

УДК 576.5:616.36-003.829

УРОВЕНЬ CD73⁺ КЛЕТОК В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАЗНЫМИ ФОРМАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Г. А. Жулай^{1*}, И. В. Курбатова¹, О. П. Дуданова²

¹ Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»
(ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910),
*zhgali-111@yandex.ru

² Петрозаводский государственный университет (пр. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910)

Аденозиновый путь играет важную роль в развитии патологий печени, в частности за счет ограничения воспалительных реакций. Значение экто-5'-нуклеотидазы (CD73), гидролизующей АМФ до внеклеточного аденозина, при развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) изучено недостаточно. В работе представлены результаты исследования уровня мРНК гена *NT5E*, кодирующего CD73, и содержания CD4⁺ Т-клеток и CD14⁺ моноцитов, экспрессирующих CD73, в крови больных разными формами МАЗБП – стеатозом печени (СП) и метаболически ассоциированным стеатогепатитом (МАСГ). В группах здоровых людей (n = 29), больных СП (n = 31) и МАСГ (n = 25) в периферической крови определяли уровень мРНК гена *NT5E* методом ПЦР в режиме реального времени и содержание CD73⁺ клеток методом проточной цитометрии. Проведена оценка связи исследуемых показателей с клинико-лабораторными показателями крови. Несмотря на то что уровень экспрессии гена *NT5E* в ЛПК обследованных групп не отличался, нами были обнаружены изменения в содержании отдельных популяций клеток, экспрессирующих CD73. У больных МАЗБП как при СП, так и при МАСГ содержание CD4⁺CD73⁺ Т-хелперов оказалось выше, чем у здоровых людей (p = 0,0096 и 0,0008 соответственно). Содержание CD14⁺CD73⁺ моноцитов у больных МАЗБП, напротив, было снижено в группе СП (p = 0,0013). Обнаружена положительная корреляция между уровнем мРНК гена *NT5E* и уровнем С-реактивного белка (r = 0,566, p = 0,047) у больных МАСГ. Таким образом, у больных МАЗБП и здоровых доноров содержание CD73⁺ иммунных клеток отличается, что может быть связано с патогенезом заболевания и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП); стеатоз печени; стеатогепатит; CD73; CD14⁺ моноциты; CD4⁺ Т-клетки

Для цитирования: Жулай Г. А., Курбатова И. В., Дуданова О. П. Уровень CD73⁺ клеток в крови больных разными формами метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Труды Карельского научного центра РАН. 2026. № 5. С. 40–50. doi: 10.17076/eb2265

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00534 (<https://rscf.ru/project/25-25-00534/>).

G. A. Zhulai^{1*}, I. V. Kurbatova¹, O. P. Dudanova². CD73⁺ CELL LEVEL IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

¹*Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences (11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)*

²*Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)*

The adenosine pathway plays a key role in the development of liver pathologies, in particular by limiting inflammatory responses. The role of ecto-5'-nucleotidase (CD73), which hydrolyzes AMP to extracellular adenosine, in the development of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is poorly understood. The aim of this study was to investigate the mRNA level of the CD73-encoding *NT5E* gene and the frequency of CD4⁺ T cells and CD14⁺ monocytes expressing CD73 in the blood of patients with different forms of MAFLD – hepatic steatosis (HS) and metabolic-associated steatohepatitis (MASH). The mRNA level of the *NT5E* gene in the peripheral blood of healthy individuals (n = 29), HS patients (n = 31) and MASH patients (n = 25) was measured by real-time PCR and the frequency of CD73⁺ cells was determined by flow cytometry. The relationship between the studied parameters and clinical and laboratory blood parameters was assessed. Despite the fact that the examined groups did not differ in *NT5E* gene expression, we found changes in the frequency of individual cell populations expressing CD73. In patients with MAFLD, both HS and MASH, the frequency of CD4⁺CD73⁺ Th cells was higher than in healthy subjects (p = 0.0096 and p = 0.0008, respectively). The frequency of CD14⁺CD73⁺ monocytes in patients with HS, on the contrary, was reduced (p = 0.0013). A significant positive correlation between the level of *NT5E* gene mRNA and the level of C-reactive protein (r = 0.566, p = 0.047) was found in patients with MASH. Thus, the frequency of CD73⁺ immune cells in MAFLD was shown to differ from that in healthy individuals, which may be associated with the pathogenesis of the disease and requires further research.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease; hepatic steatosis; steatohepatitis; CD73; CD14⁺ monocytes; CD4⁺ T cells

For citation: Zhulai G. A., Kurbatova I. V., Dudanova O. P. CD73⁺ cell level in the blood of patients with different forms of metabolic-associated fatty liver disease. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2026. No. 5. P. 40–50. doi: 10.17076/eb2265

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-00534 (<https://rscf.ru/en/project/25-25-00534/>).

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) является наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием печени. По последним данным, распространенность МАЗБП в России и в мире составляет 29–35 % среди взрослого населения [Younossi et al., 2023; Ивашкин и др., 2025]. МАЗБП охватывает спектр клинико-морфологических форм, включающих простой стеатоз печени (СП) и метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) [Loomba et al., 2021]. В отличие от СП, который характеризуется доброкачественным клиническим течением, для МАСГ свойственны дольковое воспаление и баллонная дистрофия гепатоцитов (с фиброзом или без него). МАСГ может прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. В настоящее время актуальной

проблемой гастроэнтерологии является поиск малоинвазивных маркеров, способных дифференцировать МАСГ от СП.

Наряду с формированием инсулинорезистентности, липотоксичности и нарушением аутофагии, сложный патогенез МАЗБП включает в себя воспаление, как фактор, способствующий отягощению заболевания [Peiseler et al., 2022]. В развитии МАЗБП участвуют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, а взаимодействие между иммунными клетками и клетками печени играет роль в прогрессировании заболевания [Diedrich et al., 2020; Peiseler et al., 2022]. Воспалительные реакции и последующий фиброгенез инициируются макрофагами печени, которые в большинстве своем берут начало из циркулирующих моноцитов. Вместе с тем известно, что развитие МАЗБП сопровождается активацией провоспалительных популяций иммунных клеток,

значимую роль при этом играют циркулирующие CD4⁺ Т-хелперы [Diedrich et al., 2020; Peiseler et al., 2022; Topchieva et al., 2024].

Одним из перспективных направлений в ограничении воспаления является исследование аденозинового пути. Внеклеточный аденозин посредством активации аденозиновых рецепторов на поверхности клетки (в основном A2AR) оказывает противовоспалительное действие: снижает пролиферацию и эффекторные функции CD4⁺ Т-хелперов, активирует иммуносупрессорные Treg-клетки, снижает продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов IL-6, IL-12, ФНО α , увеличивает продукцию противовоспалительного IL-10 [Pasquini et al., 2021]. Фермент эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1, или CD39) запускает гидролиз внеклеточного АТФ, накапливающегося в условиях разрушения клеток, гипоксии или ишемии, до АМФ, и далее при участии экто-5'-нуклеотидазы (NT5E, или CD73) из АМФ образуется аденозин. В настоящее время CD39 и CD73 рассматриваются как иммунные чекпойнты, которые являются актуальными мишенями в иммунотерапии различных заболеваний.

CD73 представляет собой гликоилфосфатидилинозитол с молекулярной массой 70 кДа, многофункциональный трансмембранный гликопротеин, связанный с поверхностью клеточных мембран 523 аминокислотами, кодируемые геном *NT5E* (расположенным на участке 6q14-21) [Shi et al., 2023]. CD73 функционирует как фермент, ограничивающий скорость внеклеточной продукции аденозина, как по классическому пути через CD39, так и по альтернативному пути (через CD38/CD157/CD203a/CD73) [Ferretti et al., 2019]. Соответственно, CD73 может регулировать баланс между воспалением и иммунной супрессией.

Известно, что экспрессия CD73 на CD4⁺ Т-клетках может модулировать их противовоспалительные функции [Eichin et al., 2015]. В то же время экспрессия CD73 более характерна для стимулированной *in vitro* провоспалительной популяции моноцитов/макрофагов M1, тогда как на противовоспалительных моноцитах/макрофагах M2 она отсутствует. Хотя активность CD73 на моноцитах/макрофагах не играет существенной роли в их поляризации [Eichin et al., 2015].

Значение CD73 и роль циркулирующих иммунных клеток, экспрессирующих эту эктонуклеотидазу, при МАЖБП малоизучены. В связи с этим целью работы было оценить уровень мРНК гена *NT5E* и содержание CD4⁺ Т-клеток и CD14⁺ моноцитов, экспрессирующих CD73, в крови больных разными формами МАЖБП, СП и МАСГ.

Материалы и методы

Здоровые доноры и пациенты с МАЖБП были обследованы врачами-гастроэнтерологами ЧУЗ КБ «РЖД-медицина» (г. Петрозаводск). Обследовано 29 здоровых человек и 56 больных МАЖБП: 31 человек с простым СП и 25 человек с МАСГ (умеренной и высокой активности). Письменное информированное согласие получено от всех участников. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в табл. 1.

Все пациенты имели признаки метаболического синдрома. Выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат Vivid Pro-7, General Electric, США) с оценкой эхогенности и размеров печени, размеров селезенки, диаметров воротной и селезеночной вен, при доплерографии определялась линейная скорость кровотока в них. Ни у кого из пациентов не было признаков портальной гипертензии – отсутствовал асцит, при эзофагогастроскопии не выявлялись варикозные вены пищевода и кардиального отдела желудка. Больным выполнялась спиральная компьютерная томография печени с оценкой плотности печени, а также слепая чрескожная биопсия печени с оценкой гистологической активности и фиброза по методу Brunt et al. [1999], на основании которой верифицировалась форма МАЖБП: стеатоз (≥ 5 % гепатоцитов) без воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов или стеатогепатит с наличием активного повреждения в форме гепатоцеллюлярной баллонной дегенерации и долькового воспаления (в основном лимфоцитарного с некоторым количеством нейтрофилов), в дополнение к различной степени стеатоза. Среди пациентов с МАСГ не было лиц с выраженным фиброзом печени (согласно гистологическим данным, степень фиброза не выше F2). У обследованных лиц был исключен вирусный генез поражения печени на основании отсутствия серологических маркеров HBV-, HCV-инфекции, аутоиммунный генез – на основании отсутствия аутоантител к структурам гепатоцитов, алкогольный генез – на основании анамнестических, клинических данных, данных шкал CAGE, AUDIT и лекарственный генез – на основании анамнестических данных. Среди пациентов не было лиц, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типов. У всех пациентов имелся хотя бы один кардиометаболический фактор риска, чаще всего – дислипидемия (у 64 % СП и 93 % МАСГ) и висцеральное ожирение – у 100 % пациентов (ИМТ (индекс массы тела) > 25 кг/м²). Здоровые доноры имели нормальный ИМТ, не имели кардиометаболических факторов риска, у них

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика групп исследования

Table 1. Clinical and laboratory description of the study groups

Показатель Index	Контроль Control (n = 29)	СП HS (n = 31)	МАСГ MASH (n = 25)
Возраст, годы Age, years	43,72 ± 1,12 (44,81)	48,43 ± 1,63 (48,10)	46,29 ± 2,27 (47,50)
Мужчин/женщин (n) Men/Women (n)	14/15	15/16	12/13
АлАТ, Ед/л ALT, U/l	16,04 ± 1,25 (14,76)	23,16 ± 1,74 (21,90)	116,80 ± 27,67 (84,85)**
АсАТ, Ед/л AST, U/l	20,60 ± 0,86 (20,35)	23,92 ± 0,90 (23,90)	75,01 ± 8,48 (65,95)**
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μ mol/l	15,14 ± 2,20 (12,20)	15,40 ± 1,38 (13,30)	16,85 ± 2,23 (15,92)*
ЩФ, ед./л AP, U/l	96,37 ± 11,12 (83,20)	141,24 ± 16,17 (143,21)*	173,21 ± 16,54 (165,43)*
СРБ, мг/л CRP, mg/l	1,06 ± 0,17 (0,95)	1,18 ± 0,40 (1,25)	4,87 ± 0,11 (4,87)**
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	8,65 ± 1,94 (6,00)	10,87 ± 2,06 (7,00)	17,38 ± 4,77 (12,00)**
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,12 ± 0,07 (5,02)	5,20 ± 0,10 (5,20)	5,31 ± 0,11 (5,28)
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,04 ± 0,16 (4,96)	5,09 ± 0,19 (5,03)	5,56 ± 0,22 (5,60)*
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,40 ± 0,06 (1,30)	1,36 ± 0,13 (1,11)	1,22 ± 0,12 (1,03)
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	3,01 ± 0,18 (2,56)	2,74 ± 0,15 (2,68)	3,81 ± 0,24 (3,80)**
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,22 ± 0,12 (1,09)	1,81 ± 0,19 (1,55)	1,91 ± 0,14 (1,94)*
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,88 ± 1,10 (23,77)	33,81 ± 0,78 (33,10)*	34,40 ± 1,13 (34,25)*

Примечание. Здесь и далее: СП – стеатоз печени, МАСГ – метаболически ассоциированный стеатогепатит. Данные представлены в виде $M \pm m$, в скобках – медиана. Достоверное отличие от: * – контроля, # – группы СП (U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони).

Note. Here and further: HS – hepatic steatosis, MASH – metabolic-associated steatohepatitis. Data are presented as $M \pm m$, with the median in brackets. Significant difference from: * – control, # – HS group (U Mann – Whitney test with Bonferroni correction).

были нормальные функциональные печеночные тесты, нормальная структура печени при сонографии и нормальная жесткость печени.

Исследование одобрено Комитетом по медицинской этике Министерства здравоохранения Республики Карелия и Петрозаводского государственного университета (протокол № 48 от 10 марта 2023 г.).

Оценка печеночных функциональных проб – уровня АлАТ, АсАТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы, общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) – проведена на анализаторе Random Access F-15 (BioSystems, Испания) с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Уровень ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли методом Вестергрена.

В качестве материала для исследования использовали образцы венозной крови обследованных лиц до назначения терапии.

Тотальную РНК из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) выделяли с помощью реагента ExtractRNA («Евроген», Россия). Синтез кДНК был выполнен с использованием случайных гексапраймеров и MMLV-обратной транскриптазы («Евроген»). Относительный уровень транскриптов гена *NT5E* оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе Light Cycler (Roshe, Германия) с использованием набора qPCRmix-HS SYBR («Евроген»). В качестве референсного использован ген *18S rRNA*. Праймеры для амплификации гена *NT5E*: прямой 5'-ATTGCAAAGTGGTTCAAAGTCA-3', обратный 5'-ACACTTGGCCAGTAAATAGGG-3' и гена *18S rRNA*: прямой 5'-AGAAACGGCTACCACATCCA-3', обратный 5'-CACCAGACTTGCCCTCCA-3'. Специфичность продуктов амплификации проверяли плавлением ПЦР-фрагментов. Повторность при ПЦР-анализе – 3-кратная. Относительный уровень транскриптов оценивали по [Livak, Schmittgen, 2001].

Оценку относительного содержания клеток, экспрессирующих CD73, проводили на проточном цитометре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Образцы крови окрашивали PE-, PerCP-, PE-C7-меченными моноклональными антителами против CD73, CD4 и CD14 антигенов, а также соответствующими изотипическими контролями (Sony Biotechnology, США). Для определения CD73-экспрессирующих моноцитов был использован FMO (флюорохром минус один) контроль. Эритроциты лизировали реагентом BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences, США). Абсолютное количество клеток рассчитывалось исходя из данных клинического анализа крови. Исследование выполнено на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Статистический анализ проведен с использованием программы GraphPad Prism v.8. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. При сравнении изучаемых показателей в группах использовали критерий Н Краскала – Уоллиса с последующим парным сравнением групп с помощью критерия У Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Взаимосвязь показателей оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов с СП, МАСГ и здоровых людей (табл. 1). Полученные данные соответствуют клинической картине МАЖБП. У пациентов с МАСГ по сравнению с больными СП повышен уровень активности аминотрансфераз в крови, клинических маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и ЛПНП.

В нормальных условиях CD73 экспрессируется на многих клетках: эндотелиальных, мезенхимальных и стромальных, а также на различных иммунных клетках, включая Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры, дендритные клетки и моноциты/макрофаги. В работе оценивали CD4⁺ Т-клетки и CD14⁺ моноциты, как клетки, модулирующие воспалительную реакцию. Экспрессия на этих клетках молекулы CD73 не является специфической для популяции. Она регулируется множеством факторов микроокружения, таких как провоспалительные цитокины, окислительный стресс и условия гипоксии [Shi et al., 2023].

В работе исследовали уровень мРНК гена *NT5E*, кодирующего фермент CD73, в ЛПК обследованных лиц (табл. 2). У здоровых доноров уровень мРНК гена *NT5E* составил $0,0012 \pm 0,0004$ (медиана 0,0002) отн. ед., у больных СП – $0,0028 \pm 0,0009$ (0,0002) отн. ед., у больных МАСГ – $0,0024 \pm 0,0008$ (0,0005) отн. ед. По результатам дисперсионного анализа Краскала – Уоллиса не обнаружено межгрупповых различий по уровню мРНК гена *NT5E* у больных МАЖБП ($H = 0,885$; $p > 0,05$).

Наряду с этим обнаружены межгрупповые различия по относительному ($H = 11,16$; $p = 0,004$) и абсолютному ($H = 6,276$; $p = 0,0434$) содержанию CD4⁺CD73⁺ Т-хелперов. Показано, что у больных МАЖБП повышено относительное содержание CD4⁺CD73⁺ Т-клеток в периферической крови как при СП, так и при МАСГ по сравнению со здоровыми донорами (рис. 1 и 2, а). Стоит отметить, что у обследованных больных МАЖБП количество CD4⁺ Т-хелперов было выше, чем у здоровых доноров (табл. 2). Полученные нами данные (табл. 2) согласуются с результатами другого исследования [Diedrich et al., 2020].

Вероятно, повышенное количество CD4⁺CD73⁺ Т-клеток связано с высоким

Таблица 2. Содержание CD4⁺ Т-хелперов и CD14⁺ моноцитов в крови больных разными формами МАЖБП
Table 2. Content of CD4⁺ T-helpers and CD14⁺ monocytes in the blood of patients with different forms of MAFLD

	Контроль Control		СП HS		МАСГ MASH	
	Относительное кол-во, % Relative quantity, %	Абсолютное кол-во, $\times 10^9$ /л Absolute quantity, $\times 10^9$ /L	Относительное кол-во, Relative quantity, %	Абсолютное кол-во, $\times 10^9$ /л Absolute quantity, $\times 10^9$ /L	Относительное кол-во, Relative quantity, %	Абсолютное кол-во, $\times 10^9$ /л Absolute quantity, $\times 10^9$ /L
CD4 ⁺ Т-клетки/ T cells	$34,3 \pm 2,9$	$0,71 \pm 0,08$	$43,43 \pm 1,87^*$	$1,02 \pm 0,05^*$	$43,45 \pm 2,13^*$	$0,97 \pm 0,07$
CD14 ⁺ моноциты/ monocytes	$6,31 \pm 0,2$	$0,39 \pm 0,02$	$6,78 \pm 0,50$	$0,48 \pm 0,04$	$6,26 \pm 0,65$	$0,45 \pm 0,04$

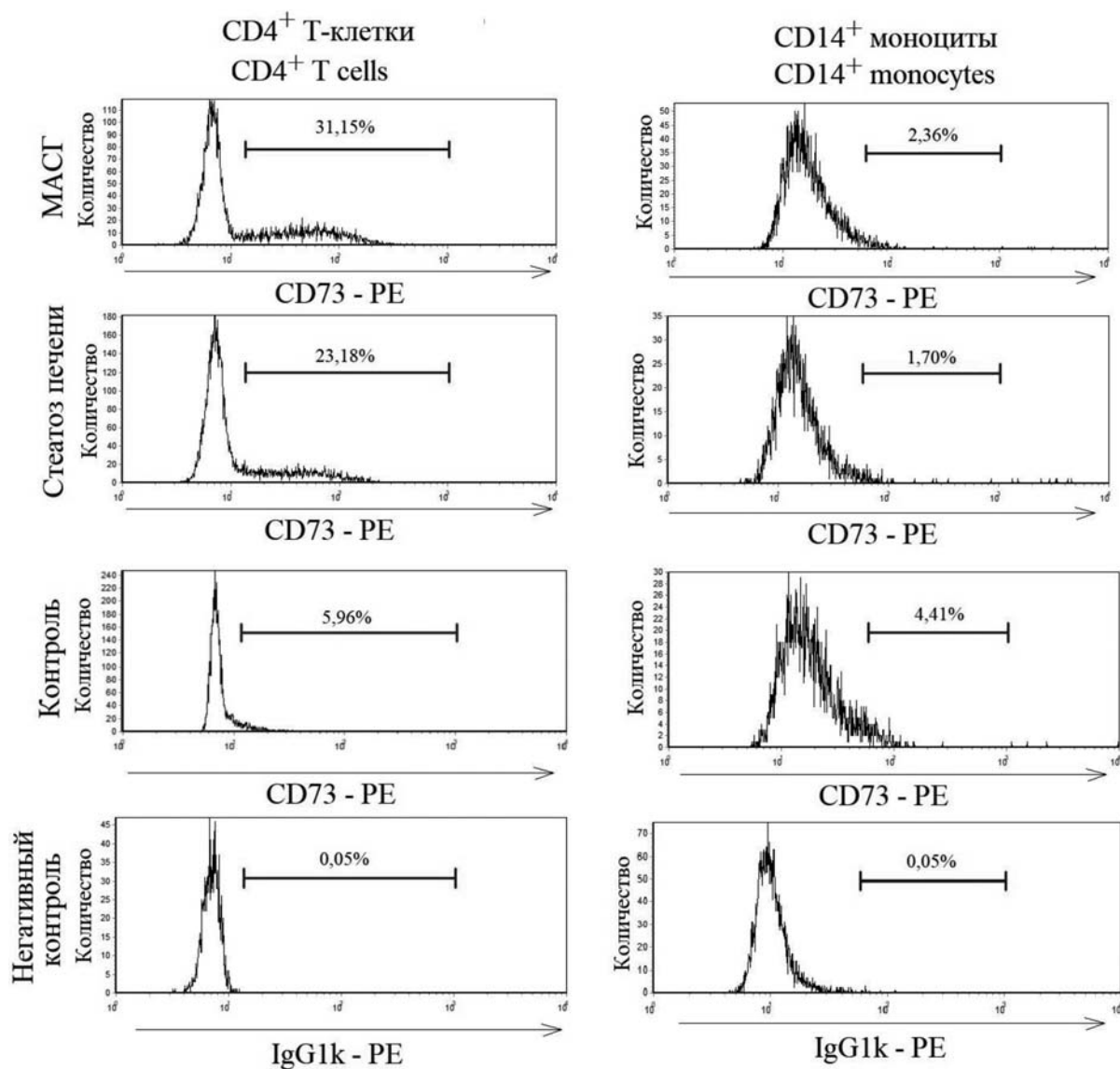


Рис. 1. Интенсивность флуоресценции CD73-PE на CD4⁺ T-клетках и CD14⁺ моноцитах у отдельных представителей обследованных групп

Fig. 1. CD73-PE fluorescence intensity on CD4⁺ T cells and CD14⁺ monocytes in individual representatives of the examined groups

содержанием самих CD4⁺ T-клеток при МАЖБП. Популяция CD4⁺ T-клеток гетерогенна. T. Diedrich и соавт. отмечают, что среди CD4⁺ T-клеток у больных МАЖБП преобладали T-хелперы второго типа (Th2), но не Th1-, Th17- или Treg-клетки [Diedrich et al., 2020]. Другие авторы указывают на роль Th1- и Th17-клеток в развитии МАЖБП [Torchieva et al., 2024]. С другой стороны, известно, что, независимо от своей ферментативной активности, CD73 обеспечивает костимулирующий сигнал для активации лимфоцитов и опосредует адгезию лимфоцитов к эндотелию [Schneider et al., 2019]. Так, дефицит CD73

защищал животных от экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, уменьшая миграцию патогенных иммунных клеток в мозг [Mills et al., 2008].

В то же время в результате анализа Красскала – Уоллиса обнаружены межгрупповые различия по относительному ($N = 9,693$; $p = 0,008$) и абсолютному ($N = 6,393$; $p = 0,0409$) содержанию у больных МАЖБП CD14⁺CD73⁺ моноцитов. Показано, что относительное и абсолютное количество CD14⁺CD73⁺ моноцитов было ниже при СП по сравнению с контролем (рис. 2, б), в отличие от CD4⁺CD73⁺ T-хелперов. При этом число самих моноцитов у больных СП

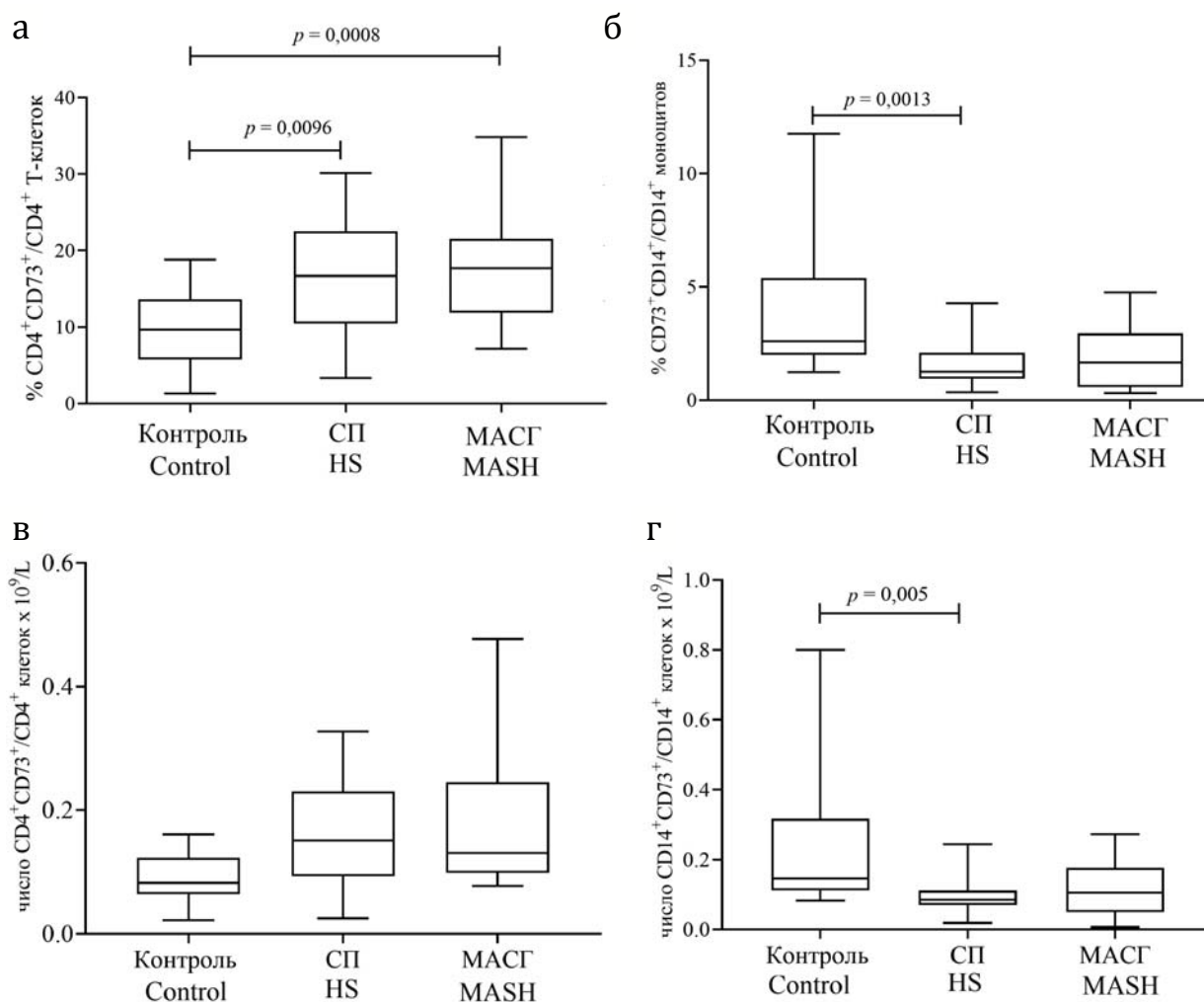


Рис. 2. Содержание $CD4^+$ Т-хелперов (а, в) и $CD14^+$ моноцитов (б, г), экспрессирующих эктонуклеотидазу CD73, в крови больных разными формами МАЖБП:

представлены *Me*, межквартильный размах, минимальное и максимальное значения

Fig. 2. Content of $CD4^+$ T-helpers (а, в) and $CD14^+$ monocytes (б, г) expressing CD73 in the blood of patients with different forms of MAFLD:

Mean, interquartile range, minimum, and maximum values are presented

было на уровне контроля (табл. 2). Полученные данные, скорее всего, связаны с перераспределением популяций M1 и M2 моноцитов/макрофагов у больных МАЖБП. Из литературы известно, что при МАСГ в крови преобладают провоспалительные M1 моноциты [Vonghia et al., 2015], которые, как показано в других исследованиях [Sciaraffia et al., 2014; Eichin et al., 2015], характеризуются экспрессией CD73. Вероятно, с этим связано отсутствие различий в содержании $CD14^+CD73^+$ моноцитов в группе МАСГ (рис. 2, б, г). Возможно, при СП, воспаление при котором выражено в меньшей степени по сравнению с МАСГ, включаются

механизмы, ограничивающие провоспалительные $CD14^+CD73^+$ моноциты.

В работе проведена оценка связи уровня мРНК гена *NT5E*, содержания $CD73^+$ клеток ($CD4^+$ Т-хелперов и $CD14^+$ моноцитов) с клинико-лабораторными показателями пациентов с СП и МАСГ (табл. 1). В результате обнаружена значимая положительная корреляция между уровнем мРНК гена *NT5E* и уровнем СРБ ($r = 0,566$; $p = 0,047$) у больных МАСГ, которая отсутствовала у пациентов с СП. Корреляция уровня мРНК гена *NT5E* с СРБ при МАСГ может быть связана с накоплением внеклеточного АТФ и необходимостью его гидролиза.

Роль CD73 при развитии МАЖБП в настоящее время малоизучена. Больше известно о роли CD73 на локальном уровне, в ткани печени, из экспериментальных моделей. Гидролизую АМФ до аденозина, фермент CD73 может выполнять защитную функцию через аденозиновые рецепторы, тем самым ограничивая воспаление печени и способствуя ее регенерации. На экспериментальных моделях стеатогепатита показано, что CD73 может блокировать сигнальный путь TLR4/MyD88/NF-κB, снижать секрецию IL-6 и IL-1β и замедлять воспалительный процесс [Liu et al., 2022]. Кроме того, известно, что в печени пациентов с МАЖБП уровень мРНК гена *NT5E* был снижен по сравнению с нормой [Snider et al., 2013]. С другой стороны, в литературе обсуждается негативная роль CD73 в формировании фиброза разных тканей, в том числе и печени [Peng et al., 2008; Andrade et al., 2011; Fausther et al., 2012; Yang et al., 2024]. Так, ингибирование CD73 ослабляло фиброз печени в экспериментальных моделях посредством воздействия на звездчатые клетки. А CD73-дефицитные мыши были резистентны к экспериментальному фиброзу печени [Andrade et al., 2011].

Значение CD73 на системном уровне, в периферической крови, исследовано слабо. МАЖБП имеет сложный патогенез, в котором участвуют множество патогенных факторов и внепеченочных проявлений. МАСГ часто отягощается целым рядом коморбидных патологий (сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек и др.), что затрудняет исследование роли отдельных популяций клеток в воспалении на системном уровне.

Заключение

CD73 является важным компонентом CD39/CD73-аденозинового пути. Его роль в патогенезе МАЖБП до конца не ясна. При МАСГ повышен уровень клинических маркеров воспаления СОЭ, СРБ, повышены концентрации провоспалительных цитокинов, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-6 по сравнению со здоровыми лицами [Шиповская и др., 2025]. У больных МАСГ, так же как и у больных СП, содержание CD4⁺CD73⁺ Т-клеток было выше, чем у здоровых доноров. Обнаружены различия в содержании CD14⁺CD73⁺ моноцитов у больных СП, количество которых было снижено, но не при МАСГ. В то же время показано, что значимых различий между формами заболевания, СП и МАСГ, в содержании CD4⁺CD73⁺ Т-хелперов и CD14⁺CD73⁺ моноцитов нет. Таким образом,

для разных клеточных популяций CD73 может иметь неодинаковое значение. В связи с этим использование таких показателей, как уровень мРНК гена *NT5E*, содержание CD4⁺CD73⁺ Т-хелперов и CD14⁺CD73⁺ моноцитов в крови, в качестве биомаркера СП или МАСГ и мишени для терапии заболевания затруднено. Полученные данные являются основой для дальнейшего исследования роли CD73 при МАЖБП.

Литература

- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маевская М. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Жаркова М. С., Грешишникова В. Р., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Богомолов П. О., Бредер В. В., Винницкая Е. В., Гейвандова Н. И., Голованова Е. В., Гриневиц В. Б., Дощицин В. Л., Дудинская Е. Н., Ершова Е. В., Кодзоева Х. Б., Козлова И. В., Комшилова К. А., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Лоранская И. Д., Маев И. В., Мартынов А. И., Мехтиев С. Н., Мишина Е. Е., Надинская М. Ю., Никитин И. Г., Осипенко М. Ф., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Погосова Н. В., Радченко В. Г., Ройтберг Г. Е., Сайфутдинов Р. Г., Самсонов А. А., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Тарасова Л. В., Тарзиманова А. И., Ткачева О. Н., Ткаченко Е. И., Трошина Е. А., Туркина С. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В., Шамхалова М. Ш., Шархун О. О., Шестакова М. В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. Т. 35, № 1. С. 94–152. doi: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152
- Шиповская А. А., Дуданова О. П., Курбатова И. В. Воспалительные цитокины, растворимые рецепторы интерлейкина-6 и фрагментированный цитокекрин-18 как индикаторы неалкогольного стеатогепатита // Терапевтический архив. 2025. Т. 97, № 2. С. 115–120. doi: 10.26442/00403660.2025.02.203123
- Andrade C. M. B., Lopez P. L. C., Noronha B. T., Wink M. R., Borojevic R., Margis R., Lenz G., Battastini A. M., Guma F. C. Ecto-5'-nucleotidase/CD73 knockdown increases cell migration and mRNA level of collagen I in a hepatic stellate cell line // Cell Tissue Res. 2011. Vol. 344, no. 2. P. 279–286. doi: 10.1007/s00441-011-1140-7
- Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., Neuschwander-Tetri B. A., Bacon B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94, no. 9. P. 2467–2474. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x

- Diedrich T., Kummer S., Galante A., Drolz A., Schlicker V., Lohse A. W., Kluwe J., Eberhard J. M., Schulze Zur Wiesch J. Characterization of the immune cell landscape of patients with NAFLD // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, no. 3. e0230307. doi: 10.1371/journal.pone.0230307
- Eichin D., Laurila J. P., Jalkanen S., Salmi M. CD73 Activity is dispensable for the polarization of M2 macrophages // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, no. 8. e0134721. doi: 10.1371/journal.pone.0134721
- Fausther M., Sheung N., Saiman Y., Bansal M. B., Dranoff J. A. Activated hepatic stellate cells upregulate transcription of ecto-5'-nucleotidase/CD73 via specific SP1 and SMAD promoter elements // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. Vol. 303, no. 8. P. G904–G914. doi: 10.1152/ajpgi.00015.2012
- Ferretti E., Horenstein A. L., Canzonetta C., Costa F., Morandi F. Canonical and non-canonical adenosinergic pathways // *Immunol. Lett.* 2019. Vol. 205. P. 25–30. doi: 10.1016/j.imlet.2018.03.007
- Liu Z. N., Wu X., Fang Q., Li Z. X., Xia G. Q., Cai J. N., Lv X. W. CD73 attenuates alcohol-induced liver injury and inflammation via blocking TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway // *JIR*. 2022. Vol. 15. P. 53–70. doi: 10.2147/JIR.S341680
- Livak K. J., Schmittgen T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method // *Methods*. 2001. Vol. 25, no. 4. P. 402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
- Loomba R., Friedman S. L., Shulman G. I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease // *Cell*. 2021. Vol. 184, no. 10. P. 2537–2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015
- Mills J. H., Thompson L. F., Mueller C., Waickman A. T., Jalkanen S., Niemela J. CD73 is required for efficient entry of lymphocytes into the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. P. 9325–9330. doi: 10.1073/pnas.0711175105
- Pasquini S., Contri C., Borea P. A., Vincenzi F., Varani K. Adenosine and inflammation: here, there and everywhere // *IJMS*. 2021. Vol. 22, no. 14. P. 7685. doi: 10.3390/ijms22147685
- Peiseler M., Schwabe R., Hampe J., Kubes P., Heikenwälder M., Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease – novel insights into cellular communication circuits // *J. Hepatol.* 2022. Vol. 77, no. 4. P. 1136–1160. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.012
- Schneider E., Rissiek A., Winzer R., Puig B., Rissiek B., Haag F., Mittrücker H. W., Magnus T., Tolosa E. Generation and function of non-cell-bound CD73 in inflammation // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1729. doi: 10.3389/fimmu.2019.01729
- Sciaraffia E., Riccomi A., Lindstedt R., Gesa V., Cirelli E., Patrizio M., De Magistris M. T., Vendetti S. Human monocytes respond to extracellular cAMP through A2A and A2B adenosine receptors // *J. Leukoc. Biol.* 2014. Vol. 96, no. 1. P. 113–122. doi: 10.1189/jlb.3A0513-302RR
- Shi H., Dai H., Sun Q., Wang S., Chen Y. CD73, a significant protein in liver diseases // *Front. Med.* 2023. Vol. 10. P. 1147782. doi: 10.3389/fmed.2023.1147782
- Snider N. T., Griggs N. W., Singla A., Moons D. S., Weerasinghe S. V., Lok A. S., Ruan C., Burant C. F., Conjeevaram H. S., Omary M. B. CD73 (ecto-5'-nucleotidase) hepatocyte levels differ across mouse strains and contribute to mallory-denk body formation // *Hepatology*. 2013. Vol. 58, no. 5. P. 1790–1800. doi: 10.1002/hep.26525
- Topchieva L. V., Kurbatova I. V., Dudanova O. P., Vasileva A. V., Zhulai G. A. Immune cell balance as potential biomarker of progressing non-alcoholic fatty liver disease // *Genes & Cells*. 2024. Vol. 19, no. 1. P. 105–125. doi: 10.17816/gc610252
- Peng Z., Fernandez P., Wilder T., Yee H., Chiriboga L., Chan E. S., Cronstein B. N. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated extracellular adenosine production plays a critical role in hepatic fibrosis // *FASEB J.* 2008. Vol. 22. P. 2263–2272. doi: 10.1096/fj.07-100685
- Vonghia L., Magrone T., Verrijken A., Michielsens P., Van Gaal L., Jirillo E. Peripheral and hepatic vein cytokine levels in correlation with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-related metabolic, histological, and haemodynamic features // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, no. 11. e0143380. doi: 10.1371/journal.pone.0143380
- Yang L., Gao Z. W., Wu X. N., Liu C., Zhang J., Zhang H. Z., Dong K. CD73 blockade alleviated hepatic fibrosis via inhibiting hepatic stellate cells proliferation and activation // *CMP*. 2024. Vol. 17. Art. 220323214863. doi: 10.2174/1874467216666230322113039
- Younossi Z. M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review // *Hepatology*. 2023. Vol. 77, no. 4. P. 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004

References

- Andrade C. M. B., Lopez P. L. C., Noronha B. T., Wink M. R., Borojevic R., Margis R., Lenz G., Battastini A. M., Guma F. C. Ecto-5'-nucleotidase/CD73 knockdown increases cell migration and mRNA level of collagen I in a hepatic stellate cell line. *Cell Tissue Res.* 2011;344(2):279–286. doi: 10.1007/s00441-011-1140-7
- Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., Neuschwander-Tetri B. A., Bacon B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94(9):2467–2474. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x
- Diedrich T., Kummer S., Galante A., Drolz A., Schlicker V., Lohse A. W., Kluwe J., Eberhard J. M., Schulze Zur Wiesch J. Characterization of the immune cell landscape of patients with NAFLD. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230307. doi: 10.1371/journal.pone.0230307
- Eichin D., Laurila J. P., Jalkanen S., Salmi M. CD73 Activity is dispensable for the polarization of M2 macrophages. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134721. doi: 10.1371/journal.pone.0134721
- Fausther M., Sheung N., Saiman Y., Bansal M. B., Dranoff J. A. Activated hepatic stellate cells upregulate transcription of ecto-5'-nucleotidase/CD73 via specific SP1 and SMAD promoter elements. *Am. J. Physiol.*

Gastrointest. Liver Physiol. 2012;303(8):G904–G914. doi: 10.1152/ajpgi.00015.2012

Ferretti E., Horenstein A. L., Canzonetta C., Costa F., Morandi F. Canonical and non-canonical adenosinergic pathways. *Immunol. Lett.* 2019;205:25–30. doi: 10.1016/j.imlet.2018.03.007

Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maevskaya M. V., Raikhel'son K. L., Okovityi S. V., Zharkova M. S., Grechishnikova V. R., Abduganieva D. I., Alekseenko S. A., Ardatskaya M. D., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Bogomolov P. O., Breder V. V., Vinnitskaya E. V., Geyvandova N. I., Golovanova E. V., Grinevich V. B., Doshchitsin V. L., Dudinskaya E. N., Ershova E. V., Kodzoeva K. B., Kozlova I. V., Komshilova K. A., Konev Yu. V., Korochanskaya N. V., Kotovskaya Yu. V., Kravchuk Yu. A., Loranskaya I. D., Maev I. V., Martynov A. I., Mekhtiev S. N., Mishina E. E., Nadinskaia M. Yu., Nikitin I. G., Osipenko M. F., Ostroumova O. D., Pavlov Ch. S., Pogossova N. V., Radchenko V. G., Roytberg G. E., Saifutdinov R. G., Samsonov A. A., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tarasova L. V., Tarzimanova A. I., Tkacheva O. N., Tkachenko E. I., Troshina E. A., Turkina S. V., Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Khlynova O. V., Tsyganova Yu. V., Shamkhalova M. Sh., Sharkhun O. O., Shestakova M. V. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(1):94–152. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152

Liu Z. N., Wu X., Fang Q., Li Z. X., Xia G. Q., Cai J. N., Lv X. W. CD73 Attenuates alcohol-induced liver injury and inflammation via blocking TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *JIR.* 2022;15:53–70. doi: 10.2147/JIR.S341680

Livak K. J., Schmittgen T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2– $\Delta\Delta$ CT method. *Methods.* 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262

Lomba R., Friedman S. L., Shulman G. I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537–2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015

Mills J. H., Thompson L. F., Mueller C., Waickman A. T., Jalkanen S., Niemela J. CD73 is required for efficient entry of lymphocytes into the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105:9325–9330. doi: 10.1073/pnas.0711175105

Pasquini S., Contri C., Borea P. A., Vincenzi F., Varani K. Adenosine and inflammation: here, there and everywhere. *IJMS.* 2021;22(14):7685. doi: 10.3390/ijms22147685

Peiseler M., Schwabe R., Hampe J., Kubes P., Heikenwälder M., Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease – novel insights into cellular communication circuits. *J. Hepatol.* 2022;77(4):1136–1160. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.012

Schneider E., Rissiek A., Winzer R., Puig B., Rissiek B., Haag F., Mittrücker H.W., Magnus T., Tološa E. Generation and function of non-cell-bound CD73 in inflammation. *Front. Immunol.* 2019;10:1729. doi: 10.3389/fimmu.2019.01729

Sciaraffia E., Riccomi A., Lindstedt R., Gesa V., Cirelli E., Patrizio M., De Magistris M. T., Vendetti S. Human monocytes respond to extracellular cAMP through A2A and A2B adenosine receptors. *J. Leukoc. Biol.* 2014;96(1):113–122. doi: 10.1189/jlb.3A0513-302RR

Shi H., Dai H., Sun Q., Wang S., Chen Y. CD73, a significant protein in liver diseases. *Front. Med.* 2023;10:1147782. doi: 10.3389/fmed.2023.1147782

Shipovskaya A. A., Dudanova O. P., Kurbatova I. V. Inflammatory cytokines, soluble interleukin-6 receptors, and fragmented cytokeratin-18 as indicators of non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2025;97(2):115–120. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2025.02.203123

Snider N. T., Griggs N. W., Singla A., Moons D. S., Weerasinghe S. V., Lok A. S., Ruan C., Burant C. F., Conjeevaram H. S., Omary M. B. CD73 (ecto-5'-nucleotidase) hepatocyte levels differ across mouse strains and contribute to mallory-denk body formation. *Hepatology.* 2013;58(5):1790–1800. doi: 10.1002/hep.26525

Topchieva L. V., Kurbatova I. V., Dudanova O. P., Vasileva A. V., Zhulai G. A. Immune cell balance as potential biomarker of progressing non-alcoholic fatty liver disease. *Genes & Cells.* 2024;19(1):105–125. doi: 10.17816/gc610252

Peng Z., Fernandez P., Wilder T., Yee H., Chiriboga L., Chan E. S., Cronstein B. N. Ecto-5'-nucleotidase (CD73)-mediated extracellular adenosine production plays a critical role in hepatic fibrosis. *FASEB J.* 2008;22:2263–2272. doi: 10.1096/fj.07-100685

Vonghia L., Magrone T., Verrijken A., Michielsen P., Van Gaal L., Jirillo E. Peripheral and hepatic vein cytokine levels in correlation with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-related metabolic, histological, and haemodynamic features. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0143380. doi: 10.1371/journal.pone.0143380

Yang L., Gao Z. W., Wu X. N., Liu C., Zhang J., Zhang H. Z., Dong K. CD73 Blockade alleviated hepatic fibrosis via inhibiting hepatic stellate cells proliferation and activation. *CMP.* 2024;17:220323214863. doi: 10.2174/1874467216666230322113039

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 non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004

Поступила в редакцию / received: 03.12.2025; принята к публикации / accepted: 15.12.2025.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жулай Галина Анатольевна

канд. биол. наук, научный сотрудник
лаборатории генетики

e-mail: zhgali-111@yandex.ru

Курбатова Ирина Валерьевна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник
лаборатории генетики

e-mail: irina7m@yandex.ru

Дуданова Ольга Петровна

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой
пропедевтики внутренних болезней и гигиены

e-mail: odudanova@gmail.com

CONTRIBUTORS:

Zhulai, Galina

Cand. Sci. (Biol.), Researcher

Kurbatova, Irina

Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher

Dudanova, Olga

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department