

DOI: 10.19112/2413-6174-2024-25-3-23

РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Г.Д. Морозова^{1,2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

РЕЗЮМЕ. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространённое заболевание печени в мире, при котором происходит чрезмерное накопление жира в печени в отсутствии значительного употребления алкоголя. Эссенциальные микроэлементы являются структурными компонентами многих биологически активных веществ в организме и влияют на протекание метаболических процессов. В работе проанализированы результаты исследований роли эссенциальных микроэлементов в патогенезе НАЖБП. Цинк, медь, марганец, селен участвуют в антиоксидантной защите организма, воздействуют на углеводный и жировой обмен. Влияние обмена железа на метаболизм глюкозы и липидов характеризуется сложной и динамичной двусторонней связью. Нарушение распределения железа способствует развитию метаболических патологий, включая жировой гепатоз. Согласно данным литературы, с НАЖБП ассоциированы дефицит цинка, избыток селена, нарушения обмена меди, марганца и железа как в сторону дефицита, так и в сторону избытка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НАЖБП, воспаление, цинк, медь, микроэлементы.

Для цитирования: Морозова Г.Д. Роль эссенциальных микроэлементов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Микроэлементы в медицине. 2024;25(3):53–55. DOI: 10.19112/2413-6174-2024-25-3-23.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – патологическое состояние, при котором происходит чрезмерное накопление жира в печени в отсутствии значительного употребления алкоголя. НАЖБП – наиболее распространённое заболевание печени в мире, по разным данным встречается у 17–46% людей. НАЖБП является печёночным проявлением метаболического синдрома. Основные патогенетические факторы развития НАЖБП – инсулинорезистентность, нарушение бета-окисления жирных кислот в митохондриях, окислительный стресс, активация воспалительного процесса, что приводит к повреждению гепатоцитов и стимуляции фиброгенеза (Clinical Practice Guidelines..., 2016). Функционирование метаболических путей в организме зависит от содержания и соотношения микронутриентов, в том числе микроэлементов. В литературе имеется множество данных о роли эссенциальных элементов в патогенезе нарушений обмена веществ, в том числе при развитии НАЖБП (Chen et al., 2016; Olechnowicz et al., 2018; Tinkov et al., 2024).

РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Цинк. Дефицит цинка в печени воздействует на энергетический обмен и приводит к нарушению её функционирования, способствуя накоплению липидов в печени и развитию НАЖБП (Kang et al., 2009). Цинк снижает липогенез и стимулирует липолиз посредством липофагии (Wei et al., 2018). Цинк способствует нормальному функционированию ЭПР и препятствует синтезу дефектных провоспалительных белков (Prasad, 2009). Кроме того, дефицит цинка приводит к нарушению синтеза и передачи сигналов инсулина, к инсулинорезистентности, следовательно, потенцирует развитие НАЖБП (Barbara et al., 2021).

Медь. Дефицит меди приводит к окислительному стрессу, так как медь является кофактором антиоксидантных ферментов; а также к повышению синтеза триацилглицеридов и усилению липотоксичности. Низкий уровень меди в печени и сыворотке крови ассоциирован с дислипидемией, повышением риска развития жирового гепатоза, метаболического синдрома (Pickett-Blakely et al., 2018). Однако в то же время избыток меди запускает фентоноподобные реакции, усиливает липогенез и активирует воспалительные пути, что подтверждается данными исследователей о связи более высоких

концентраций меди в сыворотке крови с повышением заболеваемости НАЖБП и прогрессированием фиброза печени (Li et al., 2016).

Железо. Существует сложная и динамичная двунаправленная связь между обменом железа и метаболизмом липидов и глюкозы (Hilton et al., 2023). Нарушение распределения железа способствует развитию метаболических патологий, включая жировой гепатоз. По данным исследований, к механизмам участия железа в патогенезе НАЖБП относятся: индукция окислительного стресса, активация макрофагов и звёздчатых клеток, стресс ЭПР, повышение синтеза холестерина, снижение уровня адипонектина (Britton et al., 2016).

Марганец. Марганец является компонентом антиоксидантных ферментов; играет важную роль в процессах синтеза и секреции инсулина, поддерживает углеводный и липидный обмен, тем самым снижает риск развития метаболического синдрома. Однако перегрузка марганцем вызывает митохондриальную дисфункцию, нарушение синтеза АТФ. Как дефицит, так и избыток марганца могут увеличить продукцию АФК (Li et al., 2018). Согласно исследованиям, более высокий уровень марганца в крови положительно коррелирует с наличием стеатоза печени и компонентов метаболического синдрома у обследуемых (Piyas et al., 2016; Spaur et al., 2022; Liu et al., 2023).

Селен. Известно, что селенопротеин Р защищает клетки от АФК (Yu et al., 2022), однако повышенный уровень селена может привести к увеличению концентрации селенометионина, метаболиты которого, селеногомоцистеин и селеноцистеин, способствуют развитию окислительного стресса (Wang et al., 2021). Исследования подтверждают, что высокий уровень селена в крови ассоциирован с повышенным риском НАЖБП (Wu et al., 2020; Urbano et al., 2021; Liu et al., 2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения элементного гомеостаза, приводящие к дефицитам и избыткам эссенциальных микроэлементов, являются одним из факторов риска развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.
- Chen G., Ni Y., Nagata N., et al. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016; 17(9): 1379; <https://doi.org/10.3390/ijms17091379>.
- Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J. Physiol. Sci.* 2018; 68: 19–31.
- Tinkov A.A., Korobeinikova T.V., Morozova G.D., et al. Association between serum trace element, mineral, and amino acid levels with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in adult women. *J Trace Elem Med Biol.* 2024; 83: 127397. DOI: 10.1016/j.jtemb.2024.127397.
- Kang X., Zhong W., Liu J. Zinc supplementation reverses alcohol-induced steatosis in mice through reactivating hepatocyte nuclear factor-4alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Hepatology.* 2009; 50(4): 1241–1250. DOI:10.1002/hep.23090.
- Wei C.C., Luo Z., Hogstrand C., et al. Zinc reduces hepatic lipid deposition and activates lipophagy via Zn^{2+} /MTF-1/PPAR α and Ca^{2+} /CaMKK β /AMPK pathways. *FASEB J.* 2018; fj201800463.
- Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2009; 12(6): 646–652.
- Barbara M., Mindikoglu A.L. The role of zinc in the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabol Open.* 2021; 11: 100105. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100105.
- Pickett-Blakely O., Young K., Carr R.M. Micronutrients in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 6(4): 451–462. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.07.004.
- Li L., Yi Y., Shu X., et al. The Correlation Between Serum Copper and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in American Adults: an Analysis Based on NHANES 2011 to 2016. *Biol Trace Elem Res.* 2024. DOI: 10.1007/s12011-023-04029-9.
- Hilton C., Sabaratnam R., Drakesmith H., Karpe F. Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. *Int J Obes (Lond).* 2023; (7): 554–563. DOI: 10.1038/s41366-023-01299-0.
- Britton L.J., Subramaniam V.N., Crawford D.H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(36): 8112–8122. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8112.
- Li L., Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 7580707. DOI: 10.1155/2018/7580707.
- Liu J., Tan L., Liu Z., Shi R. Blood and urine manganese exposure in non-alcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis: an observational study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023; 30(9): 22222–22231. DOI: 10.1007/s11356-022-23630-4.

Spaur M., Nigra A.E., Sanchez T.R., et al. Association of blood manganese, selenium with steatosis, fibrosis in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017-18. *Environ Res.* 2022; 213: 113647. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113647.

Ilyas A., Shah M.H. Multivariate statistical evaluation of trace metal levels in the blood of atherosclerosis patients in comparison with healthy subjects. *Heliyon.* 2016; 2(1).

Liu J., Tan L., Liu Z., Shi R. The association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and advanced fibrosis with blood selenium level based on the NHANES 2017-2018. *Ann Med.* 2022; 54(1): 2259–2268. DOI: 10.1080/07853890.2022.2110277.

Wang X., Seo Y.A., Park S.K. Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 2011–2016. *Environ Res.* 2021; 197: 111190. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111190.

Wu J., Zeng C., Yang Z., et al. Association Between Dietary Selenium Intake and the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *J Am Coll Nutr.* 2020; 39(2): 103–111. DOI: 10.1080/07315724.2019.1613271.

Urbano T., Filippini T., Lasagni D., et al. Association of Urinary and Dietary Selenium and of Serum Selenium Species with Serum Alanine Aminotransferase in a Healthy Italian Population. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(10): 1516. DOI: 10.3390/antiox10101516.

Yu R., Wang Z., Ma M., et al. Associations between Circulating SELENOP Level and Disorders of Glucose and Lipid Metabolism: A Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(7): 1263. DOI: 10.3390/antiox11071263.

THE ROLE OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

G.D. Morozova^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

²Peoples Friendship University of Russia,
Mikluho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in the world, in which there is excessive accumulation of fat in the liver in the absence of significant alcohol consumption. Essential trace elements are structural components of many biologically active substances in the body and influence the metabolic processes. In this work, we analyzed the results of studies on the role of essential trace elements in the pathogenesis of NAFLD. Zinc, copper, manganese, selenium participate in antioxidant defense of the organism; they influence carbohydrate and fat metabolism. The influence of iron metabolism on glucose and lipid metabolism is characterized by a complex and dynamic bidirectional relationship. Disruption of iron distribution contributes to the development of metabolic pathologies including fatty hepatosis. According to the literature, zinc deficiency, selenium excess, copper, manganese and iron metabolism disorders, both in the deficiency and excess sides, are associated with NAFLD.

KEYWORDS: NAFLD, inflammation, zinc, copper, trace elements.