

УДК 616.36-003.826+616.36-004]-07:616-018.74-008.1-078.33

DOI: 10.17816/pmj38454-61

ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТЕАТОЗЕ И ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ

И.А. Булатова, А.М. Мифтахова, И.Л. Гуляева*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

SEVERITY OF INFLAMMATORY SYNDROME AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STEATOSIS AND LIVER FIBROSIS

I.A. Bulatova, A.M. Miftakhova, I.L. Gulyaeva*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить выраженность воспалительного синдрома по сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6, синдрома эндотелиальной дисфункции по уровню васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и функциональной активности фактора Виллебранда (ФВ) в крови у пациентов с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и фиброзом печени (ФП) вирусного генеза.

Материалы и методы. Обследовано 52 пациента с НАСП и 27 больных ФП вирусной этиологии (гепатит С). Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц. В крови определяли концентрации ФНО- α , ИЛ-6 и ВЭФР методом иммуноферментного анализа. Функциональную активность ФВ измеряли по уровню агрегации с индуктором ристоцетином на лазерном агрегометре.

Результаты. По результатам ИФА у пациентов обеих исследуемых групп было зарегистрировано повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 53

в сравнении с контролем, более выраженное при вирусном ФП. Гиперпродукция ВЭФР наблюдалась в обеих группах пациентов, причем при вирусном ФП концентрация данного маркера была значимо

© Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., 2021

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Мифтахова А.М. – аспирант кафедры патологической физиологии; Гуляева И.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии].

© Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., 2021

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Head of Department of Normal Physiology, Professor of Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Miftakhova A.M. – postgraduate student, Department of Pathological Physiology; Gulyaeva I.L. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathological Physiology].

выше, чем при НАСП ($p = 0,002$). Функциональная активность ФВ у больных НАСП и в группе с ФП также достоверно превышала значения контроля, но значимых различий между нозологическими формами не отмечалось ($p = 0,675$).

Выводы. Течение НАСП и вирусного ФП характеризуется развитием воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции, ассоциированными с увеличением выработки провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и гиперпродукцией ВЭФР, более выраженными при ФП. Функциональная активность ФВ также повышается при обеих нозологических формах, но без значимых различий.

Ключевые слова. Неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени, цитокины, эндотелиальная дисфункция.

Objective. To evaluate the severity of the inflammatory syndrome by the serum concentration of proinflammatory cytokines of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6, endothelial dysfunction syndrome (ED) by the level of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and the functional activity of Willebrand factor (WF) in the blood of patients with nonalcoholic liver steatosis (NALS) and liver fibrosis (LF) of viral genesis.

Materials and methods. 52 patients with NALS and 27 patients with LF of viral etiology (hepatitis C) were examined. The control group included 20 practically healthy individuals. The concentrations of TNF- α , IL-6 and VEGF were determined in the blood by enzyme immunoassay. The functional activity of WF was measured by the level of aggregation with the inducer ristocetin using laser aggregometer.

Results. According to the results of ELISA, an increase in serum levels of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 was registered in patients of both study groups in comparison with the control, being more pronounced in patients with viral LF. Hyperproduction of VEGF was observed in both groups of patients, and the concentration of this marker was significantly higher in viral LF than in patients with NALS ($p = 0.002$). The functional activity of WF in patients with NALS and in the group with LF also significantly exceeded the control values, but there were no significant differences between the nosological forms ($p = 0.675$).

Conclusions. The course of NALS and viral LF is characterized by the development of an inflammatory syndrome and ED, associated with an increase in the production of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 and hyperproduction of VEGF, more pronounced in LF. The functional activity of WF also increases in both nosological forms, but without significant differences.

Keywords. Nonalcoholic liver steatosis, liver fibrosis, cytokines, endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Основную долю хронических заболеваний печени составляют неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и хронические вирусные гепатиты. Одним из компонентов сложного патогенеза развития и прогрессирования неалкогольной НАЖБП является воспаление, непосредственными факторами которого являются нарушенные функции внутриклеточных структур митохондрий и активация свободных радикалов, вызывающие гибель гепатоцитов и развитие фиброза. Свободные радикалы запускают реакции перекисного

окисления липидов и секрецию провоспалительных цитокинов, что приводит к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты перекисного окисления липидов, некроз гепатоцитов и цитокины являются активаторами стеллчатых клеток Ито, стимуляция которых сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [1–4].

Нарушения внутрипеченочной гемодинамики при фиброзе печени (ФП) нередко связывают с повреждением эндотелиальной

выстилки синусоидов и эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Причем отягощение патологии эндотелийзависимой вазодилатации напрямую зависит от прогрессирования фиброза [5].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что ЭД определенно имеет место при стеатогепатите, проявляется повышением уровня васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР). При стеатозе печени достоверное повышение маркеров ЭД подтверждено только в части исследований, в то время как в других исследованиях сообщается об отсутствии различий между пациентами со стеатозом печени и здоровыми людьми.

В ряде исследований, проведенных на крысах с НАЖБП и метаболическим синдромом, было показано, что ЭД возникает еще до начала воспаления и развития фиброза в печени [6, 7].

Цель исследования – оценить выраженность воспалительного синдрома по сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6, синдрома ЭД по уровню ВЭФР и функциональной активности фактора ФВ в крови у пациентов с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и ФП вирусного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 52 пациентов с НАСП, в том числе 17 мужчин (33 %) и 35 женщин (67 %), средний возраст $43,0 \pm 11,1$ г., 27 больных ФП вирусной этиологии (гепатит С), среди которых было 14 (52 %) мужчин и 13 (48 %) женщин, средний возраст $37,6 \pm 4,3$ г. Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц.

В группу НАСП отнесли пациентов с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 или окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), признаками стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, не имеющих синдрома цитолиза. В группу с ФП включили пациентов с подтвержденным серологическими и генетическими методами гепатитом С. Оценку выраженности ФП проводили с помощью ультразвуковой эластографии на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция): плотность печени по данным эластографии составила 6,7 (6,1; 7,3), что соответствует стадии F1–2.

Концентрации ФНО- α , ИЛ-6 и ВЭФР в сыворотке крови определяли с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа и регистрацией результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США). Функциональную активность ФВ оценивали по уровню агрегации с индуктором ристоцетином реактивами фирмы НПО «РЕНАМ» (Россия, г. Москва) на лазерном агрегометре «Биола-230LA» НПФ «БИОЛА» (Россия, г. Москва).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015 [8].

Для анализа количественных признаков применялись медиана (*Me*) и квартили (*Q1*, *Q3*). Для сравнения двух групп между собой использовали критерий Манна – Уитни (*U*). Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось

с помощью коэффициента корреляции (r). Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины представлены в виде доверительных (95 %) интервалов: средние величины – $M \pm 2 m$ или $Me (x_j - x_k)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ИФА у пациентов обеих исследуемых групп зарегистрировано повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в сравнении с контролем (таблица).

Полученные данные согласуются с рядом других исследований, изучающих взаимосвязь между уровнями провоспалительных цитокинов в крови пациентов со стеатозом печени и выраженностью морфологических изменений в печени. У больных НАЖБП, по некоторым данным, обнаружено значимое повышение ФНО- α и ИЛ-6, значимая положительная корреляционная связь между ФНО- α и печеночными ферментами, а также высказано предположение, что уровень ФНО- α может отражать активность стеатогепатита [9]. Другие исследователи предложили устанавливать диагноз стеатоза печени при увеличении содержания ИЛ-6 и также выявили прямую корреляцию между ФНО- α и уровнем трансаминаз [10].

Есть работы, в которых установлена положительная корреляция между ФНО- α , ИЛ-6 и индексом гистологической активности в печени. У больных с выраженным стеатозом (2-й и 3-й степени) содержание ФНО- α было выше, чем при первой степени стеатоза [9, 11]. Во многих работах показано, что развитие фибротических изменений в печени связано с уровнем продукции провоспалительных цитокинов [12, 13].

По нашим данным, у пациентов с вирусным ФП сывороточные концентрации ФНО- α и ИЛ-6 были значимо выше, чем у больных НАСП ($p = 0,021$; $p = 0,039$ и $p = 0,002$ соответственно) (см. таблицу). Таким образом, течение НАСП и вирусного ФП ассоциировано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, более выраженной при ФП.

Синдром повреждения эндотелия с гиперпродукцией ВЭФР наблюдался в обеих группах пациентов, причем при вирусном ФП концентрация данного маркера была значимо выше, чем при НАСП ($p = 0,002$). Функциональная активность ФВ у больных НАСП ($p = 0,001$ и $p = 0,01$) и в группе с ФП ($p < 0,001$ и $p = 0,001$) также достоверно превышала данные контрольной группы, но значимых различий между нозологическими формами не отмечалось ($p = 0,675$) (см. таблицу).

Концентрации цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с НАСП, вирусным ФП и в группе контроля

Показатель	Контроль, $n = 20$	НАСП, $n = 52$	ФП, $n = 27$
ФНО- α , пг/мл	0,0 (0,0; 0,0)	1,1 (0,0; 2,1) ¹	2,1 (0,9; 3,1) ^{2,3}
ИЛ-6, пг/мл	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,2) ¹	2,2 (0,4; 7,8) ^{2,3}
ВЭФР, пг/мл	86,7 (10,7; 175,1)	184,6 (94,8; 291,7) ¹	365,0 (232,8; 617,3) ^{2,3}
ФВ, %	78,1 (55,4; 83,8)	94,0 (75,8; 105,8) ¹	93,5 (72,1; 103,5) ²

Примечание: p – значимость различий; ¹ – различия достоверны в группах контроля и СП; ² – различия достоверны в группах контроля и ФП; ³ – различия достоверны в группах СП и ФП.

Повреждение эндотелия сопровождается гиперпродукцией ВЭФР, что, в свою очередь, приводит к капилляризации синусоидов печени на фоне воспаления и прогрессированию фиброза. По данным литературы, увеличение уровня ВЭФР соответствовало выраженности ФП [14, 15].

В ряде других работ приведены сведения, что ФВ значительно повышается при стеатозе, это может быть следствием повреждения эндотелия. При этом показано, что данный маркер в крови коррелирует с выраженностью гистологических изменений в печени [16–18].

В группе пациентов с НАСП концентрация ВЭФР прямо коррелировала с уровнем ФВ ($r = 0,624$; $p < 0,001$), а цитокины ФНО- α и ИЛ-6 – друг с другом ($r = 0,510$; $p = 0,004$). У больных вирусным фиброзом отмечалась прямая взаимосвязь ФНО- α с ИЛ-6 ($r = 0,575$; $p < 0,001$). По данным литературы повышение уровня цитокинов в крови при НАЖБ прямо коррелирует с тяжестью болезни и со степенью ЭД [19, 20].

ВЫВОДЫ

1. Течение НАСП и вирусного ФП характеризуется развитием воспалительного синдрома и ЭД, ассоциированными с увеличением выработки провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и гиперпродукцией ВЭФР, более выраженными при ФП.

2. Функциональная активность ФВ также повышается при обеих нозологических формах, но без значимых различий между ними.

3. Выраженность процессов стеатоза и фиброза в печени нарастает по мере активации механизмов воспаления и повреждения эндотелия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Ковтун О.П. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2018; 13 (168): 119–134.

2. Буеверов А.О., Богомалов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2012; 5: 12–18.

3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2016; 2: 24–42.

4. Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. Фарматека 2014; 6: 80–87.

5. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени. Казанский медицинский журнал 2014; 1 (95): 41–45.

6. Yang L., Kwon J., Popov Y., Gajdos G.B., Ordog T., Brekken R.A., Mukhopadhyay D., Schuppan D., Bi Y., Simonetto D., Shih V.H. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. Gastroenterology 2014; 5 (146): 1339–1350.

7. Драткина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив 2015; 5 (87): 76–83.

8. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ: учеб.-метод. пособие. 3-е изд., испр. и доп. Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; Саратов: Амирит 2019; 96.
9. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Александрович Г.А. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений. Медицинский вестник Северного Кавказа 2011; 1: 9–12.
10. Алдашева Ж.А., Салханов Б.А., Давлятишин Т.И., Аюпова Ж.Г. Оценка диагностической ценности определения некоторых цитокинов в сыворотке крови больных со стеатозами печени. Вестник АГИУВ 2010; 2: 26–28.
11. Zhang Y., Chatzistamou I., Kiaris H. Transcriptomic coordination at hepatic steatosis indicates robust immune cell engagement prior to inflammation. BMC Genomics 2021; 22 (1): 454.
12. Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И. и др. Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 2 (18): 42–47.
13. Daniela Adriana Ion., Mibaela Radulescu, Victoria Aramă et al. Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. BMC Infectious Diseases 2013; 13 (suppl 1).
14. Hammam O., Mahmoud O., Zabran M. et al. A Possible Role for TNF- α in Coordinating Inflammation and Angiogenesis in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. Gastrointest. Cancer Res 2013; 4 (6): 107–114.
15. Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R. et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 5 (27): 412–421.
16. Bilgir O., Bilgir F., Bozkaya G., Calan M. Changes in the levels of endothelium-derived coagulation parameters in nonalcoholic fatty liver disease. Blood Coagul. Fibrinolysis 2014; 2 (25): 151–155.
17. Verrijken A., Francque S., Mertens I. et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2014; 1 (59): 121–129.
18. Targher G., Byrne C.D. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and its hemostatic/thrombotic and vascular complications. Semin Thromb Hemost 2013; 2 (39): 214–228.
19. Пивторак Е.В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 2 (102): 63.
20. Вульф М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. Биомедицинская химия 2018; 64 (5): 444–450.

REFERENCES

1. Morozova T.S., Grishina I.F., Kovtun O.P. Cytokine profile in chronic diffuse liver diseases (literature review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 13 (168): 119–134 (in Russian).
2. Bueverov A.O., Bogomolov P.O. "Cytokine explosion" and the progression of non-

alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* 2012; 5: 12–18 (in Russian).

3. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr.* Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* 2016; 2: 24–42 (in Russian).

4. *Mekhtiev S. N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A.* Modern ideas about liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka* 2014; 6: 80–87 (in Russian).

5. *Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V.* Functional state of the endothelium in patients with viral hepatitis and cirrhosis of the liver. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 1 (95): 41–45 (in Russian).

6. *Yang L., Kwon J., Popov Y., Gajdos G.B., Ordog T., Brekken R.A., Mukhopadhyay D., Schuppan D., Bi Y., Simonetto D., Shab V.H.* Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. *Gastroenterology* 2014; 5 (146): 1339–1350.

7. *Drapkina O.M., Deeva T.A., Ivashkin V.T.* Evaluation of endothelial function and the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskiy arkhiv* 2015; 5 (87): 76–83 (in Russian).

8. *Shelud'ko V.S., Devyatkova G.I.* Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials: ucheb.-metod. posobie. Izd 3-e, ispravl. i dop. Perm': FGBOU VO PGMU im. akademika E.A. Vagnera Minzdrava Rossii; Saratov: Amirit 2019; 96 (in Russian).

9. *Geyvandova N.I., Belova N.G., Aleksandrovich G.A.* Serum cytokines in patients

with non-alcoholic fatty liver disease and their relationship with the severity of morphological changes. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2011; 1: 9–12 (in Russian).

10. *Aldasheva Zh.A., Salkhanov B.A., Davlyatshin T.I., Ayupova Zh.G.* Evaluation of the diagnostic value of the determination of certain cytokines in the blood serum of patients with liver steatosis. *Vestnik AGIUV* 2010; 2: 26–28 (in Russian).

11. *Zhang Y., Chatzistamou I., Kiaris H.* Transcriptomic coordination at hepatic steatosis indicates robust immune cell engagement prior to inflammation. *BMC Genomics* 2021; 22 (1): 454.

12. *Korotchaeva Yu.V., Samokhodskaya L.M., Speranskiy A.I. i dr.* Prognostic value of determination of Il-6 in blood serum and cytochrome P450 in liver tissue in patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 2 (18): 42–47 (in Russian).

13. *Daniela Adriana Ion., Mibaela Radulescu, Victoria Aramă et al.* Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13 (suppl 1).

14. *Hammam O., Mahmoud O., Zabran M. et al.* A Possible Role for TNF- α in Coordinating Inflammation and Angiogenesis in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest. Cancer Res* 2013; 4 (6): 107–114.

15. *Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R. et al.* Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 5 (27): 412–421.

16. *Bilgic O., Bilgic F., Bozkaya G., Calan M.* Changes in the levels of endothelium-derived coagulation parameters in nonalcoholic fatty liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 2 (25): 151–155.

17. Verrijken A, Francque S, Mertens I *et al.* Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 1 (59): 121–129.

18. Targher G, Byrne C.D. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and its hemostatic/thrombotic and vascular complications. *Semin Thromb Hemost* 2013; 2 (39): 214–228.

19. Pivtorak E.V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2014; 2 (102): 63 (in Russian).

20. Vul'f M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaya D.A., Levada E.V., Volkova L.V., Zatulokin P.A., Gazatova N.D., Litvinova L.S. Factors contributing to the development of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in obesity. *Biomeditsinskaya khimiya* 2018; 64 (5): 444–450 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.08.2021