

УДК 616.36-003.826-036.12+616.894-053.8+616.892.32+616.379-008.64

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ПАТОГЕНЕЗ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

© *Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов, Алексей Михайлович Филин,
Андрей Глебович Васильев, Татьяна Викторовна Брус*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов — студент 6-го курса.
E-mail: mirzonuriddin@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6186-4353> SPIN: 7862-6436

Для цитирования: Алимов М.М., Филин А.М., Васильев А.Г., Брус Т.В. Болезнь Альцгеймера и неалкогольная
жировая болезнь печени: патогенез коморбидной патологии. *Forcipe*. 2025;8(1):19–30.

Поступила: 22.01.2025

Одобрена: 24.02.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — патологическое состояние печени, сопровождающееся излишним накоплением жировой ткани. Данная патология является самой распространенной причиной хронических заболеваний печени. Такой рост заболевания обусловлен пандемией ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Интерес к изучению болезни вызван большим количеством неблагоприятных исходов в виде фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака, а также увеличивающейся нагрузкой на мировую систему здравоохранения. Особое внимание необходимо уделить глобальным исследованиям, свидетельствующим о том, что данное патологическое состояние печени влияет на здоровье мозга, в том числе способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА). Это наиболее распространенная форма деменции, относящаяся к мультифакториальным дегенеративным заболеваниям головного мозга. Особое внимание привлекает растущая численность пациентов с БА, количество которых к 2050 году, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), достигнет 160 млн человек. Однако взаимосвязь БА и НАЖБП до конца не исследована. В этом обзоре мы приводим обоснования механизмов развития БА при НАЖБП, способствующих образованию амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков как морфологических признаков нейродегенерации, а также потенциальные профилактические меры для предотвращения развития деменции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Альцгеймера, деменция, системное воспаление, инсулинорезистентность

ALZHEIMER'S DISEASE AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PATHOGENESIS OF COMORBID PATHOLOGY

© *Mirzonuriddin M. Alimov, Alexey M. Filin, Andrey G. Vasiliev, Tatiana V. Brus*

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Mirzonuriddin M. Alimov — 6th year student. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6186-4353> SPIN: 7862-6436

For citation: Alimov MM, Filin AM, Vasiliev AG, Brus TV. Alzheimer's disease and nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis of comorbid pathology. *Forcipe*. 2025;8(1):19–30.

Received: 22.01.2025

Revised: 24.02.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a pathological condition of the liver accompanied by excessive accumulation of adipose tissue. This pathology is the most common cause of chronic liver disease. This increase in the disease is due to the pandemic of obesity and type 2 diabetes mellitus in the world. The interest in the disease is due to the high number of adverse outcomes in the form of liver fibrosis and cirrhosis, hepatocellular cancer, and the increasing burden on the health care system in the country. Special attention must be paid to global research indicating that this pathologic liver condition affects brain health, including contributing to the development of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease (AD). This is the most common form of dementia, referring to multifactorial degenerative brain diseases. The growing number of patients with AD, the number of which will reach 160 million by 2050 according to the World Health Organization (WHO), is of increased interest. However, the relationship between AD and NAFLD has not been fully investigated. In this review, we provide a rationale for the mechanisms of AD in NAFLD, contributing to the formation of amyloid plaques and neurofibrillary bundles as morphologic signs of neurodegeneration, and potential preventive measures to avoid the development of dementia.

KEYWORDS: nonalcoholic fatty liver disease, Alzheimer's disease, dementia, systemic inflammation, insulin resistance

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — прогрессирующее хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением липидов в более 5% гепатоцитов при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя [1]. Степень тяжести патологии варьирует от жировой дистрофии печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. Развитию НАЖБП способствуют различные факторы: образ жизни, пищевые привычки, генетические особенности организма, сопровождающиеся чрезмерным поглощением жирных кислот печенью или несбалансированным синтезом липидов. Формированию данной патологии способствуют также системные поражения организма: сахарный диабет 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др. [2, 3].

Глобальная распространенность НАЖБП составляла 25% в 2016 году, однако, согласно исследованию, проведенному в 2023 году, заболеванием страдает примерно 30% населения земного шара, и это значение продолжает увеличиваться [4, 5].

В свою очередь, указанная дисфункция печени влияет на развитие множества патологических состояний в организме человека, в том

числе и на здоровье мозга, а именно, на когнитивную дисфункцию, связанную с болезнью Альцгеймера (БА). БА — нейродегенеративное заболевание с прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции. Ключевыми патоморфологическими проявлениями при БА являются амилоидные бляшки и гиперфосфорилированные тау-белки, образующиеся в головном мозге [6]. Параллельно растущее количество пациентов с болезнью Альцгеймера предполагает, что НАЖБП может быть связана с когнитивными нарушениями, и более глубокое изучение оси печень–мозг позволит получить большее представление о влиянии системных метаболических факторов на здоровье мозга. Основными патофизиологическими механизмами, способствующими развитию метаболического поражения печени, являются инсулинорезистентность, гиперлипидемия, эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, системное воспаление и др. Однако эти процессы могут способствовать не только поражению печени, но и возникновению патоморфологических изменений в головном мозге, характерных для БА [7].

Данный литературный обзор направлен на описание патофизиологических механизмов развития БА у пациентов с НАЖБП и возможных путей профилактики поражения мозга при метаболическом заболевании печени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать общие патогенетические механизмы развития коморбидной патологии — БА и НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения систематического обзора современных данных был осуществлен поиск литературы за последние 20 лет в электронных базах данных PubMed, Scopus, Scholar.google, Embase, eLIBRARY и CyberLeninka. В ходе поиска использованы ключевые слова «болезнь Альцгеймера», «неалкогольная жировая болезнь печени», «инсулинорезистентность», «системное воспаление», «ось кишечник-печень-мозг».

ЭТИОЛОГИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Неалкогольная жировая болезнь печени — полиэтиологичное заболевание, развивающееся вследствие действия на печень различных факторов — диеты с высоким содержанием жиров, дисфункции в оси кишечник–печень, липотоксичности, недостатка сна и малоподвижного образа жизни. Последние исследования сообщают о том, что НАЖБП — печеночное проявление метаболического синдрома, так как развитию данной патологии способствуют некоторые ее компоненты — артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение метаболизма глюкозы с инсулинорезистентностью [3, 6]. Необходимо подчеркнуть, что у детей выявлены пренатальные факторы, предрасполагающие к заболеванию, а именно: повышенный индекс массы тела, метаболический синдром и гестационный сахарный диабет матери, низкая масса тела ребенка при рождении [8].

Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается нарушением энергетического обмена, гликолиза, глюконеогенеза и липогенеза, что, в конечном итоге, приводит к системным метаболическим нарушениям — повышенной концентрации свободных жирных кислот, метаболитов цикла мочевого кислоты, инсулинорезистентности. Данные патологические состояния, в свою очередь, влияют на работу мозга, способствуя развитию патологических изменений в структурах нервной ткани — нейродегенерации, нейровоспалению, оксидативному стрессу, накоплению

гиперфосфорилированного тау-белка и амилоидных бляшек, дисфункции синаптической передачи и, как следствие, БА [6, 7].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В патогенезе БА при НАЖБП играет роль множество факторов, приводящих к накоплению патоморфологических признаков нейродегенеративного поражения головного мозга. Основными из них являются инсулинорезистентность, повышенный уровень жирных кислот в организме, системное воспаление, нарушения в оси кишечник–печень–мозг, митохондриальная дисфункция и некоторые другие.

Инсулинорезистентность

Инсулин — пептидный гормон, вырабатываемый из предшественника проинсулина островковыми бета-клетками поджелудочной железы. Он участвует в энергетическом обмене, регулируя поглощение глюкозы в печени, жировых отложениях, мышцах и мозге путем связывания с инсулиновыми рецепторами (IR). Установлено, что IR обнаружены в различных областях мозга — гиппокампе, гипоталамусе, обонятельной луковице, полосатом теле и мозжечке. Большое количество этих рецепторов предполагает значимую роль инсулина в головном мозге [9]. Данный гормон может попадать в мозг как из периферических тканей, так и синтезироваться клетками центральной нервной системы (ЦНС). Проникая в головной мозг, инсулин активирует IR, который, в свою очередь, фосфорилирует белок-субстрат рецептора инсулина (IRS). Активированные белки IRS воздействуют на фосфоинозитол-3 киназу (PI3K). PI3K, в свою очередь, инициирует действие АКТ (протеин-киназы B). Мишенями АКТ являются гликогенсинтазокиназа 3 (GSK3 β).

Посредством активации данных механизмов инсулин реализует нейротрофический, нейромодуляторный и нейропротективный эффекты — способствует росту нейронов, регулирует синаптическую пластичность, защищает от нейровоспаления и снижает амилоидогенез [10]. Инсулинорезистентность, определяемая у большинства пациентов с НАЖБП и являющаяся одной из основополагающих патофизиологических механизмов развития данной патологии, возникает из-за неэффективного связывания инсулина с IR, сниженной

экскреции IR или нарушения передачи сигналов инсулина. В случае резистентности к инсулину GSK3 β остается дефосфорилированной и конститутивно активной, что приводит к гиперфосфорилированию тау-белка, т.е. образованию одного из патоморфологических признаков БА [11].

Повышенный уровень жирных кислот

Ожирение, вызванное повышенным употреблением высококалорийной пищи, приводит к накоплению липидов в печени, что, в свою очередь, вызывает различные поражения — НАЖБП и НАСГ [12]. На данный момент известно, что двумя липидами, способствующими нейровоспалению, являются церамид и пальмитат — основные липидные компоненты головного мозга, играющие важную роль в метаболизме нейронов [13].

Точный механизм транспортировки церамидов в головной мозг еще неизвестен, однако установлено, что при высокожировой диете в мозге наблюдается повышение их количества (это подтверждается увеличением экспрессии церамидсинтазы), что сопровождается повышенным уровнем перекисного окисления липидов, накоплением белка и снижением уровня холинацетилтрансферазы, отвечающей за нейротрансмиссию. Все эти процессы в конечном итоге приводят к нейродегенерации [14].

Пальмитат является наиболее распространенной насыщенной жирной кислотой в организме человека. Его повышенные уровни обнаружены в спинномозговой жидкости у людей с ожирением, что подтверждает его проникновение из жировой ткани в ЦНС. В экспериментальной работе инъекция пальмитиновой кислоты в гиппокамп мыши приводила к стимуляции астроцитов и микроглиальной ткани, секреции фактора некроза опухоли альфа (TNF α), вследствие чего создавалось воспалительное микроокружение в мозге. Пальмитат подавляет также передачу сигналов инсулина в гиппокампе мыши с развитием инсулинорезистентности [15].

Кроме липидов, приводящих к нейродегенерации и нейровоспалению, опасным является повышение концентрации липидных транспортеров, одним из которых является липокалин-2. В практической работе было установлено, что при его повышении в печени увеличивается концентрация и в головном мозге. Установлено также, что данный транспортер, поступая в системный кровоток, разрушает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [16, 17]. В головном мозге ли-

покалин-2 связывается с рецептором 24p3R, что приводит к повышению концентрации белка box 1 группы высокой мобильности (HMGB1). HMGB1, в свою очередь, активирует toll-подобные рецепторы 4 (TLR4) и рецепторы конечных продуктов расширенного гликирования (RAGE). Синергизм HMGB1-TLR4 и HMGB1-RAGE приводит к иницированию различных сигнальных путей, участвующих в нейровоспалении, — сигнального пути ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) и увеличению количества воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-18 в головном мозге [18].

Системное воспаление

Неалкогольная жировая болезнь печени — системное хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся повышенным синтезом провоспалительных медиаторов. Это подтверждается Фрамингенским исследованием сердца, проведенным в 2019 году, в ходе которого у пациентов с метаболической болезнью печени после коррекции факторов риска сердечно-сосудистой патологии наблюдались избыточные концентрации воспалительных маркеров — гиперчувствительного С-реактивного белка, IL-6, а также некоторых других [19]. Стоит отметить, что помимо высвобождения медиаторов воспаления вследствие повышенного уровня жирных кислот, инсулинорезистентности, при НАЖБП активируются клетки Купфера. Они становятся провоспалительными и секретируют цитокины — интерлейкины IL-1 β , -6 и TNF α . Также при НАЖБП гепатоциты секретируют гепатокины — белки, влияющие на метаболические процессы и способствующие эндотелиальной и сосудистой дисфункции посредством TLR-4 и TNF α [20].

TNF α активирует два основных воспалительных пути — JNK-AP-1 (N-концевая киназа-активатор белка-1 Jun) и транскрипционного ядерного фактора — NF- κ B с развитием хронического воспаления. Этот цитокин способствует также продукции активных форм кислорода и повышению проницаемости сосудов [21].

IL-6 в норме выполняет антиапоптотическую функцию и участвует в регенерации печени, но при НАЖБП происходит его гиперсекреция, что способствует восприимчивости печени к повреждениям и апоптозу. Необходимо подчеркнуть, что этот тип интерлейкинов, согласно недавним исследованиям, является медиатором фиброгенеза при гепатоцеллюлярной карциноме [22].

Поскольку НАЖБП сопровождается хроническим воспалительным процессом, то прогрессирование заболевания приводит к выделению все большего количества провоспалительных цитокинов, избыток которых трансигрирует в головной мозг через ГЭБ. Проникшие в мозг клетки и цитокины активируют микроглию. Активированная микроглиальная ткань, в свою очередь, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов — IFN I, IL-1 β , IL-6, TNF α , — что является порочным кругом, то есть чем дольше длится НАЖБП, тем быстрее развивается БА. На нейронах находятся рецепторы зависимости под названием APP (amyloid precursor protein) — предшественник бета-амилоида. Провоспалительные медиаторы способствуют разрезанию APP на три части, одной из которых является бета-амилоид. Чрезмерное его накопление приводит к образованию амилоидных бляшек — одному из патоморфологических признаков БА [7, 23].

Ось кишечник–печень–мозг

Ось кишечник–печень–мозг — многогранная система взаимодействия, благодаря которой осуществляется регуляция гомеостаза между ЦНС, печенью и кишечником. Точные молекулярные механизмы, приводящие к БА при дисфункции этой оси, не до конца исследованы, однако известно, что НАЖБП сопровождается дисбалансом микробиоты кишечника, так как на состав микрофлоры могут влиять диета с высоким содержанием жиров, инсулинорезистентность и некоторые другие факторы [11, 24].

При дисбактериозе кишечника количество бактерий *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Bifidobacterium* уменьшается, что приводит к повреждению белков TJs (белки плотных соединений эпителиальных клеток кишечника) и повышению проницаемости кишечного барьера. Эти патологические процессы провоцируют избыточную продукцию токсичных соединений (аммиака, этанола, фенола), липополисахаридов и других эндотоксинов, которые стимулируют развитие системного и локального воспалительного ответа. Метаболическое поражение печени сопровождается недостатком ферментов для нейтрализации токсинов, вследствие чего они поступают из системного кровотока в головной мозг, вызывая дегенеративные поражения [7, 24].

Не менее важную роль играет прямое взаимодействие кишечника с мозгом — ось кишечник–мозг, которая связана тремя пу-

тями — иммунологическим, неврологическим и эндокринным. Около 80% иммунных клеток расположены в лимфоидных тканях толстой кишки, поэтому изменения в микробиоте приводят к высвобождению в кровоток цитокинов, способствующих нарушению ГЭБ и оказывающих непосредственное влияние на микроглию ЦНС [25]. Метаболиты (производные индола, серотонин, γ -аминомасляная кислота, вторичные желчные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты), выделяемые при дисбактериозе, могут контролировать выработку нейропептидов через эндотелиальные и энтероэндокринные клетки или напрямую высвобождать нейротрансмиттеры и нейромодуляторы, влияющие на функцию мозга. Кроме того, существует прямая связь между кишечником и ЦНС посредством симпатического и метасимпатического отдела вегетативной нервной системы и блуждающего нерва, которые воспринимают информацию из пищеварительного тракта и могут напрямую воздействовать на деятельность головного мозга [26].

Митохондриальная дисфункция

Митохондрии являются главной энергообразующей органеллой клетки, так как именно в них образуется аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) посредством цикла лимонной кислоты и β -окисления жирных кислот. Эти органеллы также являются важным источником активных форм кислорода (АФК). АТФ образуется последовательно путем переноса электронов с помощью электрон-транспортной сети (ЭТС). Однако небольшая часть электронов просачивается из ЭТС и вступает в реакцию с кислородом с образованием супероксидных радикалов, которые в дальнейшем превращаются в перекись водорода. Данная АФК, в свою очередь, может вступать в реакцию Фентона с образованием гидроксильных радикалов — опасных, высокореактивных молекул, разрушающих мембраны, белки, ферменты и ДНК с последующей гибелью клетки. Но в митохондриях хорошо развит механизм антиоксидантной защиты благодаря супероксиддисмутазе, превращающей супероксидные радикалы в перекись водорода, которая посредством воздействия глутатионпероксидазы трансформируется в воду [27]. Показано, что при НАЖБП увеличивается проницаемость митохондриальной мембраны, снижаются мембранный потенциал органеллы, синтез АТФ, а также эффективность окислительного фосфорилирования и окисления жирных

кислот [28]. Таким образом, митохондриальная дисфункция приводит к избыточному образованию АФК и повреждению клеток, то есть возникновению окислительного стресса. АФК, воздействуя на митохондрии, приводят к образованию TNF α , который способствует набуханию митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Необходимо также подчеркнуть, что АФК запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продукцию других провоспалительных цитокинов — IL-6, -8. Данный процесс приводит к некрозу гепатоцитов и создает воспалительное окружение в печеночных дольках. Кроме того, цитокины способствуют активации клеток Ито в печени, что сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием фиброза [29].

Дисфункция митохондрий и окислительный стресс за счет повышенной генерации АФК, вызванной НАЖБП, являются одними из ключевых механизмов развития БА. Помимо поврежденной печени, еще одним источником, генерирующим большое количество АФК, является поврежденная микроглия, которая за счет фермента NADPH-оксидазы синтезирует супероксид-радикал — один из сильнейших окислителей. У пациентов с БА обнаруживается также снижение активности комплекса IV дыхательной цепи митохондрий, что приводит к повышенному образованию АФК и нарушению энергетического метаболизма. Интересно, что такие же изменения наблюдаются в фибробластах и тромбоцитах пациентов с БА [30, 31].

Известно, что бета-амилоид — один из ключевых патоморфологических признаков БА — может накапливаться в митохондриях и других органеллах клетки. Данный белок нарушает работу митохондрий: проникая в их матрикс, он блокирует цепочку переноса электронов в ЭТС, тем самым увеличивая продукцию АФК и приводя к еще большей дисфункции этих органелл, запуская порочный круг. Дальнейшее нарушение внутриклеточного гомеостаза обуславливает гиперфосфорилирование тау-белка, нарушение синаптической передачи и гибель нейронов [32].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Таким образом, мы показали возможные пути патогенеза развития БА при НАЖБП, то есть данная патология печени влияет на когнитивные функции, поэтому после ее диагнос-

тического подтверждения необходимо рассмотреть возможность проведения пациентам «когнитивного скрининга».

Индекс когнитивных изменений (cognitive change index, CCI) — это метод, используемый для оценки восприятия когнитивного снижения памяти и исполнительных функций [33].

Опросник из восьми пунктов для дифференциации старения и деменции (AD8) — исследование, позволяющее вследствие снижения когнитивных функций оценить изменения в памяти, навыках решения проблем, ориентации и повседневном функционировании [34].

Монреальский когнитивный тест (MoCA) — нейropsychологический тест для выявления ранних когнитивных нарушений, который оценивает исполнительные функции, зрительно-пространственные способности, кратковременную память, речь, внимание, концентрацию, рабочую память, а также временную и пространственную ориентацию [35].

Для оценки легких когнитивных нарушений было также разработано приложение для смартфонов на основе теста Струпа — EncenhalApp Strop Test (EncApp_ST), которое оценивает психомоторную скорость и когнитивную гибкость, измеряя время, необходимое для правильной идентификации символов и печатных слов разных цветов. Тест состоит из двух компонентов: состояние «OFF» (выключено) и «ON» (включено). В более легком состоянии «OFF» пациент должен как можно быстрее выбрать цвет, которым написан символ, в нижней части экрана. Состояние «ON» — более сложное, так как слово «СИНИЙ» может отображаться красным цветом, и пациент должен выбрать в нижней части экрана цвет, которым написано слово, а не саму характеристику слова [36].

Тест Рея на слухоречевую память (Rey auditory verbal learning test, RAVLT) — это классический нейropsychологический тест, позволяющий оценивать различные аспекты слухоречевой памяти (кривую запоминания, удержание в памяти после интерференции, отсроченную память и др.) [37].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Церамид и пальмитат, полученные с пищей, оказывают нейровоспалительные эффекты, однако есть и нейропротекторные липиды с

противовоспалительным действием на мозг. Так, несколько исследований продемонстрировали, что повышение концентрации эпоксиэйкозатриеновых кислот путем ингибирования их распада растворимой эпоксидгидролазой эффективно в смягчении нейровоспаления. Повышение концентрации этих кислот приводит к их проникновению через ГЭБ, а в дальнейшем — к уменьшению микроглиального и астроцитарного глиоза, что свидетельствует о снижении нейровоспаления и накопления амилоидных бляшек. Доказано также, что ω -3 жирные кислоты (в частности, докозагексаеновая кислота) снижают выработку провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF и уменьшают резистентность гиппокампа к инсулину [14, 38–40].

Важной составляющей профилактики БА при НАЖБП является диетотерапия. Согласно данным B.L. Tan, M.E. Norhaizan, диета с высоким содержанием жирных кислот усиливает накопление бета-амилоида и окислительный стресс, а благотворное влияние средиземноморской диеты обусловлено ее воздействием на микробиоту кишечника и противовоспалительными свойствами. Стоит также отметить, что несбалансированное питание способствует дисбиозу кишечника и, соответственно, дисфункции оси кишечник–печень–мозг. Немаловажную роль играет и добавление пробиотиков в рацион — *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* и *Enterococcus* [26, 39, 41]. Так, L. Bonfili и соавт. продемонстрировали, что длительное применение добавок пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, снижает гидролиз белков нейронов и агрегацию бета-амилоида, ослабляет снижение когнитивных способностей и повреждение мозга у мышей [42–44].

Значимую роль при лечении коморбидной патологии должны играть антиоксиданты, так как в ходе ряда исследований была выявлена сниженная экспрессия витаминов в сыворотке крови пациентов с НАЖБП. Добавление их в рацион является жизненно необходимым, поскольку они уменьшают не только окислительный стресс, но и накопление жира. Самыми важными антиоксидантами при данной патологии являются витамины C, E, A, D, B₃, B₉, B₁₂ и коэнзим Q [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольную жировую болезнь печени ранее ассоциировали только с поражением печени вследствие различных причин, не связан-

ных с алкоголем. Однако в последнее время появились новые данные, свидетельствующие о том, что эта патология печени является печеночным проявлением метаболического синдрома, развивающимся вследствие ожирения, инсулинорезистентности, дисфункции в оси кишечник–печень и др. Также благодаря прогрессу молекулярных методов исследования стало известно, что НАЖБП, в свою очередь, приводит ко многим осложнениям, в том числе влияет на здоровье мозга, приводя к нейровоспалению, нейродегенерации, накоплению бета-амилоидных бляшек и гиперфосфорилированных нейрофибриллярных клубков. Эти процессы в конечном итоге обуславливают развитие и прогрессирование БА. Тем не менее еще не до конца изучены некоторые патологические звенья БА при НАЖБП. Позднее выявление такого грозного нейродегенеративного осложнения будет приводить к необратимым изменениям в головном мозге. В связи с увеличением количества пациентов с коморбидной патологией НАЖБП и БА, требуется проведение дальнейших исследований с углубленным изучением различных патогенетических механизмов, поиск новых маркеров и значимых высокоинформативных неинвазивных методов ранней диагностики, а также определение различных фармакологических мишеней для заблаговременного выявления и лечения не только НАЖБП, но и БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Брус Т.В. и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. Российские биомедицинские исследования. 2021;6(3):21–26.
- Gerber Y., VanWagner L.B., Yaffe K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function in middle-aged adults: the CARDIA study. BMC Gastroenterol. 2021;21:96. DOI: 10.1186/s12876-021-01681-0.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6–137.
- Cheon S.Y., Song J. Novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and dementia: insulin resistance, hyperammonemia, gut dysbiosis, vascular impairment, and inflammation. Cell Biosci. 2022;12(1):99. DOI: 10.1186/s13578-022-00836-0.
- Brecelj J., Orel R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. Medicina (Kaunas). 2021;57(7):719. DOI: 10.3390/medicina57070719.
- Патофизиология. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. Под редакцией А.Г. Васильева, Т.Д. Власова, М.М. Галагудзы. СПб.: СПбГПМУ; 2023.
- Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование). Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022;66(1):44–51. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51.
- Giuffrè M., Merli N., Pugliatti M., Moretti R. The Metabolic Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Cognitive Dysfunction: A Comprehensive Clinical and Pathophysiological Review. Int J Mol Sci. 2024;25(6):3337. DOI: 10.3390/ijms25063337.
- Брус Т.В. Биомоделирование и фармакотерапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа “Медицина молодая”»: III научно-образовательный форум, Москва, 7 декабря 2023 года. М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова; 2023:1382–1389.
- Asimakidou E., Saipuljumri E.N., Lo C.H., Zeng J. Role of metabolic dysfunction and inflammation along the liver-brain axis in animal models with obesity-induced neurodegeneration. Neural Regen Res. 2025;20(4):1069–1076. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01770.
- Liu X., Jin Y., Cheng X., Song Q., Wang Y., He L., Chen T. The relevance between abnormally elevated serum ceramide and cognitive impairment in Alzheimer’s disease model mice and its mechanism. Psychopharmacology (Berl). 2024;241(3):525–542. DOI: 10.1007/s00213-024-06530-y.
- Melo H.M., Seixas da Silva GDS., Sant’Ana M.R., Teixeira CVL., Clarke J.R., Miya Coreixas V.S., de Melo B.C., Fortuna JTS., Forny-Germano L., Ledo J.H., Oliveira M.S., Figueiredo C.P., Pardossi-Piquard R., Checler F., Delgado-García J.M., Gruart A., Velloso L.A., Balthazar MLF., Cintra D.E., Ferreira S.T., De Felice F.G. Palmitate Is Increased in the Cerebrospinal Fluid of Humans with Obesity and Induces Memory Impairment in Mice via Pro-inflammatory TNF- α . Cell Rep. 2020;30(7):2180–2194.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.072.
- Tan Q., Zhang C., Rao X., Wan W., Lin W., Huang S., Ying J., Lin Y., Hua F. The interaction of lipocalin-2 and astrocytes in neuroinflammation: mechanisms and therapeutic application. Front Immunol. 2024;15:1358719. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1358719.
- Afridi R., Kim J.H., Bhusal A., Lee W.H., Suk K. Lipocalin-2 as a mediator of neuroimmune communication. J Leukoc Biol. 2024;116(2):357–368. DOI: 10.1093/jleuko/qiad157.
- Zhao R.Y., Wei P.J., Sun X., Zhang D.H., He Q.Y., Liu J., Chang J.L., Yang Y., Guo Z.N. Role of lipocalin 2 in stroke. Neurobiol Dis. 2023;179:106044. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106044.

19. Fricker Z.P., Pedley A., Massaro J.M., Vasan R.S., Hoffmann U., Benjamin E.J., Long M.T. Liver Fat Is Associated With Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Analysis of Data From the Framingham Heart Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:1157–1164.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.037.
20. Hong T., Chen Y., Li X., Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6889533. DOI: 10.1155/2021/6889533.
21. Potoupni V., Georgiadou M., Chatzigriva E. et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(11):3002–3014. DOI: 10.1111/jgh.15631.
22. Dwi Astarini F., Ratnasari N., Wasityastuti W. Update on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Single Nucleotide Polymorphisms and Their Involvement in Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis: A Narrative Review. *Iran Biomed J.* 2022;26(4):252–68. DOI: 10.52547/ibj.3647.
23. Thakur S., Dhapola R., Sarma P., Medhi B., Reddy D.H. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation.* 2023;46(1):1–17. DOI: 10.1007/s10753-022-01721-1.
24. Yan M., Man S., Sun B., Ma L., Guo L., Huang L., Gao W. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):443. DOI: 10.1038/s41392-023-01673-4.
25. Al Bander Z., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. DOI: 10.3390/ijerph17207618.
26. He Y., Wang K., Su N., Yuan C., Zhang N., Hu X., Fu Y., Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in health and neurological disease: Interactions between gut microbiota and the nervous system. *J Cell Mol Med.* 2024;28(18):e70099. DOI: 10.1111/jcmm.70099.
27. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165838.
28. Zhao Y., Zhou Y., Wang D., Huang Z., Xiao X., Zheng Q., Li S., Long D., Feng L. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17514. DOI: 10.3390/ijms242417514.
29. Звягинцева Т.Д., Глущенко С.В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018;150(2):37–43.
30. Li Y., Xia X., Wang Y., Zheng J.C. Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):248. DOI: 10.1186/s12974-022-02613-9.
31. Song T., Song X., Zhu C., Patrick R., Skurla M., Santangelo I., Green M., Harper D., Ren B., Forester B.P., Öngür D., Du F. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101503. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101503.
32. Sehar U., Rawat P., Reddy A.P., Kopel J., Reddy P.H. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12924. DOI: 10.3390/ijms232112924.
33. Parikh N.S., Wahbeh F., Tapia C., Ianelli M., Liao V., Jaywant A., Kamel H., Kumar S., Iadecola C. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):e000543. DOI: 10.1136/bmjno-2023-000543.
34. Morris G.M., Holden T.R., Weng H., Xiong C., Coble D.W., Cairns N.J., Morris J.C. Comparative Performance and Neuropathologic Validation of the AD8 Dementia Screening Instrument. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020;34(2):112–117. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000362.
35. Bernardes C., Lima M., Duro D., Silva-Spínola A., Durães J., Tábuas-Pereira M., Baldeiras I., Freitas S., Santana I. Montreal Cognitive Assessment in Mild Cognitive Impairment: Relationship with Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Conversion to Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(3):1173–1182. DOI: 10.3233/JAD-230916.
36. Cunha-Silva M., Neto FLP., de Araújo P.S., Pazinato L.V., Greca R.D., Secundo TML., Imbrizi M.R., Monici L.T., Sevá-Pereira T., Mazo D.F. EncephalApp Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100543. DOI: 10.1016/j.aohp.2021.100543.
37. Alviarez-Schulze V., Cattaneo G., Pachón-García C., Solana-Sánchez J., Tormos J.M., Pascual-Leone A., Bartrés-Faz D. Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:809019. DOI: 10.3389/fnagi.2022.809019.
38. Wu Y., Dong J.H., Dai Y.F., Zhu M.Z., Wang M.Y., Zhang Y., Pan Y.D., Yuan X.R., Guo Z.X., Wang C.X., Li Y.Q., Zhu X.H. Hepatic soluble epoxide hydrolase activity regulates cerebral A β metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease in mice. *Neuron.* 2023;111:2847–2862. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.06.002.
39. Xu J., Ni B., Ma C., Rong S., Gao H., Zhang L., Xiang X., Huang Q., Deng Q., Huang F. Docosahexaenoic acid enhances hippocampal insulin sensitivity to promote

- cognitive function of aged rats on a high-fat diet. *J Adv Res.* 2023;45:31–42. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.015.
40. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated macrophages and cytokines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
 41. Брус Т.В., Калинина А.А., Баннова А.В. и др. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на репродуктивную функцию в эксперименте. *Педиатр.* 2024;15(1):37–44. DOI: 10.17816/PED15137-44.
 42. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования.* 2020;5(1):18–25.
 43. Shi H., Wang Q., Zheng M., Hao S., Lum J.S., Chen X., Huang X.F., Yu Y., Zheng K. Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):77. DOI: 10.1186/s12974-020-01760-1.
 44. Bonfili L., Cecarini V., Berardi S., Scarpona S., Suchodolski J.S., Nasuti C., Fiorini D., Boarelli M.C., Rossi G., Eleuteri A.M. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.* 2017;7(1):2426. DOI: 10.1038/s41598-017-02587-2.
 45. Abe RAM., Masroor A., Khorochkov A., Prieto J., Singh K.B., Nnadozie M.C., Abdal M., Shrestha N., Mohammed L. The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855. DOI: 10.7759/cureus.16855.
 2. Brus T.V. i dr. Morphological changes in the liver in fatty degeneration of various etiologies. *Russian Biomedical Research.* 2021;6(3):21–26. (In Russian).
 3. Gerber Y., VanWagner L.B., Yaffe K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function in middle-aged adults: the CARDIA study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:96. DOI: 10.1186/s12876-021-01681-0.
 4. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
 5. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
 6. Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzjakova N.A. i dr. Clinical guidelines “Cognitive disorders in elderly and senile patients”. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(10-3):6–137. (In Russian).
 7. Cheon S.Y., Song J. Novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and dementia: insulin resistance, hyperammonemia, gut dysbiosis, vascular impairment, and inflammation. *Cell Biosci.* 2022;12(1):99. DOI: 10.1186/s13578-022-00836-0.
 8. Breclj J., Orel R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):719. DOI: 10.3390/medicina57070719.
 9. Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions. *Uchebnik dlja studentov medicinskih VUZov. Pod redakciej A.G. Vasilieva, T.D. Vlasova, M.M. Galagudzy.* Saint Petersburg: SPbGPMU; 2023. (In Russian).
 10. Brus T.V., Vasiliev A.G., Trashkov A.P. Main biochemical markers in non-alcoholic fatty liver disease (experimental study). *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2022;66(1):44–51. (In Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51.
 11. Giuffrè M., Merli N., Pugliatti M., Moretti R. The Metabolic Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Cognitive Dysfunction: A Comprehensive Clinical and Pathophysiological Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3337. DOI: 10.3390/ijms25063337.
 12. Brus T.V. Biomodeling and pharmacotherapy of metabolically associated fatty liver disease. *Sbornik proektov konkursa “Vserossijskaja nauchnaja shkola “Medicina molodaja”: III nauchno-obrazovatel’nyj forum, Moskva, 07 dekabnja 2023 goda.* Moscow: Mezhdunarodnyj fond razvitiya biomedicinskih tehnologij im. V.P. Filatova; 2023:1382–1389. (In Russian). EDN: FGBJMX.
 13. Asimakidou E., Saipuljumri E.N., Lo C.H., Zeng J. Role of metabolic dysfunction and inflammation along the liver-brain axis in animal models with

REFERENCES

- obesity-induced neurodegeneration. *Neural Regen Res.* 2025;20(4):1069–1076. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01770.
14. Liu X., Jin Y., Cheng X., Song Q., Wang Y., He L., Chen T. The relevance between abnormally elevated serum ceramide and cognitive impairment in Alzheimer's disease model mice and its mechanism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024;241(3):525–542. DOI: 10.1007/s00213-024-06530-y.
15. Melo H.M., Seixas da Silva GDS., Sant'Ana M.R., Teixeira CVL., Clarke J.R., Miya Coreixas V.S., de Melo B.C., Fortuna JTS., Forny-Germano L., Ledo J.H., Oliveira M.S., Figueiredo C.P., Pardossi-Piquard R., Checler F., Delgado-García J.M., Gruart A., Velloso L.A., Balthazar MLF., Cintra D.E., Ferreira S.T., De Felice F.G. Palmitate Is Increased in the Cerebrospinal Fluid of Humans with Obesity and Induces Memory Impairment in Mice via Pro-inflammatory TNF- α . *Cell Rep.* 2020;30(7):2180–2194.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.072.
16. Tan Q., Zhang C., Rao X., Wan W., Lin W., Huang S., Ying J., Lin Y., Hua F. The interaction of lipocalin-2 and astrocytes in neuroinflammation: mechanisms and therapeutic application. *Front Immunol.* 2024;15:1358719. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1358719.
17. Afridi R., Kim J.H., Bhusal A., Lee W.H., Suk K. Lipocalin-2 as a mediator of neuroimmune communication. *J Leukoc Biol.* 2024;116(2):357–368. DOI: 10.1093/jleuko/qiad157.
18. Zhao R.Y., Wei P.J., Sun X., Zhang D.H., He Q.Y., Liu J., Chang J.L., Yang Y., Guo Z.N. Role of lipocalin 2 in stroke. *Neurobiol Dis.* 2023;179:106044. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106044.
19. Fricker Z.P., Pedley A., Massaro J.M., Vasan R.S., Hoffmann U., Benjamin E.J., Long M.T. Liver Fat Is Associated With Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Analysis of Data From the Framingham Heart Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17:1157–1164.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.037.
20. Hong T., Chen Y., Li X., Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6889533. DOI: 10.1155/2021/6889533.
21. Potoupni V., Georgiadou M., Chatzigriva E. et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(11):3002–3014. DOI: 10.1111/jgh.15631.
22. Dwi Astarini F., Ratnasari N., Wasityastuti W. Update on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Single Nucleotide Polymorphisms and Their Involvement in Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis: A Narrative Review. *Iran Biomed J.* 2022;26(4):252–68. DOI: 10.52547/ibj.3647.
23. Thakur S., Dhapola R., Sarma P., Medhi B., Reddy D.H. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation.* 2023;46(1):1–17. DOI: 10.1007/s10753-022-01721-1.
24. Yan M., Man S., Sun B., Ma L., Guo L., Huang L., Gao W. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):443. DOI: 10.1038/s41392-023-01673-4.
25. Al Bander Z., Nitert M.D., Mousa A., Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. DOI: 10.3390/ijerph17207618.
26. He Y., Wang K., Su N., Yuan C., Zhang N., Hu X., Fu Y., Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in health and neurological disease: Interactions between gut microbiota and the nervous system. *J Cell Mol Med.* 2024;28(18):e70099. DOI: 10.1111/jcmm.70099.
27. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2020.165838.
28. Zhao Y., Zhou Y., Wang D., Huang Z., Xiao X., Zheng Q., Li S., Long D., Feng L. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17514. DOI: 10.3390/ijms242417514.
29. Zvjaginceva T.D., Glushhenko S.V. The role of mitochondrial dysfunction in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2018;150(2):37–43. (In Russian).
30. Li Y., Xia X., Wang Y., Zheng J.C. Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):248. DOI: 10.1186/s12974-022-02613-9.
31. Song T., Song X., Zhu C., Patrick R., Skurla M., Santangelo I., Green M., Harper D., Ren B., Forester B.P., Öngür D., Du F. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101503. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101503.
32. Sehar U., Rawat P., Reddy A.P., Kopel J., Reddy P.H. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12924. DOI: 10.3390/ijms232112924.
33. Parikh N.S., Wahbeh F., Tapia C., Ianelli M., Liao V., Jaywant A., Kamel H., Kumar S., Iadecola C. Cognitive impairment and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):e000543. DOI: 10.1136/bmjno-2023-000543.
34. Morris G.M., Holden T.R., Weng H., Xiong C., Coble D.W., Cairns N.J., Morris J.C. Comparative Performance and Neuropathologic Validation of the AD8 Dementia Screening Instrument. *Alzheimer Dis*

- Assoc Disord. 2020;34(2):112–117. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000362.
35. Bernardes C., Lima M., Duro D., Silva-Spínola A., Durães J., Tábuas-Pereira M., Baldeiras I., Freitas S., Santana I. Montreal Cognitive Assessment in Mild Cognitive Impairment: Relationship with Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Conversion to Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(3):1173–1182. DOI: 10.3233/JAD-230916.
 36. Cunha-Silva M., Neto FLP., de Araújo P.S., Pazinato L.V., Greca R.D., Secundo TML., Imbrizi M.R., Monici L.T., Sevá-Pereira T., Mazo D.F. Encephal-App Stroop Test validation for the screening of minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100543. DOI: 10.1016/j.aoh-hep.2021.100543.
 37. Alviarez-Schulze V., Cattaneo G., Pachón-García C., Solana-Sánchez J., Tormos J.M., Pascual-Leone A., Bartrés-Faz D. Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:809019. DOI: 10.3389/fnagi.2022.809019.
 38. Wu Y., Dong J.H., Dai Y.F., Zhu M.Z., Wang M.Y., Zhang Y., Pan Y.D., Yuan X.R., Guo Z.X., Wang C.X., Li Y.Q., Zhu X.H. Hepatic soluble epoxide hydrolase activity regulates cerebral A β metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease in mice. *Neuron.* 2023;111:2847–2862. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.06.002.
 39. Xu J., Ni B., Ma C., Rong S., Gao H., Zhang L., Xiang X., Huang Q., Deng Q., Huang F. Docosahe-xaenoic acid enhances hippocampal insulin sensitivity to promote cognitive function of aged rats on a high-fat diet. *J Adv Res.* 2023;45:31–42. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.015.
 40. Kalinina N., Agrotis A., Divitto G. et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: Role of activated macrophages and cytokines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004;24(12):2320–2325. DOI: 10.1161/01.ATV.0000145573.36113.8a. EDN: LITJKH.
 41. Brus T.V., Kalinina A.A., Bannova A.V. i dr. The effect of non-alcoholic fatty liver disease on reproductive function in an experiment. *Pediatr.* 2024;15(1):37–44. (In Russian). DOI 10.17816/PED15137-44.
 42. Brus T.V., Vasiliev A.G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research.* 2020;5(1):18–25. (In Russian).
 43. Shi H., Wang Q., Zheng M., Hao S., Lum J.S., Chen X., Huang X.F., Yu Y., Zheng K. Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):77. DOI: 10.1186/s12974-020-01760-1.
 44. Bonfili L., Cecarini V., Berardi S., Scarpona S., Suchodolski J.S., Nasuti C., Fiorini D., Boarelli M.C., Rossi G., Eleuteri A.M. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.* 2017;7(1):2426. DOI: 10.1038/s41598-017-02587-2.
 45. Abe RAM., Masroor A., Khorochkov A., Prieto J., Singh K.B., Nnadozie M.C., Abdal M., Shrestha N., Mohammed L. The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855. DOI: 10.7759/cureus.16855.