

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.36-003.826+616.153.915]-092

Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д.

Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614000, Пермь, Россия, ул. Петропавловская, д. 26

Цель исследования – изучение роли васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе неалкогольного стеатоза печени и дислипидемии при метаболическом синдроме.

Методика. Обследовано 35 пациентов с неалкогольным стеатозом печени, в том числе 22 женщины и 13 мужчин. Группу контроля составили 12 сопоставимых по полу и возрасту лиц без патологии печени и признаков метаболического синдрома. Наличие жирового гепатоза подтверждали методом ультразвукового исследования. У пациентов с патологией печени рассчитывали индексы-предикторы стеатоза: Fatty Liver Index (FLI) и Hepatic Steatosis Index (HSI). У всех участников исследования определяли уровни провоспалительных цитокинов и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), оценивали также липидный спектр крови и функциональные печеночные пробы.

Результаты. У пациентов со стеатозом печени наблюдалось значимое увеличение уровней провоспалительных цитокинов, ВЭФР, общего холестерина и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Индекс атерогенности также был значимо выше, чем в контрольной группе. Концентрация ВЭФР положительно коррелировала с показателями окружности талии, тимоловой пробы, уровнями общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и индексом атерогенности. Чувствительность FLI составила 91,4%, HSI – 97,1%. При этом, значения FLI и HSI значимо коррелировали с уровнем ВЭФР.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что ВЭФР, один из основных маркеров эндотелиальной дисфункции, может играть немаловажную роль в патогенезе неалкогольного стеатоза печени и дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени; атеросклероз; эндотелиальная дисфункция; метаболический синдром; васкулоэндотелиальный фактор роста

Для цитирования: Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(4): 31-36.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36

Участие авторов: концепция дизайн исследования – Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д.; сбор материала – Пестренин Л.Д.; анализ и интерпретация данных – Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д.; написание текста – Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д.; редактирование текста – Гуляева И.Л., Булатова И.А.; Обсуждение окончательной версии статьи – Гуляева И.Л., Булатова И.А.

Для корреспонденции: Гуляева Инна Леонидовна, e-mail: pimenova774@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.01.2020

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D.

Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of hepatic steatosis and dyslipidemia

Academician E.A Vagner Perm State Medical University,
Petropavlovskaya Str. 26, Perm 614000, Russia

The aim of the study was to assess the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of nonalcoholic hepatic steatosis and dyslipidemia in patients with signs of metabolic syndrome.

Methods. 35 patients with nonalcoholic fatty liver disease, including 22 women and 13 men, were evaluated. The sex- and age-matched control group consisted of 12 people without liver pathology and metabolic syndrome criteria. Presence of hepatic steatosis was confirmed by an ultrasound examination. The Fatty Liver Index (FLI) and the Hepatic Steatosis Index (HSI) were calculated for patients with hepatic steatosis. Concentrations of proinflammatory cytokines and VEGF were measured for all participants. Also, blood biochemistry, including the lipid profile and liver function tests, was analyzed.

Results. In patients with hepatic steatosis, levels of proinflammatory cytokines and VEGF were significantly increased. Also, concentrations of total cholesterol, low-density lipoproteins, and very low-density lipoproteins were higher in patients with the liver pathology than in the control group. Atherogenic coefficient was increased in hepatic steatosis. Significant correlations were observed between VEGF and waist circumference, thymol test, total cholesterol, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, and atherogenic coefficient. Sensitivity of FLI and HIS was 91.4% and 97.1%, respectively. Also, FLI significantly correlated with HSI and VEGF level.

Conclusion. The study suggested that VEGF, of the main markers of endothelial dysfunction, plays an important role in the pathogenesis of nonalcoholic hepatic steatosis and dyslipidemia in patients with signs of metabolic syndrome.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; atherosclerosis; endothelial dysfunction; metabolic syndrome; vascular endothelial growth factor

For citation: Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of hepatic steatosis and dyslipidemia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(4): 31-36. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36

Contribution: research concept and design – Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D.; material collecting – Pestrenin L.D.; data analysis and interpretation – Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D.; writing text – Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D.; text editing – Gulyaeva I.L., Bulatova I.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: *Inna L. Gulyaeva*, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of pathological physiology department, «Federal State Budgetary Educational Institution «Vagner Perm State Medical University»; 26 Petropavlovskaya Str., Perm 614000, Russia, e-mail: pimenova774@yandex.ru

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Gulyaeva I.L., <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>

Bulatova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-1112-6966>

Pestrenin L.D., <https://orcid.org/0000-0002-1786-4329>

Received 10.01.2020

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Введение

Согласно результатам Всероссийского исследования DIREG 2, неалкогольная жировая болезнь печени встречается более чем у трети взрослого населения. В то же время у больных с метаболическим синдромом распространенность стеатоза печени значительно выше и достигает 70-90%.

Известно, что печень играет важную роль в липидном обмене, в том числе в обмене холестерина. Это позволяет предположить, что нарушение функции печени при жировом гепатозе может способствовать формированию дислипидемии. Также было установлено, что неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является одним из основных патогенетических факторов развития атеросклероза [1]. Особенно интересным представляется тот факт, что нарушения функции эндотелия выявляются еще до формирования морфологических изменений, характерных для стеатоза печени и атеросклероза. Таким образом, представляются актуальными исследования, направленные на изучение роли дисфункции эндотелия

в формировании неалкогольного жирового гепатоза и дислипидемии.

Цель исследования – оценка васкулоэндотелиального фактора роста как маркера дисфункции эндотелия, и определение его роли в формировании и прогрессировании неалкогольного стеатоза печени и дислипидемии в рамках метаболического синдрома.

Методика

Обследованы 35 больных (22 женщины и 13 мужчин) с неалкогольной жировой болезнью печени – стеатозом печени. Средний возраст пациентов – $43,9 \pm 10,8$ года. У всех пациентов был выявлен метаболический синдром. Наличие метаболического синдрома у пациентов подтверждали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями: основной критерий – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин; дополнительные критерии: уровень АД >140 и 90 мм рт. ст.; повышение уровня триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП <3 ммоль/л;

нарушение толерантности к глюкозе; гликемия натощак. В группу контроля вошли 12 человек сопоставимых по полу и возрасту с группой пациентов без патологии печени, дислипидемии и иной патологии, ассоциированной с метаболическим синдромом. Все участники получили необходимые сведения о методике и результатах обследования и подписали информированное добровольное согласие.

Наличие стеатоза печени подтверждали методом ультразвукового исследования. В исследование не включали пациентов с жировым гепатозом алкогольной и лекарственной этиологии, которая устанавливалась во время сбора анамнеза.

У пациентов с патологией печени также рассчитывали индексы-предикторы стеатоза печени: Fatty Liver Index [2] и Hepatic Steatosis Index [2].

Формула для расчета Fatty Liver Index (FLI) включает такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, уровень триглицеридов и гамма-глутамилтранспептидазы. Значение FLI < 30 исключает наличие стеатоза печени, 30–60 – устанавливает наличие стеатоза вероятно, > 60 – подтверждает наличие стеатоза. Согласно исследованию Bedogni с соавт., чувствительность FLI составляет 87,0%, специфичность – 64,0% [2].

Для вычисления Hepatic Steatosis Index (HSI) необходимы АЛТ/АСТ соотношение, ИМТ, пол обследуемого и информации о наличии или отсутствии сахарного диабета у пациента. HSI < 30 исключает наличие стеатоза, > 36 – подтверждает жировой гепатоз печени. Согласно данным Lee с соавт., чувствительность метода составляет 93,1%, специфичность – 92,4% [3]. Для оценки наличия и выраженности ожирения рассчитывали индекс массы тела, а также измеряли окружность талии.

Биохимическое исследование крови включало оценку показателей липидного спектра (общий холе-

стерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности) и функциональных печеночных проб (аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза и тимоловая проба). На основании полученных данных рассчитывали коэффициент атерогенности по общепринятой формуле.

Для оценки функционального состояния эндотелия определяли уровни фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 6 (ИЛ6) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР). Для этого проводили иммуноферментный анализ крови на планшетном фотометре Stat-Fax-2100» (США) с использованием соответствующих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка данных проведена в программе «STATISTICA» (версия 7.0). Количественные параметры представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25% – 75%). Значимость различий независимых групп оценивали с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Для изучения взаимосвязей вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена с определением уровней значимости.

Результаты исследования

Концентрация ФНО- α и ИЛ6 у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом была значимо выше, чем у здоровых обследуемых ($p=0,03$ и $p=0,009$ соответственно). Уровень ВЭФР у больных с патологией печени также был значимо выше, чем в контрольной группе ($p=0,04$). Содержание провоспалительных цитокинов и ВЭФР представлено в табл. 1.

Показатели липидного спектра у пациентов с жировым гепатозом значимо отличались от соответствующих показателей контрольной группы. У обследо-

Таблица 1

Провоспалительные цитокины и васкулоэндотелиальный фактор роста в контрольной группе и у пациентов со стеатозом печени (Me, 25 и 75 перцентили)

| Показатели | Контрольная группа (n=12) | Пациенты со стеатозом печени (n=35) | p |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--------|
| ФНО- α , пг/мл | 0 (0; 0,02) | 1,1 (0; 3,45) | 0,03* |
| Интерлейкин, пг/мл | 0 0 | 0,8 (0; 2,4) | 0,009* |
| Васкулоэндотелиальный фактор роста | 96,3 (6,6; 187,4) | 161,0 (82,2; 260,5) | 0,04* |

Примечание. * – статистически значимые различия.

ванных больных наблюдался атерогенный тип дислипидемии, характеризующийся увеличением уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, а также снижением содержания ЛПВП. Медиана коэффициента атерогенности у пациентов с патологией печени оказалась выше 3,0, что свидетельствует о наличии риска развития атеросклероза более, чем у половины обследованных (табл. 2).

В нашем исследовании у 91,4% пациентов с патологией печени показатель FLI был выше 60, что подтверждает наличие жирового гепатоза. У остальных 8,6% FLI находился в диапазоне от 30 до 60, т.е. стеатоз печени был вероятен. Полученные результаты согласуются с данными литературы [2]. Hepatic Steatosis Index (HSI) был выше 36 и, таким образом, подтвердил наличие стеатоза печени у 34 человек из 35 (97,1%). У одного пациента HSI находился в диапазоне от 30 до 36, что не исключает жировой гепатоз. Чувствительность данного индекса оказалась сопоставима с данными литературы [3].

Уровень ВЭФР статистически значимо коррелировал с окружностью талии ($r=0,44$; $p=0,02$), тимоловой пробой ($r=0,9$; $p=0,02$) и уровнем общего холестерина ($r=0,42$; $p=0,02$). В то же время, у пациентов с HSI > 36 концентрация васкулоэндотелиального роста коррелировала с значением HSI ($r=0,46$; $p=0,02$). Также наблюдалась значимая взаимосвязь FLI и содержания ВЭФР ($r=0,88$; $p=0,04$). Корреляции между уровнем ВЭФР и такими антропометрическими показателями, как масса тела и индекс массы тела, выявлено не было (табл. 3).

Также была выделена группа пациентов (32 человека) с окружностью талии, соответствующей критериям метаболического синдрома (более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин). У этих больных уровень показатель ВЭФР статистически значимо коррелировал с содержанием общего холестерина ($r=0,46$; $p=0,02$), ЛПНП ($r=0,44$; $p=0,03$) и индексом атерогенности ($r=0,49$; $p=0,03$).

Обсуждение

Дисфункция эндотелия и стеатоз печени. В нашем исследовании у пациентов с неалкогольным стеатозом печени уровни провоспалительных цитокинов и ВЭФР были значимо повышены, что может свидетельствовать о развитии дисфункции эндотелия при этой патологии. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда других исследований, подтвердивших наличие эндотелиальной дисфункции при стеатозе печени и функциональными методами [4, 5]. Положительная корреляция концентрации ВЭФР и тимоловой пробы, ВЭФР и Hepatic Steatosis Index также может свидетельствовать о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и стеатоза печени.

Основным механизмом, участвующим в развитии эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме, является инсулинорезистентность. В норме инсулин стимулирует высвобождение эндотелиального NO через Ca^{2+} – независимый путь. Нарушение этого механизма при инсулинорезистентности приводит к повреждению эндотелия и невозможности эффективной вазодилатации [6]. В ряде исследований, про-

Таблица 2

Показатели липидного спектра в контрольной группе и у пациентов со стеатозом печени (Me, 25 и 75 перцентили)

| Показатели (в ммоль/л) | Контрольная группа (n=12) | Пациенты с стеатозом печени (n=35) | p |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------|
| Общий холестерин, | 4,24 (3,27;4,82) | 5,58 (4,64;6,28) | <0,001* |
| Триглицериды | 0,86 (0,77;1,32) | 1,64 (1,30;2,29) | <0,001* |
| Липопротеины высокой плотности | 1,56 (1,37;1,79) | 1,26 (1,11;1,41) | 0,005* |
| Липопротеины низкой плотности | 2,71 (2,19;3,15) | 3,42 (3,0;4,30) | 0,004* |
| Липопротеины очень низкой плотности | 0,39 (0,35;0,60) | 0,90 (0,70;0,97) | <0,001* |
| Коэффициент атерогенности | 1,75 (1,50;1,91) | 3,20 (2,80;3,90) | <0,001* |

Примечание. * – статистически значимые различия.

веденных на крысах с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и метаболическим синдромом, было показано, что дисфункция эндотелия возникает еще до начала развития воспаления и фиброза в печени. Нарушение функции синусоидального эндотелия, сопровождающееся снижением продукции оксида азота (NO), приводит к увеличению внутрипеченочного сосудистого сопротивления и активации звездчатых клеток печени [6].

В то же время, гиперпродукция ВЭФР с активацией ангиогенеза в печени, также способствует увеличению внутрипеченочного сосудистого сопротивления [7]. Формирующаяся портальная гипертензия препятствует нормальной регенерации печени и способствует прогрессированию НАЖБП [6]. При этом в исследовании, выполненном на модели НАЖБП у мышей, было обнаружено, что повреждение эндотелиоцитов печеночных синусоидов присутствует уже на стадии стеатоза, т.е., до активации клеток Купфера и звездчатых клеток печени, которые играют важнейшую роль в развитии воспаления и фиброза в печени. Это свидетельствует о том, что синусоидальные эндотелиальные клетки могут выступать в качестве «привратника» в процессе перехода стеатоза в стеатогепатит. Кроме того, недавно было установлено, что фиброз может быть вызван аномальной гиперкоагуляцией. Это указывает на теоретически возможный сценарий, при котором потеря антикоагулянтных свойств эндотелия (как проявление эндотелиальной дисфункции) может играть роль в фиброгенезе даже при НАЖБП [8]. Переход стеатоза в стеатогепатит в настоящее время объясняется увеличением уровней ФНО- α и свободных жирных кислот, активацией цитохрома P450 и перекисного окисления липидов, накоплением свободных радикалов. Кроме этого, повышенные концентрации ВЭФР также могут играть немаловажную роль в развитии и поддержании воспаления путем увеличения сосудистой проницаемости и хемотаксиса гранулоцитов и макрофагов.

Влияние НАЖБП на дисфункцию эндотелия. Образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов при НАЖБП приводят к повреждению митохондрий с последующим развитием гипоксии. При этом, как свободнорадикальное повреждение, так и гипоксия являются одними из основных причин эндотелиальной дисфункции.

Также в эксперименте было показано, что стеатоз вызывает увеличение механической резистентности внутрипеченочных сосудов, независимо от функциональных изменений, индуцированных инсулинорезистентностью. У крыс с жировым гепатозом микроцир-

куляция и тканевая оксигенация в печени были значительно снижены [8].

Дисфункция эндотелия и атеросклероз. В ходе нашего исследования также было установлено, что у пациентов со стеатозом печени и окружностью талии, соответствующей критериям метаболического синдрома, уровни ВЭФР значимо коррелировали с некоторыми показателями липидного спектра, в том числе и с индексом атерогенности. Роль дисфункции эндотелия в атерогенезе уже была установлена [1, 9]. Однако наши данные позволяют предположить, что и ВЭФР, как один из маркеров эндотелиальной дисфункции, может играть роль в патогенезе атеросклероза.

Как известно, развитие атеросклероза связано с увеличением фракции липопротеинов низкой плотности, особенно модифицированных путем перекисного окисления липидов (которое является одним из важнейших компонентов развития и прогрессирования НАЖБП), гликозилирования белковой части (при сахарном диабете) и др. Модифицированные ЛПНП поглощаются макрофагами, поступают в интиму сосудов и разрушаются лизосомальными ферментами фагоцитов. Холестерин накапливается в виде эфиров, образуются пенные клетки и так называемое липидное пятно. Далее под влиянием цитокинов и факторов роста происходит миграция гладкомышечных клеток в липидное пятно, их пролиферация и синтез коллагена. Таким образом, можно предположить, что более высокие концентрации ВЭФР способствуют более быстрой трансформации липидного пятна в атеросклеротическую бляшку. При этом в ряде исследований было установлено, что повышение содержания ВЭФР увеличивает неоваскуляризацию бляшки, приводя к ее нестабильности [10].

Влияние дислипидемии на дисфункцию эндотелия. A.D. Blann и соавт. обследовали здоровых людей, паци-

Таблица 3

Взаимосвязи ВЭФР, биохимических показателей и данных антропометрии у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом, n=35

| Показатели | r | p |
|--------------------------|------|-------|
| ВЭФР и окружность талии | 0,44 | 0,02* |
| ВЭФР и масса тела | 0,35 | 0,7 |
| ВЭФР и индекс массы тела | 0,3 | 0,13 |
| ВЭФР и холестерин | 0,42 | 0,02* |
| ВЭФР и тимоловая проба | 0,9 | 0,02* |

Примечание. * – статистически значимые различия.

ентов с неосложненной гиперлипидемией и атеросклерозом. В результате проведенного исследования было установлено, что уровни ВЭФР были значимо повышены при неосложненной гиперлипидемии и атеросклерозе по сравнению с группой контроля. Кроме того, у пациентов с неосложненной гиперлипидемией уровни общего холестерина и ВЭФР значимо уменьшились после гиполипидемической терапии, что может свидетельствовать о влиянии дислипидемии на дисфункцию эндотелия [9].

Выводы

1. Увеличение уровня васкулоэндотелиального фактора роста — один из значимых элементов патогенеза неалкогольного стеатоза печени.

2. Взаимосвязь концентрации васкулоэндотелиального фактора роста и дислипидемии может свидетельствовать как о потенциальной роли атеросклероза в стимуляции ангиогенеза и ремоделирования сосудов, так и о роли дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза.

Литература

1. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Сибирский биологический журнал*. 2016; 2(1): 21-40.
2. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006; 6(33). doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
3. Lee J.-H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42(7): 503-8.
4. Пивторак Е.В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 2: 63.
5. Cetindagli I., Kara M., Tanoglu A. et al. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association of selenoprotein P with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017; 28(3): 290-1.
6. Драпкина 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; 87(5): 76-83.
7. Bosch J., Abraldes J.G., Fernández M., García-Pagán J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in

the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010; 53(3): 558-67.

8. Pesarin M., Abraldes J.G., Liguori E. et al. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(37): 6777-87.
9. Mazidi M., Rezaiee, P. Kengned A.P. et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11(1): 61-64.
10. Захарова Н.Б., Воскресенская О.Н., Тарасова Ю. Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов при цереброваскулярной патологии. *Врач*. 2014; 10: 12-14. P. et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11(1): 61-4.

References

1. Vorob'eva E.N., Vorob'ev R.I., Sharlaeva E.A. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, methods of diagnosis and correction. *Sibirskij biologicheskij zhurnal*. 2016; 2(1): 21-40. (in Russian)
2. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006; 6: 33.
3. Lee J.-H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42(7): 503-8.
4. Pivtorak E.V. Disorders of endothelium function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 2: 63. (in Russian)
5. Cetindagli I., Kara M., Tanoglu A. et al. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association of selenoprotein P with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017; 28(3): 290-1.
6. Драпкина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Assessment of endothelium function and degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Терапевтический архив*. 2015; 87(5): 76-83. (in Russian)
7. Bosch J., Abraldes J.G., Fernández M., García-Pagán J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010; 53(3): 558-67.
8. Pesarin M., Abraldes J.G., Liguori E. et al. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(37): 6777-87.
9. Mazidi M., Rezaiee, P. Kengned A.P. et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11(1): 61-4.
10. Zaharova N.B., Voskresenskaya O.N., Tarasova YU. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor in cerebrovascular pathology. *Vrach*. 2014; 10: 12-14. (in Russian)

Сведения об авторах:

Гуляева Инна Леонидовна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии, e-mail: pimenova774@yandex.ru;
Булатова Ирина Анатольевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии, e-mail: bula.1977@mail.ru;
Пестренин Лев Дмитриевич, аспирант каф. патологической физиологии, e-mail: levpestrenin@gmail.com