

УДК 616.36-003.826-02:616.1

О РОЛИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В., ¹Суворова Г.Н.

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Заболевания печени (неалкогольная жировая болезнь печени, гепатиты, цирроз печени и др.) являются одними из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения земного шара. Данное обстоятельство во многом связано с вовлечением в патогенез других органов и систем организма человека, в частности сердечно-сосудистой системы. Цель данной статьи – обобщить сведения о роли неалкогольной жировой болезни печени в развитии атеросклероза и выявить основные патомеханизмы, которые могут связывать неалкогольную жировую болезнь печени с атеросклерозом. Для достижения этой цели проведен анализ экспериментальных и клинических исследований по зарубежным базам данных Embase и PubMed/PubMed Central. На основании проведенного анализа литературы можно выделить следующие ключевые патогенетические звенья, связывающие неалкогольную жировую болезнь печени и атеросклероз: эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного профиля, усиление выработки ряда провоспалительных цитокинов и воспалительной реакции, гипергомоцистеинемия и усиление окислительного стресса. Растущая заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и печеночных патологий создает необходимость дальнейшего изучения патофизиологических механизмов с целью поиска новых мишеней для терапевтического и профилактического воздействия и ранних биомаркеров для оптимальной диагностики данных заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, липидный профиль, окислительный стресс

ON THE ROLE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS: CARDIOVASCULAR RISK AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

^{1,2}Chaulin A.M., ¹Grigoreva Yu.V., ¹Suvorova G.N.

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Liver diseases (non-alcoholic fatty liver disease, hepatitis, cirrhosis of the liver, etc.) are among the most common causes of mortality and disability of the world's population. This circumstance is largely due to the involvement in the pathogenesis of other organs and systems of the human body, in particular the cardiovascular system. The purpose of this article is to summarize information about the role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of atherosclerosis and to identify the main pathomechanisms that can link non-alcoholic fatty liver disease with atherosclerosis. To achieve this goal, an analysis of experimental and clinical studies on foreign databases Embase and PubMed /PubMed Central was carried out. Based on the analysis of the literature, the following key pathogenetic links linking non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis can be identified: endothelial dysfunction, lipid profile disorders, increased production of a number of pro-inflammatory cytokines and inflammatory reactions, hyperhomocysteinemia and increased oxidative stress. The growing morbidity and mortality of the population from cardiovascular and hepatic pathologies creates the need for further study of pathophysiological mechanisms in order to find new targets for therapeutic and preventive effects and early biomarkers for optimal diagnosis of these diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, cardiovascular diseases, inflammation, lipid profile, oxidative stress

Заболевания печени (неалкогольная жировая болезнь печени, гепатиты, цирроз печени и др.) являются одними из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения земного шара. Одна из наиболее распространенных печеночных патологий, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), стала основной причиной хронических заболеваний печени

в западных обществах и станет основной причиной трансплантации печени в течение 10 лет [1, 2]. Несмотря на то, что осведомленность среди врачей повысилась и важность этого признана, уровень скрининга и направления к гепатологам при подозрении на НАЖБП остается низким в первичной медико-санитарной помощи и не связанных с гепатологией специальностях [3, 4].

В результате НАЖБП диагностируется относительно недостаточно, а отдаленные исходы печеночных и внепеченочных проявлений НАЖБП несут в себе значительную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Действительно, НАЖБП связана не только с увеличением заболеваемости и смертности, связанных с печенью, но и с увеличением смертности от осложнений со стороны других органов и систем организма человека. Так, было показано, что НАЖБП ассоциирована с увеличением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и онкологических патологий различной локализации [5, 6].

Роль НАЖБП как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний все еще обсуждается. Несколько исследований однозначно продемонстрировали повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при НАЖБП [5, 7]. Тем не менее некоторые исследования не смогли подтвердить эту связь, в том числе два крупных когортных исследования с долгосрочным наблюдением [8, 9]. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью из-за ряда методологических проблем, включая ретроспективную диагностику, основанную на ультразвуковой визуализации или на биохимии [8], которая, как известно, плохо коррелирует с гистологическими признаками НАЖБП [10]. Даже при отсутствии значимой связи с сердечно-сосудистой заболеваемостью, ССЗ, несомненно, встречались чаще у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой [9], что подтверждает многочисленные убедительные данные о том, что НАЖБП независимо способствует развитию атеросклероза и ССЗ.

Выделение НАЖБП в качестве отдельного фактора риска затруднено из-за совпадения с другими хорошо установленными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку они также являются факторами риска для самой НАЖБП [6]. Предположение о том, что НАЖБП способствует развитию ССЗ, подразумевает необходимость уточнения наших знаний о лежащих в основе патофизиологических механизмах, которые объясняют, как НАЖБП независимо влияет на ССЗ. В настоящее время отсутствует подробный обзор потенциальных механизмов, объясняющих патофизиологические ассоциации НАЖБП с атеросклерозом и ССЗ.

Цель данной статьи – обобщить сведения о роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии атеросклероза и выявить основные патомеханизмы, которые могут связывать НАЖБП с атероскле-

розом. Для достижения этой цели проведен анализ экспериментальных и клинических исследований по зарубежным базам данных Embase и PubMed/PubMed Central. В процессе литературного анализа было проанализировано около 140 литературных источников, посвященных данной проблеме.

Сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с неалкогольной жировой болезнью печени

Специфический вклад НАЖБП в повышение риска ССЗ, особенно в клинических исследованиях, трудно отделить от комбинации факторов риска, которые являются общими как для НАЖБП, так и для ССЗ. Кроме того, популяция пациентов с НАЖБП, вероятно, неоднородна, поскольку у некоторых НАЖБП является лишь частью системных метаболических нарушений, в то время как у других печень особенно вовлечена в патофизиологию самого метаболического синдрома (MetS), а также в возникновение ССЗ и других осложнений [11, 12].

Механизмы, с помощью которых печень может вносить свой вклад, также сложны и неоднородны. Печень играет решающую роль в гомеостазе липидов и глюкозы и, следовательно, находится в центре кардиометаболических заболеваний. Существует очень сложное взаимодействие между кишечником, висцеральной и подкожной жировой тканями, мышечными тканями, сердечно-сосудистой системой и печенью [13]. Одной из отправных точек, скорее всего, является дисбаланс в потреблении и расходовании калорий, превышающий способность к накоплению жировой ткани, приводящему к отложению эктопического жира, включая печень [14].

Как только эти механизмы запускаются, начинается порочный круг патогенеза, после которого взаимодействие между различными патогенетическими звеньями становится настолько сложным, что простые причинно-следственные связи становятся чрезвычайно трудно оценить. Поскольку печень находится в центре патогенеза многих заболеваний, она может играть одну из ключевых ролей в формировании порочного круга. Установление конкретных механизмов участия печени при НАЖБП позволит разработать мероприятия для разрыва порочного круга и остановить прогрессирование метаболических нарушений и ССЗ.

НАЖБП включает в себя целый спектр заболеваний печени, начиная от неалкогольной жировой дистрофии печени (НАЖБП, также известной как простой стеатоз) и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и может привести к прогрессирующему фиброзу или циррозу и гепато-

целлюлярной карциноме (ГЦК). НАЖБП характеризуется чрезмерным накоплением жира в гепатоцитах (стеатоз). Когда стеатоз сопровождается как гепатоцеллюлярной баллонной дегенерацией, так и дольковым воспалением, ставится диагноз НАСГ [15]. НАЖБП обычно имеет доброкачественное течение с низким (но не полностью отсутствующим) риском прогрессирования фиброза, в то время как неалкогольный стеатогепатит имеет значительно более высокий риск прогрессирования и развития осложнений в виде цирроза печени и ГЦК [16].

НАЖБП однозначно связана с увеличением смертности, связанной с печенью, и смертности от всех причин [6, 8]. Важно отметить, что ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с НАЖБП (38% всех причин [17]), при этом исходный фиброз является самым сильным предиктором [5, 17]. Другие исследования показали, что риск был выше у пациентов с НАСГ по сравнению с НАЖБП [18]. Однако метаанализ не выявил различий в смертности пациентов между НАЖБП и НАСГ и частоте развития ССЗ [19]. Эти выводы противоречат данным другого исследования, в котором показано, что пациенты с НАСГ чаще страдают ССЗ и в более значительной степени связаны с отдаленными неблагоприятными исходами [17]. Тем самым рядом авторов НАЖБП рассматривается как системное заболевание, вовлекающее в патогенез сердечно-сосудистую систему.

Помимо смертности существуют и другие доказательства, связывающие клинические проявления ССЗ с НАЖБП. Повышенный уровень печеночных ферментов связан с инсультом [19], а распространенность НАЖБП при инфаркте миокарда с повышением ST высока [20]. Многие исследования установили связь НАЖБП с субклиническими ССЗ. У пациентов с НАЖБП наблюдается эндотелиальная дисфункция артериальных сосудов [21], а также сосудов микроциркуляторного русла [22]. Артериальная жесткость является общепринятым маркером ССЗ, предшествующим артериальной гипертензии [23], а НАЖБП независимо ассоциируется с повышенной жесткостью сосудов [22]. Толщина интимы сонной артерии (сІМТ), как маркер генерализованного атеросклеротического поражения, также связана с НАЖБП [24]. Наконец, наблюдаются значительные ассоциации НАЖБП с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и массой ЛЖ [25, 26]. Далее по ходу статьи основное внимание уделяется потенциальным механизмам, лежащим в основе ассоциации НАЖБП и ССЗ.

Потенциальные патофизиологические механизмы

Механизмы, объясняющие развитие ССЗ при НАЖБП, до конца не изучены. НАЖБП является частью сложного мультисистемного заболевания с множеством патофизиологических взаимосвязей. Более того, у каждого отдельного пациента может проявляться уникальная комбинация причинно-следственных механизмов. Эти механизмы довольно сложны, не полностью известны и часто взаимосвязаны.

Эндотелиальная дисфункция

Нарушение функции эндотелия является ранней стадией процесса атеросклероза, предшествующей развитию атеросклероза [27, 28] и, следовательно, имеет решающее значение для развития ССЗ. При циррозе хорошо изучена внутрипеченочная и мезентериальная эндотелиальная дисфункция [29]. Внутрипеченочная эндотелиальная дисфункция также описана при НАЖБП [30], а это указывает на то, что данное заболевание может привести к развитию атеросклероза и ССЗ.

Эндотелиальная дисфункция системного кровообращения также наблюдалась при НАЖБП и была наиболее выражена при НАСГ [21]. Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является эндогенным антагонистом синтазы оксида азота (NOS), положительно связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Предполагается, что снижение катаболизма ADMA, в котором печень играет доминирующую роль [31], вызывает повышение уровня ADMA, который способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, приведет к развитию атеросклероза.

Липидный профиль

Печень является центральным регулятором липидного обмена всего организма за счет катаболизма липидов, а также поглощения и секреции сывороточных липопротеинов, которые осуществляют транспортировку липидов (холестерина, триглицеридов, жирных кислот, фосфолипидов и др.) [32].

Липидный профиль сыворотки крови значительно коррелирует с тяжестью НАЖБП, с более выраженными нарушениями при неалкогольном стеатогепатите. Повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) приводят к более атерогенным соотношениям липидов [33, 34].

Постпрандиальный липидный профиль совместим с более атерогенным профилем за счет увеличения остатков хиломикрон, большего количества частиц ЛПНП

и меньшего количества частиц ЛПВП. У пациентов с НАЖБП этот постпрандиальный механизм усиливается более высокими уровнями богатых триглицеридами и увеличенных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [35]. Таким образом, изменение липидного профиля, обусловленное неалкогольной жировой болезнью печени, можно рассматривать в качестве одного из основных патофизиологических механизмов, связывающих НАЖБП и атеросклеротические ССЗ.

Воспаление и цитокины

Печень содержит наибольшее количество резидентных макрофагов и большое количество иммунных клеток. Вполне возможно, что цитокины, секретируемые больной печенью, попадают в системный кровоток и вызывают вторичные сердечно-сосудистые эффекты. Системное воспаление и циркулирующие цито- и хемокины связаны с ССЗ [36]. Воспаление усиливает ССЗ через эндотелиальную дисфункцию, изменение сосудистого тонуса, усиленное образование атеросклеротических бляшек и нарушение процессов коагуляции [37–39].

Наблюдаемый повышенный градиент печеночно-венозного давления при нецирротической НАЖБП был положительно связан с интерлейкином 1 бета (IL-1b) [40]. При НАЖБП печеночная венозная кровь имела более высокое соотношение макрофагов M1/2 (следовательно, более воспалительный характер), чем системная кровь, что коррелировало с более высоким градиентом печеночно-венозного давления и, следовательно, влияло на сосудистую функцию, по крайней мере в печени. Печеночно-венозные уровни нескольких цитокинов (интерлейкина-6 (IL-6), IL1b, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), соотношение интерлейкин-10/интерлейкин-17 (IL10/IL17)) также коррелировали с более выраженными нарушениями метаболизма глюкозы [40].

По данным недавних клинических исследований повышенное количество циркулирующих маркеров системного воспаления ассоциировано с НАЖБП. Эта связь наиболее ярко выражена у пациентов с НАСГ. Уровни IL-6 были повышены в соответствии с тяжестью НАЖБП по данным гистологии [41, 42]. Печеночная экспрессия IL-6 также была связана с НАЖБП, хотя и теряла значение при добавлении метаболических факторов риска [43]. Аналогичным образом, уровни и экспрессия высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови были повышены в зависимости от тяжести заболевания [41]. Наконец, сывороточные уровни TNF α , воспалительного хемокина CCL3 и раство-

римой молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) были положительно связаны с НАЖБП [44]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что печень действительно вносит непосредственный вклад в системное воспаление, которое поражает сердечно-сосудистую систему и способствует развитию и прогрессированию атеросклероза.

Гомоцистеин и окислительный стресс

Печень является основным органом, регулирующим метаболизм аминокислот, включая гомоцистеин. О повышении уровня гомоцистеина в сыворотке крови часто сообщают при НАЖБП [45]. При этом уровни витамина B12 или фолиевой кислоты, повышающие уровень гомоцистеина в сыворотке крови при нарушении, не отличались. В свою очередь высокие уровни гомоцистеина усиливают окислительный стресс. Усиливающийся окислительный стресс способствует прогрессированию НАЖБП. Внутривенная сосудистая сеть находится под непосредственным влиянием гомоцистеина, который нарушает образование оксида азота (NO), что приводит к сужению просвета данных сосудов и повышению внутрипеченочного сосудистого сопротивления [46].

Врожденная гипергомоцистеинемия связана с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от основного генетического дефекта. Более того, наблюдательные исследования подтверждают, что уровень гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска ССЗ [47]. Гомоцистеин вызывает окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, ухудшает окислительно-восстановительный статус и усиливает активацию тромбоцитов, что способствует развитию сердечно-сосудистых эффектов [47, 48]. Одно исследование, непосредственно изучавшее связь НАЖБП с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и доклиническими ССЗ, показало, что повышенный уровень гомоцистеина, связан с повышенным окислительным стрессом при НАЖБП [48]. У пациентов с НАЖБП и гипергомоцистеинемией чаще выявлялись повышенный сИМТ. Кроме того, сИМТ значительно коррелировал с восстановленным глутатионом [49].

При НАСГ наблюдается постпрандиальное повышение уровня окисленных ЛПНП и больших ЛПОПН в сыворотке крови с параллельным снижением общего антиоксидантного статуса. Этот окислительный дисбаланс связан с содержанием жира в печени, повреждением печени и степенью фиброза [50]. Постпрандиальная липемия является установленным фактором риска ССЗ и важным источником окислительного стресса

[50]. При НАСГ повышается не только постпрандиальный, но и окислительный стресс в целом. Поскольку окислительный стресс играет важную роль в патофизиологии ССЗ и является частым проявлением НАЖБП, все вышеперечисленное может способствовать развитию ССЗ при НАЖБП.

Таким образом, пациенты, страдающие неалкогольной жировой болезнью печени, имеют повышенный риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В основе ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и атеросклеротических сердечно-сосудистых патологий лежат сложные и взаимосвязанные механизмы. На основании проведенного анализа литературы можно выделить следующие ключевые патогенетические звенья, связывающие неалкогольную жировую болезнь печени и атеросклероз: эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного профиля, усиление выработки ряда провоспалительных цитокинов и воспалительной реакции, гипергомоцистеинемия и усиление окислительного стресса. Растущая заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и печеночных патологий создает необходимость дальнейшего изучения патофизиологических механизмов с целью поиска новых мишеней для терапевтического и профилактического воздействия и ранних биомаркеров для оптимальной диагностики данных заболеваний.

Список литературы

1. Крелевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021 // Доказательная гастроэнтерология. 2021. Т. 10. № 2. С. 27–35.
2. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. No. 4. P. 1249–1253.
3. Said A., Gagovic V., Malecki K., Givens M.L., Nieto F.J. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2013. Vol. 12. No. 5. P. 758–765.
4. Bergqvist C.J., Skoien R., Horsfall L., Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern Med J*. 2013. Vol. 43. No. 3. P. 247–253.
5. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015. Vol. 61. No. 5. P. 1547–1554.
6. Satapathy S.K., Sanyal A.J. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015. Vol. 35. No. 3. P. 221–235.
7. Söderberg C., Stål P., Askling J., Glaumann H., Lindberg G., Marmur J., Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. No. 2. P. 595–602.
8. Lazo M., Hernaiz R., Bonekamp S., Kamel I.R., Brancati F.L., Guallar E., Clark J.M. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011. Vol. 343. P. d6891.
9. Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 10. No. 6. P. 646–650.
10. Verma S., Jensen D., Hart J., Mohanty S.R. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013. Vol. 33. No. 9. P. 1398–1405.
11. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. Vol. 28. No. 1. P. 27–38.
12. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015. Vol. 47. No. 3. P. 181–190.
13. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010. Vol. 52. No. 5. P. 1836–1846.
14. Heilbronn L., Smith S.R., Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004. Vol. 28. Suppl 4. P. S12–21.
15. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012. Vol. 32. No. 1. P. 3–13.
16. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C.P., Ratziu V., Loria P., Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*. 2013. Vol. 59. No. 4. P. 859–871.
17. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwithaya P., Mills P.R., Keach J.C., Lafferty H.D., Stahler A., Hafflidadottir S., Bendtsen F. Liver Fibrosis, but not Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. No. 2. P. 389–97.e10.
18. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. No. 4. P. 865–873.
19. Ying I., Saposnik G., Vermeulen M.J., Leung A., Ray J.G. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. *Epidemiology*. 2011. Vol. 22. No. 1. P. 129–130.
20. Boddi M., Tarquini R., Chiostrini M., Marra F., Valente S., Giglioli C., Gensini G.F., Abbate R. Nonalcoholic fatty liver in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2013. Vol. 43. No. 5. P. 429–438.
21. Villanova N., Moscattello S., Ramilli S., Bugianesi E., Magalotti D., Vanni E., Zoli M., Marchesini G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005. Vol. 42. No. 2. P. 473–480.
22. Long M.T., Wang N., Larson M.G., Mitchell G.F., Palmisano J., Vasan R.S., Hoffmann U., Speliotes E.K., Vita J.A., Benjamin E.J., Fox C.S., Hamburg N.M. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular function: cross-sectional analysis in the Framingham heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. Vol. 35. No. 5. P. 1284–1291.
23. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S., Mitchell G.F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012. Vol. 308. No. 9. P. 875–881.
24. Madan S.A., John F., Pyrsopoulos N., Pitchumoni C.S. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 27. No. 11. P. 1237–1248.
25. Bonci E., Chiesa C., Versacci P., Anania C., Silvestri L., Pacifico L. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015. Vol. 2015. P. 213737.
26. VanWagner L.B., Wilcox J.E., Colangelo L.A., Lloyd-Jones D.M., Carr J.J., Lima J.A., Lewis C.E., Rinaldo M.E., Shah S.J.

Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015. Vol. 62. No. 3. P. 773–783.

27. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // *Медицина в Кузбассе*. 2020. Т. 19. № 2. С. 34–41.

28. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 01.08.2022).

29. Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – current status and future directions. *J Hepatol*. 2014. Vol. 61. No. 4. P. 912–924.

30. Maslak E., Gregorius A., Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep*. 2015. Vol. 67. No. 4. P. 689–694.

31. Kasumov T., Edmison J.M., Dasarathy S., Bennett C., Lopez R., Kalhan S.C. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011. Vol. 60. No. 6. P. 776–781.

32. Neuschwander-Tetri B.A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010. Vol. 52. No. 2. P. 774–788.

33. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль pcsk9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Т. 24. № 1. С. 22–30.

34. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роли pcsk9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // *Молекулярная медицина*. 2021. Т. 19. № 2. С. 8–15.

35. Siddiqui M.S., Fuchs M., Idowu M.O., Luketic V.A., Boyett S., Sargeant C., Stravitz R.T., Puri P., Matherly S., Sterling R.K., Contos M., Sanyal A.J. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13. No. 5. P. 1000–8.e3.

36. Stoner L., Lucero A.A., Palmer B.R., Jones L.M., Young J.M., Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2013. Vol. 46. No. 15. P. 1353–1371.

37. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. № 10. С. 186–205.

38. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Роль толл-подобных рецепторов (tlr) в патогенезе атеросклероза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020. № 9. С. 54–58.

39. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V., Duplyakov D.V. About the role of immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *European Journal of Natural History*. 2020. No. 5. P. 2–6.

40. Vonghia L., Magrone T., Verrijken A., Michielsen P., Van Gaal L., Jirillo E., Francque S. 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. P. e0143380.

41. Hamirani Y.S., Katz R., Nasir K., Zeb I., Blaha M.J., Blumenthal R.S., Kronmal R.N., Budoff M.J. Association between inflammatory markers and liver fat: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Exp Cardiol*. 2014. Vol. 5. P. 1000344.

42. Coulon S., Legry V., Heindryckx F., Van Steenkiste C., Casteleyn C., Olievier K., Libbrecht L., Carmeliet P., Jonckx B., Stassen J.M., Van Vlierberghe H., Leclercq I., Colle I., Geerts A. Role of vascular endothelial growth factor in the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis in two rodent models. *Hepatology*. 2013. Vol. 57. No. 5. P. 1793–805.

43. Wieckowska A., Papouchado B.G., Li Z., Lopez R., Zein N.N., Feldstein A.E. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. No. 6. P. 1372–1379.

44. du Plessis J., van Pelt J., Korf H., Mathieu C., van der Schueren B., Lannoo M., Oyen T., Topal B., Fetter G., Nayler S., van der Merwe T., Windmolders P., Van Gaal L., Verrijken A., Hubens G., Gericke M., Cassiman D., Francque S., Nevens F., van der Merwe S. Association of Adipose Tissue Inflammation With Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. No. 3. P. 635–48.e14.

45. de Carvalho S.C., Muniz M.T., Siqueira M.D., Siqueira E.R., Gomes A.V., Silva K.A., Bezerra L.C., D'Almeida V., de Oliveira C.P., Pereira L.M. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutr J*. 2013. Vol. 12. P. 37.

46. Distrutti E., Mencarelli A., Santucci L., Renga B., Orlandi S., Donini A., Shah V., Fiorucci S. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats. *Hepatology*. 2008. Vol. 47. No. 2. P. 659–667.

47. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015. Vol. 14. P. 6.

48. Leach N.V., Dronca E., Vesa S.C., Sampelean D.P., Craciun E.C., Lupșor M., Crisan D., Tarau R., Rusu R., Para I., Grigorescu M. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med*. 2014. Vol. 25. No. 8. P. 762–767.

49. Pacana T., Cazanave S., Verdianelli A., Patel V., Min H.K., Mirshahi F., Quinlivan E., Sanyal A.J. Dysregulated Hepatic Methionine Metabolism Drives Homocysteine Elevation in Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No. 8. P. e0136822.

50. Musso G., Gambino R., De Micheli F., Biroli G., Fagà E., Pagano G., Cassader M. Association of liver disease with postprandial large intestinal triglyceride-rich lipoprotein accumulation and pro/antioxidant imbalance in normolipidemic non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Med*. 2008. Vol. 40. No. 5. P. 383–394.