

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.36-003.826

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-111-117>

КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

СМАКОТИНА С.А. ✉, ЯВОРСКАЯ Д.Р., КАРЯГИНА М.С., КЕРИМОВА Ф.Б.

*Кемеровский государственный медицинский университет
ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия*

Основные положения

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой мультисистемное заболевание, отражающее ее многофакторный патогенез. Нарушения в функционировании нервной системы, включая когнитивную дисфункцию, тесно ассоциированы с течением неалкогольной жировой болезни печени, демонстрируя внепеченочный характер проявлений уже на ранних стадиях данной патологии.

Резюме

Цель. Изучить показатели нейродинамики как маркера когнитивных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Пациентам с диагнозом НАЖБП (n = 40), установленном на основании ультразвукового исследования печени, наличия одного из факторов кардиометаболического риска (ожирение и дислипидемия) и исключения других причин развития стеатоза печени (алкогольное, лекарственное поражение, воздействие токсинов окружающей среды, причины, связанные с питанием/проблемами со стороны кишечника, эндокринные нарушения, моногенные заболевания), проводилось лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, протромбиновый индекс (ПТИ). С целью уточнения степени фиброза использовался неинвазивный индекс фиброза-4 (FIB-4, Fibrosis-4 index). Для исключения злоупотребления алкоголем проведено тестирование с помощью опросника «The Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT). Кроме этого, для исключения наличия печеночной энцефалопатии проведен тест Рейтана (тест на цифровую последовательность).

Все пациенты были протестированы по опроснику MMSE («Mini-Mental State Examination») с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений. Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета. Изучались показатели нейродинамики, включающие определение времени сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакцию на движущийся объект (РДО). Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. **Результаты.** Выявлено, что у пациентов с НАЖБП без значимого фиброза и биохимических маркеров воспаления имеются изменения показателей нейродинамики, по сравнению с контрольной группой, преобладают процессы торможения в центральной нервной системе. **Заключение.** Пациенты с НАЖБП имеют когнитивный дефицит, не обусловленный синдромом цитолиза и печеночной энцефалопатией. Изменения в функционировании центральной нервной системы при стеатозе печени являются отражением сложного многофакторного патогенеза основного заболевания и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, когнитивная дисфункция, метаболическая дисфункция, нейровоспаление

Корреспонденцию адресовать:

Смакотина Светлана Анатольевна, 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А, E-mail: smak67@mail.ru
© Смакотина С. А. и др.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований Кемеровского государственного медицинского университета (выписка из протокола № 290 от 14.09.2022). От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смакотина С.А., Яворская Д.Р., Карягина М.С., Керимова Ф.Б. Когнитивная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(2):111-117. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-111-117>

Поступила:

16.01.2025

Поступила после доработки:

07.05.2025

Принята в печать:

30.05.2025

Дата печати:

30.06.2025

Сокращения

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – гамма-

глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПТИ – протромбиновый индекс, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, РДО – реакция на движущийся объект,

СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция, ЦНС – центральная нервная система, NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease (неалкогольная жировая болезнь печени).

ORIGINAL RESEARCH
INTERNAL MEDICINE

COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

SVETLANA A. SMAKOTINA ✉, DARIA R. YAVORSKAYA, MARIA S. KARYAGINA, FIRANGIZ B. KERIMOVA

*Kemerovo State Medical University
Voroshilova Street, 22A, Kemerovo, 650056, Russia*

HIGHLIGHTS

Non-alcoholic fatty liver disease is a multisystem disorder that reflects its multifactorial pathogenesis. Dysfunction of the nervous system, including cognitive impairment, is closely associated with the course of non-alcoholic fatty liver disease, demonstrating extrahepatic manifestations even at the early stages of the disease.

Abstract

Aim. To investigate neurodynamic parameters as markers of cognitive impairment in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Materials and Methods.** Here we enrolled forty patients with NAFLD diagnosed by liver ultrasound findings, the presence of obesity or dyslipidemia, and absence of other causes of hepatic steatosis (i.e., alcohol use, drug-induced liver injury, environmental toxins, nutritional or intestinal disorders, endocrine diseases, and monogenic conditions). The laboratory investigation included a complete blood count, comprehensive biochemical panel (bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lipid profile, glucose, creatinine, urea, total protein and protein fractions, and prothrombin index). The non-invasive Fibrosis-4 (FIB-4) index was used to assess fibrosis severity. Alcohol misuse was screened using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). To exclude hepatic encephalopathy, the Reitan number connection test was

performed. All patients were also evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE) to detect dementia and pre-dementia cognitive impairments. Cognitive functions were assessed using the Status PF software with a reaction registration adapter developed at Kemerovo State University. Neurodynamic parameters included the complex visual-motor reaction time and response to a moving object. The control group consisted of 30 healthy volunteers matched by age and sex. **Results.** Patients with NAFLD, even in the absence of significant fibrosis or biochemical markers of inflammation, demonstrated altered neurodynamic parameters compared to the control group, and inhibition processes in the central nervous system prevailed. **Conclusion.** Patients with NAFLD exhibit cognitive deficits not associated with hepatocellular injury or hepatic encephalopathy. Central nervous dysfunction in hepatic steatosis reflects the complex multifactorial pathogenesis of the underlying disease and warrants further investigation.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cognitive dysfunction, metabolic dysfunction, neuroinflammation

Corresponding author:

Dr. Svetlana A. Smakotina, Voroshilova Street, 22A, Kemerovo, 650056, Russia

E-mail: smak67@mail.ru

© Svetlana A. Smakotina, et al.

Ethics Statement. The study was approved by the Committee on Ethics and Evidence for Medical Scientific Research of the Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from protocol No. 290 dated September 14, 2022). All patients provided informed consent to participate in the study.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. None declared.

For citation: Svetlana A. Smakotina, Daria R. Yavorskaya, Maria S. Karyagina, Firangiz B. Kerimova. Cognitive dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):111-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-1-111-117>

Received:

16.01.2024

Received in revised form:

07.05.2025

Accepted:

30.05.2025

Published:

30.06.2025

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1]. Распространенность НАЖБП среди взрослой популяции в мире составляет 32%, в Российской Федерации – 37%. Ожидается, что число случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) вырастет с 16,5 млн в 2015 г. до 27 млн в 2030 г., в то время как частота сопутствующих заболеваний, связанных с НАСГ, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), возрастет, а смертность увеличится на 178% [2].

В последнее время, по данным исследований, у все большего числа пациентов наблюдается значительная связь между заболеванием печени и различными расстройствами центральной нервной системы (ЦНС). Связанные с НАЖБП дисфункции ЦНС включают когнитивные нарушения, гиппокамп-зависимые нарушения памяти и настроения (депрессию и тревожность) [3]. Результаты недавних исследований показали корреляцию между дисфункцией печени вследствие жировой дистрофии и когнитивными нарушениями, в частности, в областях зрительно-пространственных и исполнительных функций, которые связаны с префронтальной корой [4]. Вместе с тем, помимо этих результатов, есть исследования, не обнаружившие корреляции между НАЖБП и когнитивными нарушениями, которые объясняют дисфункцию ЦНС (в основном в исполнительных областях) прогрессирующим фиброзом печени, но не стеатозом. Эти результаты предполагают, что связь между НАЖБП и когнитивными функциями может зависеть от конкретных доменов мозга, а также от типа дисфункции печени [5].

Особенностью когнитивной дисфункции при патологии печени является ее усугубление при присоединении печеночной энцефалопатии на поздних стадиях заболевания.

Таким образом, выявление когнитивных нарушений на стадии стеатоза печени и определение их патофизиологических механизмов может быть использовано для разработки новых методов лечения этого состояния и предупреждения дальнейшего прогрессирования.

Цель исследования

Изучение показателей нейродинамики у па-

циентов с НАЖБП на стадии стеатоза.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с диагнозом НАЖБП: стеатоз печени (n = 40), который был установлен на основании данных ультразвукового исследования печени, наличия одного из факторов кардиометаболического риска (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² или окружность талии > 94 см, дислипидемия) и исключения других причин развития стеатоза печени (алкогольное, лекарственное поражение, воздействие токсинов окружающей среды, причины, связанные с питанием/проблемами со стороны кишечника, эндокринные нарушения, моногенные заболевания) [1]. В исследование включены лица мужского пола, которые не имели артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероза (по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий), гипергликемии, хронической болезни почек и не принимали никакой сопутствующей лекарственной терапии. Средний возраст участников – 36 лет (29; 44), 9 пациентов сообщили о курении сигарет в настоящее время. ИМТ в исследуемой группе составил 30,6 кг/м² (27,9; 33,0), нормальная масса тела была у 7 (17,5%) пациентов, избыточная масса тела наблюдалась у 9 (22,5%) пациентов, ожирение 1 степени – у 18 (45%), ожирение 2 степени – у 6 (15%), окружность талии (ОТ) – 97,3 см (90,9; 104,6), уровень гликемии натощак – 5,05 ммоль/л (3,9; 6,2). Набор пациентов проводился на амбулаторном приеме врача-гастроэнтеролога, поводом для обращения на консультацию были изменения печени по типу стеатоза, выявленные при ультразвуковом исследовании. Всем пациентам проведено лабораторное обследование, включающее: общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), липидограмма, глюкоза, креатинин, мочевина, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, протромбиновый индекс (ПТИ).

С целью уточнения степени фиброза использовался неинвазивный индекс фиброза-4 (FIB-4, Fibrosis-4 index). В исследование не включались пациенты с лабораторными маркерами цитолиза (повышение АСТ, АЛТ) и выраженным фиброзом (индекс FIB-4 более 1,3).

Для исключения злоупотребления алкоголем проведено тестирование с помощью опро-

сника «The Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT), в исследование включены пациенты, получившие менее 8 баллов. Кроме этого, исключено наличие печеночной энцефалопатии при проведении теста Рейтана (тест на цифровую последовательность). Все пациенты были протестированы по опроснику MMSE («Mini-Mental State Examination») с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета. Изучались показатели нейродинамики, включающие определение времени экспозиции сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакции на движущийся объект (РДО). В контрольную группу включены 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих изменений по данным ультразвукового исследования печени и не принимающих какие-либо препараты, курение сигарет в настоящий момент отметили 13 человек. ИМТ в контрольной группе составил 24.5 кг/м² (21,2; 27,7), с нормальной массой тела наблюдалось 17 (56,7%) человек, с избыточной массой тела – 13 (43,3%). Среднее значение ОТ – 90,2 см (85,6; 94,2). Средний уровень гликемии натощак – 5.15 ммоль/л (4,6;5,7).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных

статистических программ «Statistica Ver. 6.1» («StatSoft, Inc.», США).

Результаты

При изучении показателей СЗМР выявлено статистически значимое увеличение времени минимальной экспозиции у пациентов с НАЖБП ($359 \pm 11,9$ мсек) по сравнению с контрольной группой ($231 \pm 15,9$ мсек), $p = 0,0001$. Время средней экспозиции у исследуемой группы было несколько выше ($231 \pm 15,9$ мсек), чем у группы контроля ($492 \pm 19,9$ мсек), при этом статистической значимости различий не выявлено ($p = 0,36$). При выполнении исследования пациентами с НАЖБП допущены ошибки ($1,9 \pm 1,3$), в контрольной группе ошибок не было. Результаты изучения показателей СЗМР представлены в **таблице 1**.

При проведении теста РДО, характеризующей уровень взаимоотношения процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, получены данные о преобладании у пациентов с НАЖБП процессов торможения. При сравнении показателей выявлено статистически значимое уменьшение количества опережений ($5,0 \pm 0,6$) у исследуемой группы ($p = 0,004$) и увеличение количества запаздываний ($18,1 \pm 0,4$), $p = 0,02$ и суммы запаздываний ($755 \pm 74,2$ мсек), $p = 0,009$ (**таблица 2**).

Обсуждение

Учитывая растущее число исследований, предполагающих, что НАЖБП независимо связана с нарушением когнитивной функции, основные механизмы до сих пор не были подробно изучены. Основным препятствием при этом является изоляция прямого эффекта жировой дистрофии печени от эффектов, связанных с метаболическим синдромом, включая ожирение, резистентность к инсулину и атеросклероз, и их индивидуального вклада в дисфункцию мозга [6]. Nadjihambi и др. показали, что изолированное устранение стеатоза печени посредством генетического но-

Таблица 1.

Сложная зрительно-моторная реакция у пациентов с НАЖБП и контрольной группы

Table 1.
Complex visual-motor reaction parameters in patients with NAFLD and healthy volunteers

Показатели / Parameters	Пациенты с НАЖБП (n = 40) / Patients with NAFLD (n = 40)	Контрольная группа (n = 30) / Healthy volunteers (n = 30)	P
Минимальная экспозиция, мсек / Minimum exposure, msec	359±11,9	231±15,9	0,0001
Средняя экспозиция, мсек / Average exposure, msec	503±11,1	492±19,9	0,36
Количество ошибок / Number of errors	1,9±1,3	0±0	0,0001

Показатели реакции на движущийся объект (30 сигналов) / Reaction to a moving object parameters (30 signals)	Пациенты с НАЖБП (n = 40) / Patients with NAFLD (n = 40)	Контрольная группа (n = 30) / Healthy volunteers (n = 30)	P
Количество опережений / Number of advances	5,0±0,6	7,2±1,0	0,004
Количество запаздываний / Number of lags	18,1±0,4	12,0±1,8	0,02
Точные ответы / Exact answers	9,3±0,6	9,9±1,1	0,57
Сумма опережений, мсек / Sum of advances, msec	259,3±47,4	334,2±53,1	0,53
Сумма запаздываний, мсек / Sum of delays, msec	755±74,2	418,1±46,5	0,009
Среднее опережение, мсек / Average advance, msec	46,9±9,1	53,1±8,3	0,76
Среднее запаздывание, мсек / Average delay, msec	36,0±4,7	42,3±5,4	0,45

Таблица 2.
Реакция на движущийся объект у пациентов с НАЖБП и контрольной группы

Table 2.
Reaction to a moving object in patients with NAFLD and the control group

каута гена *MCT1* (Monocarboxylate Transporter 1, транспортер монокарбоксилата-1), являющегося переносчиком короткоцепочечных жирных кислот, кетонных тел и лактата в тканях, уменьшило нейровоспаление и тревожное поведение у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров. Эти результаты подтвердили гипотезу о том, что существует прямая связь между жировой дистрофией печени и дисфункцией мозга [7].

Основные звенья патогенеза НАЖБП (инсулинорезистентность, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление) связывают с дисфункцией ЦНС, что объясняется изменением регуляции сигналов инсулина с сопутствующими нарушениями в передаче сигналов и экспрессии генов [3].

Известно, что изменение состава микробиоты кишечника способствует развитию НАЖБП из-за повышения проницаемости стенки кишки для липополисахарида (ЛПС) и дальнейшей активации Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) печеночных клеток Купфера и звездчатых клеток. Каскад провоспалительных цитокинов вследствие активации иммунных клеток инициирует НАЖБП и обуславливает ее дальнейшее прогрессирование. В клетках головного мозга воспалительный каскад, активируемый ЛПС, вызывает снижение экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), уменьшает количество жизнеспособных клеток в пирамидальном слое и способствует нейродегенерации и атрофии нейронов гиппокампа, тем самым влияя на функцию ЦНС и вызывая нейродегенерацию и когнитивные нарушения [8].

Согласно ряду исследований, предполагается, что НАЖБП влияет на развитие дисбаланса в работе ЦНС через сигнальный путь желчных кислот. В связи с изменением состава кишечной ми-

крофлоры, влияющей на метаболизм желчных кислот и опосредующей их детоксикацию и преобразование первичных желчных кислот во вторичные, включая литохолевую кислоту, возможно развитие токсического эффекта на гепатоциты и усиление воспалительного ответа. Среди класса ядерных и клеточно-поверхностных рецепторов, известных как рецепторы, активируемые желчными кислотами (BAR), наиболее характерными являются фарнезоидный рецептор (FXR) и рецептор желчных кислот, связанных с G-белком (GPBAR1). Экспрессия BAR наиболее распространена в гепатоцитах и подвздошной кишке, а также в мозге, что предполагает, что лиганды могут напрямую связываться с рецептором после пересечения гематоэнцефалического барьера. Кроме того, активация кишечных FXR и GPBAR1 вызывает высвобождение фактора роста фибробластов-19 (FGF-19) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), которые взаимодействуют с нейронами головного мозга [9–10].

Постепенная утрата когнитивных функций рассматривается как основное проявление болезни Альцгеймера, о патогенезе которой существует множество теорий. В частности, известна теория амилоидного каскада, описывающая дисбаланс между продукцией и клиренсом амилоида-β (Aβ). Гепатоциты могут напрямую воздействовать на циркулирующий Aβ, способствуя его клиренсу путем деградации или через экскрецию желчи. При этом поглощение Aβ из кровотока может быть опосредовано через LRP-1 (Low density lipoprotein Receptor-related Protein 1, рецептор аполипопротеина E), который высоко экспрессируется в гепатоцитах и нейронах и вовлечен во множество биологических процессов, включая липидный и липопротеиновый метаболизм. При дисфункции печени определяется низкая экс-

прессия LRP-1 в печени и высокий уровень циркулирующего Аβ, что способствует каскаду дальнейших биохимических и клеточных процессов и возникновению и прогрессированию нейродегенерации [11].

Таким образом, дисфункция ЦНС сегодня рассматривается как внепеченочное проявление НАЖБП, отражающее ее мультифакторный патогенез.

В настоящее время исследования когнитивной функции у пациентов ограничены наблюдательным дизайном. По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2022 году, критериям включения в обзор соответствовали 7 исследований (без ограничения периода и языка публикации). Авторами данного метаанализа выявлено увеличение риска развития когнитивных нарушений среди людей с НАЖБП в 1,44 раза, по сравнению со здоровыми контрольными лицами [12].

Для диагностики когнитивных нарушений используются преимущественно нейропсихологические тесты и шкалы. До настоящего времени опубликованных данных по исследованию нейродинамики, которая определяет ранние признаки когнитивной дисфункции, у пациентов с неалкогольным стеатозом печени нами не обнаружено. Имеются единичные работы, изучающие взаимосвязь гистологических изменений и дисфункции ЦНС, подтвердившие структурные изменения ткани печени и головного мозга (гиппо-

кампальной области) [13].

Проведенное нами исследование нейродинамических показателей подтверждает наличие когнитивных нарушений у пациентов на ранней стадии НАЖБП (стеатоза). Полученные данные демонстрируют неуравновешенность нервных процессов с преобладанием торможения. По данным литературы, даже незначительные изменения в индивидуальных значениях показателей нейродинамики могут свидетельствовать о существенных функциональных перестройках в организме человека, влияющих на качество осуществления профессиональных функций [14].

Заключение

Использование программного комплекса Status PF позволяет диагностировать когнитивные нарушения на стадии изменений нейродинамических показателей при отсутствии каких-либо клинических проявлений и изменений в лабораторных данных, полученных при рутинном обследовании у пациентов с неалкогольной болезнью печени на стадии стеатоза печени. Изменение показателей нейродинамики может служить ранним маркером состояния дезадаптации при НАЖБП. Для уточнения патофизиологических механизмов, приводящих к дисбалансу ЦНС, возможностей коррекции и предупреждения прогрессирования необходимо дальнейшее изучение проблемы.

Вклад авторов

С.А. Смакотина: разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Д.Р. Яворская: сбор и статистическая обработка материала, написание статьи.

М.С. Карягина: обзор литературных источников, анализ результатов, написание статьи.

Ф.Б. Керимова: сбор и статистическая обработка материала.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Svetlana A. Smakotina: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Daria R. Yavorskaya: collected and processed the data; wrote the manuscript.

Maria S. Karyagina: performed the data analysis; wrote the manuscript.

Firangiz B. Kerimova: collected and processed the data.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Российское общество по изучению печени. *Неалкогольная жировая болезнь печени*. Клинические рекомендации (одобренны Минздравом России). М., 2024. Ссылка активна на 28.12.2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2.
2. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):310–317. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>
3. Colognesi M., Gabbia D., De Martin S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. *Biomedicines*. 2020;8(7):229. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070229>
4. Celikbilek A., Celikbilek M., Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;30(8):944–950. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>
5. Weinstein G., Davis-Plourde K., Himali J.J., Zelber-Sagi S., Beiser A.S., Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study. *Liver Int*. 2019;39(9):1713–1721. <https://doi.org/10.1111/liv.14161>
6. Kjærgaard K., Daugaard Mikkelsen A.C., Landau A.M., Eriksen P.L., Hamilton-Dutoit S., Magnusson N.E. et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep*. 2023;6(3):100992. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100992>
7. Hadjihambi A., Konstantinou C., Klohs J., Monsomo K., Le Guennec A., Donnelly C. et al. Partial MCT1 inactivation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *J. Hepatol*. 2023;78(1):180–190. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.08.008>
8. Mohammed S.K., Magdy Y.M., El-Waseef D.A., Nabih E.S., Hamouda

- M.A., El-Kharashi O.A. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. *Physiol. Behav.* 2020;214:112762. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112762>
9. Ferslew B.C., Xie G., Johnston C.K., Su M., Stewart P.W., Jia W. et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60(11):3318–3328. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3776-8>
 10. Ren Z.L., Li C.X., Ma C.Y., Chen D., Chen J.H., Xu W.X. et al. Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Brain Disease: Focusing on Bile Acid Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13045. <https://doi.org/10.3390/ijms232113045>
 11. Estrada L.D., Ahumada P., Cabrera D., Arab J.P. Liver Dysfunction as a Novel Player in Alzheimer's Progression: Looking Outside the Brain. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00174>
 12. Wang L., Sang B., Zheng Z. Risk of dementia or cognitive impairment in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:985109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.985109>
 13. Miao Y., Zhang B., Sun X., Ma X., Fang D., Zhang W. et al. The Presence and Severity of NAFLD are Associated With Cognitive Impairment and Hippocampal Damage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108(12):3239–3249. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad352>
 14. Репин Д.С., Дегтярев Н.В., Петухов И.В. Микропроцессорный комплекс оценки времени реакции человека на движущийся объект. *Фундаментальные исследования.* 2011;(8-1):167–171.

Литература :

1. Rossijskoe obshchestvo po izucheniju pecheni. *Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni*. Clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health). Moscow; 2024. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2. Accessed: December 28, 2024.
2. Livzan MA, Syrovenko MI, Krolevec TS. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(5):310–317. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>
3. Colognesi M, Gabbia D, De Martin S. Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH. *Biomedicines.* 2020;8(7):229. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070229>
4. Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):944–950. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001131>
5. Weinstein G, Davis-Plourde K, Himali JJ, Zelber-Sagi S, Beiser AS, Seshadri S. Non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis score and cognitive function in middle-aged adults: The Framingham Study. *Liver Int.* 2019;39(9):1713–1721. <https://doi.org/10.1111/liv.14161>
6. Kjærgaard K, Daugaard Mikkelsen AC, Landau AM, Eriksen PL, Hamilton-Dutoit S, Magnusson NE et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep.* 2023;6(3):100992. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100992>
7. Hadjihambi A, Konstantinou C, Klohs J, Monsorno K, Le Guenneq A, Donnelly C et al. Partial MCT1 inactivation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *J Hepatol.* 2023;78(1):180–190. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.008>
8. Mohammed SK, Magdy YM, El-Waseef DA, Nabih ES, Hamouda MA, El-Kharashi OA. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. *Physiol. Behav.* 2020;214:112762. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112762>
9. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, Su M, Stewart PW, Jia W et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3318–3328. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3776-8>
10. Ren ZL, Li CX, Ma CY, Chen D, Chen JH, Xu WX et al. Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Brain Disease: Focusing on Bile Acid Signaling. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13045. <https://doi.org/10.3390/ijms232113045>
11. Estrada LD, Ahumada P, Cabrera D, Arab JP. Liver Dysfunction as a Novel Player in Alzheimer's Progression: Looking Outside the Brain. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00174>
12. Wang L, Sang B, Zheng Z. Risk of dementia or cognitive impairment in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:985109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.985109>
13. Miao Y, Zhang B, Sun X, Ma X, Fang D, Zhang W, et al. The Presence and Severity of NAFLD are Associated With Cognitive Impairment and Hippocampal Damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3239–3249. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad352>
14. Repin DS, Degtiarev NV, Petukhov IV. Microprocessor complex of evaluating human reaction time to a moving object. *Fundamental Research.* 2011;(8-1):167–171. (In Russ.).

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна ✉, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0003-0304-4263

Яворская Дарья Руслановна, аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0009-8536-7324

Карягина Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0000-0001-5416-0235

Керимова Фирангиз Бахтияровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: 0009-0002-4015-4859

Authors

Dr. Svetlana A. Smakotina ✉, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0003-0304-4263

Dr. Daria R. Yavorskaya, MD, Post-graduate Student, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0009-0009-8536-7324

Dr. Maria S. Karyagina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0000-0001-5416-0235

Dr. Firangiz B. Kerimova, MD, Clinical Resident, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University.
ORCID: 0009-0002-4015-4859