

© Коллектив авторов, 2022

УДК 618.173:616.36-003.826-06:616-056.52]-092:612.6.05:577.21

Булатова И.А.¹, Соболев А.А.², Гуляева И.Л.¹

Анализ ассоциации полиморфизма генов *VWF* (T2385C) и *VEGFA* (G634C) с развитием неалкогольного стеатоза печени у женщин с ожирением в период менопаузы

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Россия, ул. Петропавловская, д. 26;

²«Клиника женского здоровья», 614000, Пермь, Россия, ул. Краснофлотская, д. 31

Введение. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) является наиболее распространенным клинико-морфологическим вариантом неалкогольной жировой болезни печени. Нарушения внутривнутрипеченочной гемодинамики при патологии печени нередко связывают с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД). В последние годы повышается интерес исследователей к оценке роли генетических факторов развития и прогрессирования заболеваний. **Цель работы** – исследование комбинации аллельных вариантов генов *VWF* в регионе -2385T/C, *VEGFA* в регионе -634G/C и определение концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor - VEGF) и антигена фактора Виллебранда (vWFAg) в крови у женщин с неалкогольным стеатом печени и ожирением в периоде менопаузы, проживающих в Перми.

Методика. Обследовано 60 пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе, средний возраст $50,9 \pm 1,1$ лет. Контрольная группа состояла из 60 здоровых женщин в менопаузе без ожирения. Методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax 2100» (США) в крови исследовали концентрацию VEGF с применением набора «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и vWFAg с помощью набора «TECHNOZYM vWF:Ag ELISA» (США). Однонуклеотидные полиморфные варианты генов изучали с использованием аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «CFX-96» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) с применением праймеров «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва).

Результаты. Развитие неалкогольного стеатоза печени у женщин с ожирением в менопаузе сопровождается развитием ЭД и активацией процессов неоангиогенеза с повышением концентрации VEGF ($p=0,001$) и vWFAg ($p=0,041$). При анализе аллельных вариантов гена *VEGFA* (G-634C) гомозигота CC и рецессивный аллель C значимо чаще обнаруживались в когорте пациенток с НАСП в 21,67% ($p=0,04$) и 45% случаев ($p=0,04$), а у здоровых женщин лишь в 8,33% и 33,33% соответственно. У женщин с ожирением, имеющих рецессивные гомозиготы CC по гену *VWF* (T-2385C) в 3,04 раза увеличивается вероятность развития НАСП по рецессивной модели наследования. Была выявлена ассоциация полиморфизма гена *VWF* (T-2385C) с выработкой vWFAg ($p=0,041$).

Заключение. Носительство аллеля C генов *VWF* в регионе -2385T/C и *VEGFA* в регионе -634G/C в виде генотипа CC может являться фактором риска развития НАСП у женщин с ожирением в период менопаузы.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени; ожирение; дисфункция эндотелия; менопауза; полиморфизм генов

Для цитирования: Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Анализ ассоциации полиморфизма генов *VWF* (T2385C) и *VEGFA* (G634C) с развитием неалкогольного стеатоза печени у женщин с ожирением в период менопаузы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 19-24.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Булатова И.А.; сбор и обработка материала – Соболев А.А.; статистическая обработка материала и подготовка иллюстративного материала – Соболев А.А., Булатова И.А.; написание текста, Булатова И.А., Гуляева И.Л. редактирование – Булатова И.А. . Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Булатова Ирина Анатольевна, e-mail: bula.1977@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.06.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Bulatova I.A.¹, Sobol A.A.², Gulyaeva I.L.¹**The association of VWF (T2385C) and VEGFA (G634C) gene polymorphism with the development of non-alcoholic hepatic steatosis in obese women during menopause**¹Wagner Perm State Medical University,
Petropavlovskaya St. 26, Perm 614990, Russian Federation;²Women's Health Clinic,
Krasnoflotskaya St. 31, Perm 614000, Russian Federation

Non-alcoholic hepatic steatosis (NAHS) is the most common clinical and morphological variant of non-alcoholic fatty liver disease. The pathogenesis of NAHS is multifactorial. Alterations of intrahepatic hemodynamics associated with liver pathology often result in damage to the endothelial lining of sinusoids and endothelial dysfunction. In recent years, the interest of researchers in assessing the role of genetic factors in the development and progression of diseases has increased. **Aim:** To determine the blood concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and Willebrand factor antigen (vWF_{Ag}) and to investigate combinations of allelic variants of the *VWF* genes in the region -2385T/C and *VEGFA* in the region -634G/C in menopausal women with NAHS and obesity. **Methods.** 60 patients, living in Perm, with NAHS and menopausal obesity aged 50.9 ± 1.1 yrs were examined. The control group consisted of 60 healthy, non-obese, menopausal women. By employing enzyme immunoassay (Stat-Fax 2100, USA), the blood concentrations of VEGF were measured using the VEGF-ELISA-BEST kit (ZAO Vector-Best, Novosibirsk) and of vWF_{Ag} using the TECHNOZYM vWF:Ag ELISA kit (USA). Single nucleotide polymorphic variants of genes were studied using allele-specific, real time polymerase chain reaction on a CFX-96 detecting amplifier (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) and using the SNP-Screen primers (ZAO Syntol, Moscow).

Results. The development of NAHS in obese menopausal women was accompanied by endothelial dysfunction and activation of neoangiogenesis, as indicated by increases in VEGF ($p=0.001$) and vWF_{Ag} ($p=0.041$). The CC homozygote and the recessive C allele allelic variants of the *VEGFA* gene (G-634C) were more often detected in the NAHS patients, 21.7% ($p=0.04$) and 45% ($p=0.04$), respectively. These values in healthy women were only 8.3% and 33.3%, respectively. Obese women who had recessive homozygotes of CC in the *VWF* gene (T-2385C) had a 3.04-fold higher probability of developing NAHS, according to the recessive inheritance model. Polymorphism of the *VWF* gene (T-2385C) was associated with the production of vWF_{Ag} ($p=0.041$).

Conclusion. Carrying the C allele of *VWF* genes in the region -2385T/S and *VEGFA* in the region -634G/C in the form of the CC genotype may be a risk factor for the development of NAHS in obese women during menopause.

Keywords: chronic nonalcoholic hepatic steatosis; cytokines; antioxidant enzymes; endothelial dysfunction; gene polymorphism

For citation: Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Analysis of the association of VW (T2385C) and VEGFA (G634C) gene polymorphism with the development of non-alcoholic liver steatosis in obese women during menopause. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy. Russian Journal)*. 2022; 66(3): 19-24. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.19-24

Author's contribution: research concept and design – Bulatova I.A.; collection and processing of the material – Sobol A.A.; statistical processing of the material and preparation of illustrative material – Sobol A.A., Bulatova I.A.; writing text – Bulatova I.A., Gulyaeva I.L.; editing – Bulatova I.A.

For correspondence: *Irina A. Bulatova*, Doctor of Med Sciences, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia; 26 Petropavlovsk str., Perm 614990, Russian Federation, e-mail: bula.1977@mail.ru

Financing. The study had no sponsorship.

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

Information about the authors:Bulatova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>Gulyaeva I.L., <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>

Received 09.06.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) является наиболее распространенным клинико-морфологическим вариантом и начальной стадией неалкогольной жировой болезни печени. При этом частота встречаемости стеатоза увеличивается с возрастом (особенно

у женщин), что объясняется снижением скорости кровотока в печени и нарушением клеточного цикла [1].

Патогенез НАСП многофакторный. Нарушения внутрипеченочной гемодинамики при патологии печени нередко связывают с повреждением эндотелиальной

выстилки синусоидов и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД). На экспериментальных моделях стеатоза печени была доказана взаимосвязь ЭД с накоплением липидов и нарушением толерантности к глюкозе [2, 3].

В последние годы повышается интерес исследователей к оценке роли генетических факторов развития и прогрессирования заболеваний. По мнению ряда ученых стеатоз печени является наследуемым признаком, эпигенетические особенности могут определять взаимодействие между генами и окружающей средой, оказывать патогенетическое влияние на развитие стеатоза и играть важную роль в фетальном программировании жировой ткани печени [4–7]. Есть данные, что полиморфизм генов ЭД определяет характер течения заболеваний печени [8–11].

Следует отметить, что определение региональных особенностей генетических мутаций при оценке риска развития заболеваний вносит вклад в популяцию в целом.

Цель исследования — определение концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и антигена фактора Виллебранда (vWFAg) в крови и исследование комбинации аллельных вариантов генов *VWF* в регионе -2385T/C и *VEGFA* в регионе -634G/C у женщин с НАСП и ожирением в периоде менопаузы, проживающих в Перми.

Методика

В исследовании приняли участие 60 пациенток ($50,9 \pm 1,1$ лет) с НАСП и ожирением в менопаузе (группа НАСП-О-М). В группу НАСП-О-М включались пациентки с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 или окружность талии более 80 см), признаками стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, без синдрома цитолиза. Контрольная группа состояла из 60 здоровых женщин в менопаузе без ожирения (Контроль-БО-М). Все участники исследования проживали в Перми. По национальной принадлежности обе группы были смешанными (европеоидная и монголоидная раса), с преобладанием лиц европеоидной расы, которая в группе пациенток с НАСП составляла примерно 80%, в группе контроля 70%.

Методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax 2100» (США) в крови исследовали концентрацию VEGF с применением набора «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) и vWFAg с помощью набора «TECHNOZYM vWF:Ag ELISA» (США).

Однонуклеотидные полиморфные варианты генов *VWF* (T2385C) позиции rs1063857 и *VEGFA* (G634C) в позиции rs2010963 изучали с использованием ал-

лель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «CFX-96» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) с применением праймеров SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва). Для определения генотипов определенного гена у всех обследуемых лиц проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной динатриевой 3-солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА).

Амплификацию проводили на детектирующем термоциклере «CFX96» (BioRad, США). Результаты интерпретировались с использованием метода аллельной дискриминации в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении для амплификатора «CFX96».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Stat2015». 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 $p < 0,05$. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов использовали метод χ^2 . Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода «случай-контроль» для различных моделей наследования и считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки зависимости между количественным и качественным признаками количественные признаки преобразовывались в качественные. Определение зависимости проводилось по таблице сопряженности (кросстабуляции). Степень зависимости оценивалась с помощью коэффициента сопряженности (информативности) Пирсона (Ki). Величина Ki (степень зависимости): при $0,00 \leq Ki < 0,30$ – зависимость нет; $0,30 \leq Ki < 0,70$ – зависимость умеренная; $0,70 \leq Ki < 1,00$ – выраженная. Зависимость считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

У пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе было установлено повышение показателей повреждения эндотелия VEGF и vWFAg в сравнении с группой практически здоровых женщин без ожирения в менопаузе ($p=0,001$ и $p=0,041$ соответственно) (табл. 1).

Полученные данные могут свидетельствовать об активации процессов неоангиогенеза и сосудистой перестройке в печени при стеатозе на фоне повреждения и дисфункции эндотелия.

При анализе аллельных вариантов гена *VEGFA* (G-634C) в позиции rs2010963 генотипы GG и GC в ис-

следуемых группах женщин встречались практически с одинаковой частотой: доминантная гомозигота GG составила 41,67% в контроле и 31,67% в группе с НАСП-О-М ($\chi^2=4,44; p=0,26; OR=0,65$), гетерозигота GC была найдена в 50% и 46,67% случаев соответственно ($\chi^2=4,44; p=0,72; OR=0,88$). При этом гомозигота CC исследуемого ОНП обнаруживалась значимо чаще в когорте пациенток с НАСП-О-М – в 21,67% случаев, а у здоровых женщин лишь в 8,33% ($\chi^2=4,18; p=0,04; OR=3,04$). Рецессивный аллель C гена VEGFA у женщин с НАСП и ожирением в менопаузе регистрировался в 45% наблюдений, что было значимо выше, чем в контроле 33,33% ($\chi^2=3,44; p=0,04; OR=1,64$) (табл. 2).

Следовательно, у женщин с ожирением, имеющих рецессивные гомозиготы CC по гену VEGFA (G-634C)

в 3,04 раза (ДИ 1,01-9,16) увеличивается вероятность развития НАСП по рецессивной модели наследования.

При изучении комбинаций аллельных вариантов гена VWF (T-2385C) в позиции rs1063857 у здоровых женщин в менопаузе без ожирения преобладал генотип TT в 50% и доминантный аллель T в 70,83%. В обеих исследуемых группах генотипы TC встречались с частотой в 41,67% в контроле и 33,33% у женщин с НАСП-О-М без значимых различий ($\chi^2=4,27; p=0,35; OR=0,70$). Однако генотип CC и рецессивный аллель C гена VWF в регионе -2385T/C значимо чаще регистрировался у пациенток с НАСП-О-М, чем в популяции здоровых женщин: генотип CC в 21,67% и 8,33% соответственно ($\chi^2=4,18; p=0,04; OR=3,04$) и аллель

Таблица 1/Table 1

Концентрация васкулоэндотелиального фактора роста и уровень антигена фактора Виллебранда у здоровых женщин без ожирения в менопаузе и у пациенток с неалкогольным стеатозом печени и ожирением в менопаузе, Ме (Q1 – Q3)

The concentration of vascular endothelial growth factor and the level of Willebrand factor antigen in healthy women without obesity in menopause and in patients with non-alcoholic liver steatosis and obesity in menopause, Me (Q1 – Q3)

Показатели Indicators	Контроль Control (n=30)	НАСП-О-М NASP-O-M (n=60)	p
VEGF, пг/мл (pg/ml)	76 (1,7-93,5)	195 (115-418)	0,001
vWFAg, МЕ/мл (IU/ml)	1 (0,9-1)	1,3 (1,0-1,4)	0,041

Примечание. p – значимость различий показателей контрольной и основной группы.

Note. p – the significance of the differences between the indicators of the control and the main group.

Таблица 2/Table 2

Аллельные варианты генов в группах контроля и пациенток с неалкогольным стеатозом печени и ожирением в менопаузе, %

Allele variants of genes in control groups and patients with non-alcoholic liver steatosis and menopausal obesity, %

Генотип/аллели генов		Контроль Control (n=60)	НАСП-О-М NASP-O-M (n=60)	OR	p
VEGFA -634G/C	GG, %	41,67±6,36	31,67±6,01	0,65	0,26
	GC, %	50±6,45	46,67±6,44	0,88	0,72
	CC, %	8,33±3,57	21,67±5,32	3,04	0,04
	G-аллель, %	66,67±4,3	55±4,54	0,61	0,04
	C-аллель, %	33,33±4,3	45±4,54	1,64	0,04
VWF -2385T/C	TT, %	50±6,45	45±6,42	0,82	0,58
	TC, %	41,67±6,36	33,33±6,09	0,70	0,35
	CC, %	8,33±3,57	21,67±5,32	3,04	0,04
	T-аллель, %	70,83±4,15	61,67±4,44	0,66	0,04
	C-аллель, %	29,17±4,15	38,33±4,44	1,51	0,04

Примечание. OR – отношение шансов, p – значимость различий между группами.

Note. OR – the odds ratio, p – the significance of differences between groups.

С в 38,33% в группе НАСП-О-М и 29,17% в контроле ($\chi^2=2,25$; $p=0,04$; $OR=1,51$).

Это означает, что у женщин с ожирением, имеющих рецессивные гомозиготы СС по гену *VWF* (Т-2385С) в 3,04 раза (ДИ 1,01-9,16) увеличивается вероятность развития НАСП по рецессивной модели наследования.

При оценке зависимости по таблице сопряженности в группе женщин с НАСП и ожирением в менопаузе была выявлена взаимосвязь полиморфизма региона -2385Т/С гена *VWF* с выработкой vWFAg ($K_i=0,477$; $p=0,041$), что может приводить к прогрессированию синдрома ЭД в группе носителей.

Таким образом, риск развития НАСП у женщин с ожирением в период менопаузы ассоциирован с носительством генотипов СС генов *VWF* -2385Т/С и *VEGFA* -634Г/С.

Обсуждение

Большинство исследователей сходятся во мнении, что ЭД имеет место при гепатобилиарной патологии. Доказана взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом вирусном гепатите и циррозе печени [9, 11]. Есть данные о развитии ЭД при стеатогепатите. Однако, при стеатозе печени статистически значимое повышение маркеров ЭД подтверждено только в части исследований, в то время, как в других работах сообщается об отсутствии различий между пациентами со стеатозом печени и здоровыми людьми [12, 13].

При анализе маркеров ЭД у пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе нами было установлено повышение уровней VEGF и vWFAg в сравнении с группой практически здоровых женщин без ожирения в менопаузе. Значимое увеличение выработки VEGF отражает выраженность повреждения эндотелия и характеризует активацию неоангиогенеза и стимуляцию фиброза, в том и числе и в экспериментальных моделях [14]. Известно, что плазменные уровни фактора Виллебранда (vWF) значительно варьируют в общей популяции от 30 до 70%, что может быть связано с генетическими факторами и факторами окружающей среды. Наследуемость уровней vWF колеблется по данным литературы от 40% до 60% [15, 16].

Поражения печени вирусного генеза также сопровождаются развитием ЭД и стимуляцией процессов неоангиогенеза, ведущим к перестройке сосудистой архитектоники в печени, что может способствовать прогрессированию заболевания вплоть до развития цирроза печени. В предыдущих наших исследованиях была показана роль VEGF в патогенезе НАСП и разви-

тии дислипидемии, а также увеличение функциональной активности vWF у пациентов со стеатозом и вирусным фиброзом печени [10, 17, 18].

На сегодняшний день наиболее изученными однонуклеотидными вариантами, расположенными в *VWF* являются rs1063856 (2365A>G) и rs1063857 (2385T>C). Было доказано как *in vitro*, так и *in vivo* на мышиных моделях, что оба полиморфизма напрямую повышают уровни vWF в плазме за счет активации его биосинтеза и клиренса и могут влиять на фенотип заболевания как при гемостатических, так и при тромботических нарушениях [19].

Проведенный нами анализ полиморфизма гена *VWF* (Т-2385С) в позиции rs1063857 показал, что генотип СС и рецессивный аллель С значимо чаще регистрировался у пациенток с НАСП-О-М, чем в популяции здоровых женщин. При этом была выявлена взаимосвязь данного генетического маркера с выработкой vWFAg, что может приводить к прогрессированию синдрома ЭД в группе носителей.

При анализе аллельных вариантов гена *VEGFA* (G-634C) в позиции rs2010963 гомозигота СС и рецессивный аллель С значимо чаще обнаруживались в когорте пациенток с НАСП-О-М в 21,67% и 45% случаев, а у здоровых женщин лишь в 8,33% и 33,33% соответственно. В наших ранних исследованиях была выявлена ассоциация носительства аллеля С данного генетического маркера с хронизацией гепатита вирусного генеза и взаимосвязь генотипа СС с риском развития стеатоза печени у мужчин и женщин [9–11].

Заключение

Развитие НАСП у женщин с ожирением в период менопаузы сопровождается развитием ЭД и активацией процессов неоангиогенеза с повышением уровня VEGF и vWFAg в крови.

Проведенный анализ отдельных полиморфизмов генов патогенетически значимых молекул: *VWF* в регионе -2385Т/С (rs1063857) и *VEGFA* в регионе -634Г/С (rs2010963) в группах здоровых женщин в менопаузе без ожирения и пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе показал значимые различия по распределению генотипов. Рецессивные гомозиготы СС обоих генетических маркеров с высокой вероятностью встречались в группе пациенток с НАСП-О-М. Можно предположить, что риск развития НАСП у женщин с ожирением в период менопаузы ассоциирован с носительством рецессивного аллеля С в виде генотипа СС генов *VWF* -2385Т/С и *VEGFA* -634Г/С. При этом была выявлена взаимосвязь полиморфизма региона -2385Т/С гена *VWF* с выработкой vWFAg, что может приводить к прогрессированию синдрома ЭД в группе носителей.

Литература

(п.п. 4-7; 13-16; 19 см. References)

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020.
2. Быкова Г.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Здоровье семьи – 21 век*. 2018; 1(1): 16–24.
3. Мифтахова А.М. Показатели гемостаза при неалкогольном стеатозе печени (экспериментально-клиническое исследование). *Медицинская наука и образование Урала*. 2021; 3(107): 17–21.
4. Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Лопаткина Т.Н., Ткачук В.А., Мухин Н.А. Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С. *Терапевтический архив*. 2014; 4(86): 45–51.
5. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Шёкотова А.П., Кривцов А.В. Генетический профиль больных хроническим гепатитом С. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(1): 35–43.
6. Булатова И.А., Пестренин Л.Д., Шевлюкова Т.П., Мифтахова А.М., Кривцов А.В., Гуляева И.Л. К оценке риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени с использованием факторов TNF-α, IL-6, VEGF и полиморфизмов их генов. *Анализ риска здоровью*. 2022; 1: 114–22.
7. Шёкотова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 4(37): 36–45.
8. Гейвандова Н.И., Нигиян З.В., Бабашева Г.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании неалкогольного стеатогепатита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; 2(10): 183–7.
9. 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; 4(64): 31–6.
10. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., Булатова И.А. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. *Пермский медицинский журнал*. 2021; 4(38): 54–61.

References

1. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of the modern medicine. [Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pečeni s pozitsiyi sovremennoj]*. Moscow: Prima Print; 2020. (in Russian)
2. Bykova G.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Features of the function of external respiration and the state of the endothelium in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Zdorov'e sem'i – 21 vek*. 2018; 1(1): 16–24. (in Russian)
3. Miftakhova A.M. Indicators of hemostasis in non-alcoholic liver steatosis (experimental clinical study). *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021; 3(107): 17–21. (in Russian)

4. De Chiara F., Heeboll S., Marrone G., et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2018; 4(69): 905–15.
5. Hardy T., Zeybel M., Day C.P., et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 7(66): 1321–8.
6. Sookoian S., Pirola C.I. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to therapeutics. *Seminars in Liver Disease*. 2019; 2(39): 124–40.
7. Kovalic A.J., Banerjee P., Tran Q.T., Singal A.K., Satapathy S.K. Genetic and Epigenetic Culprits in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Experimental Hepatology*. 2018; 4(8): 390–402.
8. Taratina O.V., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Lopatkina T.N., Tkachuk V.A., Mukhin N.A. Polymorphism of endothelial dysfunction genes and the rate of progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Terapevicheskij arkhiv*. 2014; 4(86): 45–51. (in Russian)
9. Bulatova I.A., Shevlyakova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V. Genetic profile of patients with chronic hepatitis C. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2022; 66(1): 35–43. (in Russian)
10. Bulatova I.A., Pestrenin L.D., Shevlyukova T.P., Miftakhova A.M., Krivtsov A.V., Gulyaeva I.L. To assess the risk of development and progression of non-alcoholic liver steatosis using TNF-α, IL-6, VEGF factors and polymorphisms of their genes. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022; (1): 114–22. (in Russian)
11. Shchekotova A.P., I.A. Bulatova. The role of vascular endothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 4(37): 36–45. (in Russian)
12. Geyvandova N.I., Nigiyan Z.V., Babasheva G.G. The role of endothelial dysfunction in the formation of non-alcoholic steatohepatitis. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 2(10): 183–7. (in Russian)
13. Coulon S., Francque S., Colle I., et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012; 59: 442–9.
14. Yang Liu., Junghee Kwon., Popov Y., Gabriella B. Gajdos., Tamas Ordog, et al. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice [Electronic resonance]. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): 1339.
15. Souto J.C., Almasy L., Borrell M., Gari M., Martinez E., et al: Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation*. 2000; 101: 1546–51.
16. Morange P.E., Tregouet D.A., Frere C., Saut N., Pellegrina L., Alessi M.C., et al. Biological and genetic factors influencing plasma factor VIII levels in a healthy family population: results from the Stanislas cohort. *Br J Haematol*. 2005; 128: 91–9.
17. Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of liver steatosis and dyslipidemia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020; 4(64): 31–6. (in Russian)
18. Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., Bulatova I.A. The severity of the inflammatory response and endothelial dysfunction in non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral genesis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 4(38): 54–61. (in Russian)
19. Mufti A.H., Ogiwara K., Swystun L.L., Eikenboom J.C.J., Budde U., Hopman W.M., et al. The common VWF single nucleotide variants c.2365A>G and c.2385T>C modify VWF biosynthesis and clearance. *Blood Adv*. 2018; 2(13): 1585–94.

Сведения об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, доктор мед. наук, зав. каф. нормальной физиологии, проф. каф. факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клин. лаб. диагностики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, e-mail: bula.1977@mail.ru;

Соболь Александр Андреевич, врач терапевт, гастроэнтеролог, «Клиника женского здоровья», e-mail: profdobro@mail.com;

Гуляева Инна Леонидовна, доктор мед. наук, зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, pimenova774@yandex.ru