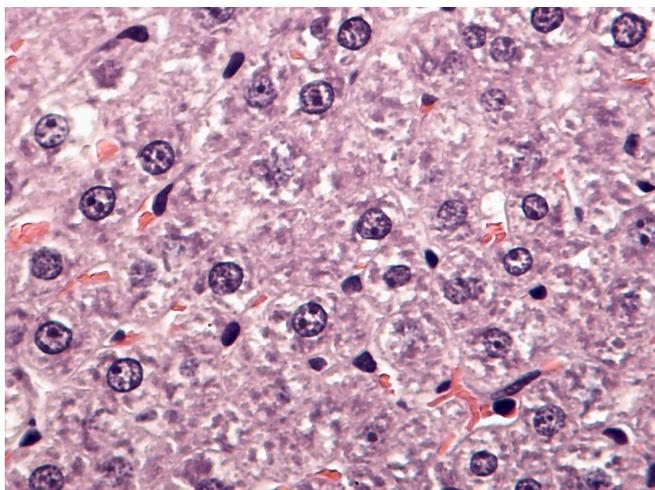


Рис. 3. Жировая дистрофия смешанного генеза (биоптат печени, окраска гематоксилин–эозин,  $\times 40$ ). Нарушение балочной структуры

дистрофии. Фокальные центрлобулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе. Частота обнаружения гиалиновых телец Маллори в значительной степени варьирует: по разным данным, они выявляются в 9-90% случаев [13, 20, 21, 22]. Их обычно немного, они имеют небольшой размер и часто располагаются в 3-й зоне (по классификации Раппапорта) [18].

Менее значимое нарушение балочной структуры наблюдалось в группе со смешанной жировой дистрофией (рис. 3). Стеатоз смешанного типа (мелко-крупнокапельное ожирение) следует расценивать как мелкокапельный, так как оба эти варианта прогностически менее благоприятны по сравнению с крупнокапельным. Воспалительный инфильтрат внутри долек содержит нейтрофилы, лимфоциты и гистиоциты. Диагноз устанавливается в присутствии стеатоза одновременно с наличием разнообразных сочетаний гликогеновых ядер, воспаления, баллонизации клеток и перичеллюлярного фиброза. Воспаление, как правило, бывает диффузным и характеризуется смешанной инфильтрацией лейкоцитами [19].

## ВЫВОДЫ

В ходе настоящего исследования предложены и отработаны модели жировой дистрофии печени различной этиологии: алкогольной, неалкогольной и смешанной. Установлено, что высокоуглеводная и насыщенная этанолом диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в печени.

В эксперименте для ЖДП алкогольного генеза характерны наиболее выраженные морфологические изменения печеночной ткани по сравнению с другими экспериментальными группами: на фоне жировой дистрофии гепатоцитов характерно наличие телец Маллори (алкогольного гиалина), баллонной дегенерации и перисинусоидальный сетевидный фиброз. При НАЖБП регистрируется мелкокапельный стеатоз, ядро располагается в центре клетки, характерна инфильтрация по-

лиморфноядерными лейкоцитами с некрвоспалительными изменениями. Изменения гистологической структуры, характерные для жировой дистрофии смешанной этиологии: полнокровие, диффузная жировая инфильтрация гепатоцитов, их баллонизации, наличие гликогеновых ядер.

Таким образом, показана целесообразность детального морфологического исследования печени совместно с учетом данных анамнеза, лабораторных показателей цитолитического и холестатического синдромов для дифференциальной диагностики жировой дистрофии печени различной этиологии.

Своевременная постановка диагноза согласно гистологическим изменениям печени при различных формах ЖДП и их фармакологическая коррекция открывают новые перспективы в лечении данной патологии. В настоящее время акцент следует делать на устранение этиологических, патогенетических факторов, вызвавших жировую дистрофию и модификацию образа жизни; использовать препараты, доказавшие эффективность при отдельных вариантах ЖДП, и симптоматическую терапию. Это становится возможным лишь при правильно верифицированном диагнозе с учетом гистологической картины заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. Российские биомедицинские исследования. 2021; 6(2): 27–37.
2. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Пат. 2757199. Российская Федерация МПК А61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. Патентообладатель СПбГПМУ. № 2020139933; завл. 03.12.2020, опубли. 12.10.2021, Бюл. №29.
3. Пюрвеев С.С., Беляева И.В., Брус Т.В. и др. Влияние сочетанного действия больших доз глюкокортикоидов и пренатальной патологии беременности на потомство. Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8(1): 301–2.
4. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции. Клиническая патофизиология. 2017; 23(3): 66–72.
5. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. и др. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012; 3(2): 3–19.
6. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С. и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
7. Тюкавин А.И., Васильев А.Г., Петрищев Н.Н. Патология. М.; 2012.
8. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015; 6(2): 71–7.

9. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С. и др. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2012; 2(38): 119–27.
10. Шемеровский К.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров. Российские биомедицинские исследования. 2021; 6(2): 15–9.
11. Åberg F., Puukka P., Salomaa V. et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020; 71(3): 835–48.
12. Alwis N.M.W., Day C.P. Nonalcoholic fatty liver disease. The mist gradually clears. *J. Hepatol.* 2008; 48: 104–12.
13. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 68(2): 251–67.
14. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y. et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology*. 2019; 69(1): 64–75.
15. Cotrim H.P., Parise E.R., Oliveira C.P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann. Hepatol.* 2011; 10(1): 33–7.
16. Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M. et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur. Heart J.* 2018; 39(5): 397–406.
17. Lomonaco R. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012; 55: 1389–97.
18. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5. ID 16.
19. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016; 17(2): 317–24.
20. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(2): 198–210.
21. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 829–46.
22. Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S. et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. *Nat. Commun.* 2018; 9(1).
23. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J. Hepatol.* 2019; 70(3): 531–44.
24. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J. et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 17(8): 1625–33.e1.
- niye i razvitiye sklonnosti k chrezmernomu upotrebleniyu vysokouglevodnoy pishchi u kryss. [Effects of early postnatal stress on the psychoemotional state and the development of a tendency to excessive consumption of high-carbohydrate food in rats]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 6(2): 27–37. (in Russian)
2. Brus T.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Sposob modelirovaniya zhirovoy bolezni pecheni smeshannogo geneza u kryss. [Method for modeling fatty liver disease of mixed genesis in rats]. Pat. 2757199. Rossiyskaya Federatsiya MPK A61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. Patentobladatel' SPbGPMU. № 2020139933; zav. 03.12.2020, opubl. 12.10.2021, Byul. № 29. (in Russian)
3. Pyurveyev S.S., Belyayeva I.V., Brus T.V. i dr. Vliyaniye sochetannogo deystviya bol'shikh doz glyukokortikoidov i prenatal'noy patologii beremennosti na potomstvo. [Influence of the combined action of high doses of glucocorticoids and prenatal pathology of pregnancy on the offspring]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2020; 8(1): 301–2. (in Russian)
4. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Dinamika pokazateley krasnoy krovi u kryss s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni i vozmozhnosti yeye korrektsii. [Dynamics of indicators of red blood in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction]. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017; 23(3): 66–72. (in Russian)
5. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V. i dr. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshennyye voprosy. [Antithrombotic therapy in oncology: current state of the problem and unresolved issues]. *Pediatr.* 2012; 3(2): 3–19. (in Russian)
6. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S. i dr. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [P-388 leukemia in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158(10): 500–2. (in Russian)
7. Tyukavin A.I., Vasil'yev A.G., Petrishchev N.N. *Patologiya*. [Pathology]. Moskva; 2012. (in Russian)
8. Khaytsev N.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Vliyaniye vozrasta i pola na kharakter otvetnykh reaktsiy belykh kryss pri deystvii khronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [Influence of age and sex on the nature of responses in white rats under the influence of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 71–7. (in Russian)
9. Tsygan N.V., Oдинак М.М., Пелешок А.С. i dr. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty. [Neuroprotection in reconstructive operations on the aortic arch]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2(38): 119–27. (in Russian)
10. Shemerovskiy K.A., Brus T.V., Pyurveyev S.S. Sindrom bradienterii oslablyayet immunnuyu sistemu i ponizhayet uroven' kachestva zhizni studentov-pediatrov. [Bradyenteria syndrome weakens the immune system and lowers the quality of life of pediatric students]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 6(2): 15–9. (in Russian)
11. Åberg F., Puukka P., Salomaa V. et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020; 71(3): 835–48.

## REFERENCES

1. Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V., Nekrasov M.S. i dr. Vozdeystviye rannego postnatal'nogo stressa na psikhoemotsional'noye sostoya-

12. Alwis N.M.W., Day C.P. Nonalcoholic fatty liver disease. The mist gradually clears. *J. Hepatol.* 2008; 48: 104–12.
13. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 68(2): 251–67.
14. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y. et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology.* 2019; 69(1): 64–75.
15. Cotrim H.P., Parise E.R., Oliveira C.P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann. Hepatol.* 2011; 10(1): 33–7.
16. Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M. et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur. Heart J.* 2018; 39(5): 397–406.
17. Lomonaco R. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012; 55: 1389–97.
18. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5. ID 16.
19. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016; 17(2): 317–24.
20. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(2): 198–210.
21. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 829–46.
22. Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S. et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. *Nat. Commun.* 2018; 9(1).
23. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J. Hepatol.* 2019; 70(3): 531–44.
24. Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J. et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 17(8): 1625–33.e1.