

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616.36:577.11:539.61  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15004>  
ISSN – 2073-8137

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МОЛЕКУЛАМИ АДГЕЗИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

П. В. Корой<sup>1</sup>, С. А. Сляднев<sup>2</sup>, А. В. Ягода<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Ставропольская краевая клиническая больница, Российская Федерация

## RELATIONSHIP OF METABOLIC SYNDROME WITH ADHESION MOLECULES IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Koroy P. V.<sup>1</sup>, Slyadnev S. A.<sup>2</sup>, Yagoda A. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical Hospital, Russian Federation

У 208 пациентов с НАЖБП изучено содержание молекул адгезии в крови в зависимости от проявлений метаболического синдрома. В случаях абдоминального ожирения или нарушений липидного обмена наблюдались максимальные значения ICAM-1 и VCAM-1 в крови, а гиперинсулинемия или гипергликемия на фоне НАЖБП характеризовались увеличением VCAM-1 и PECAM-1. Сочетание НАЖБП с инсулинорезистентностью или артериальной гипертензией сопровождалось повышенными показателями всех молекул адгезии. Метаболический синдром был ассоциирован с дисбалансом межклеточных медиаторов в виде возрастания концентрации ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 при увеличении количества критериев синдрома. Показатели ICAM-1 более 848 нг/мл, VCAM-1 выше 2355 нг/мл, PECAM-1 не менее 70 нг/мл были связаны с повышением вероятности метаболического синдрома при НАЖБП.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, молекулы адгезии

Relationship of adhesion molecules with features of metabolic syndrome was studied in 208 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Maximal values of ICAM-1 and VCAM-1 in blood were observed in cases of abdominal obesity or disorders of lipid metabolism. Hyperinsulinemia or hyperglycemia were characterized by increased levels of VCAM-1 and PECAM-1 in patients with NAFLD. Combination of NAFLD with insulin resistance or with arterial hypertension was accompanied by raised levels of all adhesion molecules. Metabolic syndrome was associated with disbalance of intercellular mediators as elevation of concentration of ICAM-1, VCAM-1, and PECAM-1 with increase in quantity of criteria of metabolic syndrome. Levels of ICAM-1 more than 848 ng/ml, VCAM-1 above 2355 ng/ml, PECAM-1 more than 70 ng/ml have been connected with the increased chance of presence of metabolic syndrome in NAFLD.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, adhesion molecules

**Для цитирования:** Корой П. В., Сляднев С. А., Ягода А. В. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МОЛЕКУЛАМИ АДГЕЗИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):23-27. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15004>

**For citation:** Koroy P. V., Slyadnev S. A., Yagoda A. V. RELATIONSHIP OF METABOLIC SYNDROME WITH ADHESION MOLECULES IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):23-27. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15004> (In Russ.)

ИМТ – индекс массы тела  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
МС – метаболический синдром  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ОБ – окружность бедер  
ОТ – окружность талии  
Ас – точность

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1  
NPV – отрицательная предсказательная ценность  
PECAM-1 – молекула адгезии эндотелия и тромбоцитов-1  
PPV – положительная предсказательная ценность  
Se – чувствительность  
Sp – специфичность  
VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия-1

**М**етаболический синдром – состояние, включающее ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, дислипидемию и дисгликемию [1, 2]. МС обнаруживается у 20–30 % людей в популяции, что зависит от возраста, пола, образа жизни, этнических

и генетических особенностей [2]. Основными «игроками» в инициации МС, его прогрессировании в кардиоваскулярную патологию и сахарный диабет являются висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нейрогуморальная активация и хроническое воспаление [2].

НАЖБП достаточно часто (до 86 % случаев) сочетается с метаболическим синдромом, что позволяет считать её одной из составляющих синдрома [3–5]. К факторам риска НАЖБП, связанным с метаболическим синдромом, относятся абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет и дислипидемия [6]. Метаболический синдром и его компоненты сопряжены не только с повышенным шансом возникновения НАЖБП, но и с возможностью прогрессирования в неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени [4, 7]. Так, метаболический синдром был связан с ростом активности аминотрансфераз, повышением СОЭ, С-реактивного белка, показателей шкалы активности неалкогольного стеатогепатита, а инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия у больных НАЖБП были ассоциированы с тяжелым фиброзом печени [3]. С другой стороны, неалкогольный стеатогепатит является фактором риска развития и ухудшает прогноз МС, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Таким образом, формируется порочный круг, характеризующийся прогрессией поражения печени у больных МС и, наоборот, усугублением проявлений синдрома на фоне печеночной патологии.

В основе патогенеза МС лежат возникающие на фоне висцерального ожирения хроническое низкоградное воспаление, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс с гиперпродукцией цитокинов, адипокинов, молекул адгезии [8, 9]. С учетом ассоциации артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и дисрегуляции метаболизма липидов с эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом [10] особый интерес у больных НАЖБП представляет изучение взаимосвязей растворимых молекул адгезии с метаболическим синдромом. Имеются данные о повышенных уровнях адгезинов в крови при НАЖБП, связанных с гистологической картиной и вариантами течения заболевания [11, 12]. Тем не менее результаты работ, посвященных изучению динамики содержания адгезивных молекул в крови в зависимости от проявлений метаболического синдрома, в том числе при НАЖБП, разноречивы. Не определена роль адгезинов в предикции метаболического синдрома при НАЖБП, что имеет важное значение в плане раннего выявления и коррекции имеющихся нарушений.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени.

**Материал и методы.** В исследование включено 208 пациентов с НАЖБП (107 мужчин, 101 женщина) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $47,94 \pm 0,80$  лет). Критерии включения: пациенты с диагнозом НАЖБП, подтвержденным методами визуализации и/или гистологически, в возрасте от 18 и старше; согласие на участие в исследовании. К критериям невключения относились: заболевания печени другой этиологии; употребление алкоголя в гепатотоксических дозах; острые и хронические в периоде обострения клинически значимые соматические заболевания, трансплантация органа в анамнезе; злокачественные новообразования; психические заболевания; алкогольная или наркотическая зависимость, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Контрольную группу сформировали 60 практически здоровых людей (33 мужчины, 27 женщин) в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст  $44,84 \pm 1,30$  лет), сопоставимых по полу, возрасту, этнической принадлежности.

Диагноз метаболического синдрома устанавливали при наличии трех и более компонентов, согласно

модифицированным критериям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III): объем талии более 94 см у мужчин или более 80 см у женщин; триглицериды сыворотки  $\geq 150$  мг/дл ( $1,7$  ммоль/л); холестерин ЛПВП менее 40 мг/дл у мужчин ( $1,03$  ммоль/л) или менее 50 мг/дл ( $1,29$  ммоль/л) у женщин; систолическое АД  $\geq 130$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт. ст.; глюкоза крови натощак  $\geq 110$  мг/дл ( $6,1$  ммоль/л) [1].

Изучение плазменных уровней молекул суперсемейства иммуноглобулинов (VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1) осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Австрия).

Обследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Пациенты дали информированное согласие на проведение исследования, одобренного этическим комитетом университета.

Результаты были статистически обработаны (IBM SPSS Statistics 24). Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка средней. Применяли критерий Ньюмена – Кейлса, коэффициенты линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) и ранговой корреляции Спирмана ( $r_s$ ), ROC-анализ. Вычисляли отношение шансов и его 95 % доверительный интервал; диагностическую ценность признаков характеризовали чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность, точность. При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Ожирение встречалось у 75 % больных НАЖБП, нормальные значения ИМТ отмечены в 4,3 % случаев. Частота абдоминального ожирения (увеличенные ОТ и соотношение ОТ/ОБ) варьировала от 82,2 % до 92,3 % соответственно. Плазменные уровни всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов у больных НАЖБП были повышены независимо от антропометрических характеристик. Вместе с тем при наличии висцерального ожирения (увеличенной ОТ) содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови было сравнительно более высоким. У пациентов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> значения VCAM-1 в крови были выше, чем в случаях без ожирения, и достигали максимальных величин в группе с ожирением 3-й степени. Выявлена прямая корреляция VCAM-1 с ОТ, соотношением ОТ/ОБ и ИМТ ( $r = +0,22$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = +0,17$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = +0,16$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Дислипидемия (повышенные значения общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и/или сниженные количества ЛПВП) наблюдалась у 68,3, 65,9, 60,6, 55,3 % больных НАЖБП соответственно. Нормальные показатели липидного спектра крови зарегистрированы лишь в 8,7 % случаев. Взаимосвязь плазменного содержания молекул адгезии с сывороточными уровнями триглицеридов и холестерина ЛПНП отсутствовала. Уменьшение концентрации холестерина ЛПВП обратно коррелировало с показателями ICAM-1 и VCAM-1, случаи гиперхолестеринемии на фоне НАЖБП, наоборот, характеризовались более низкими значениями VCAM-1 в крови. Взаимосвязь VCAM-1 с общим холестерином и холестерином ЛПВП была отрицательной ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Нарушения углеводного обмена при НАЖБП проявлялись в виде нарушенной толерантности к глюкозе (9,1 %) или гликемией натощак (14,5 %). У 15,4 % па-

циентов встречались гиперинсулинемия; инсулинорезистентность отмечена в 68,3 % случаев болезни. Наличие при НАЖБП гиперинсулинемии или нарушенный углеводного обмена сопровождалось сравнительно более высокими уровнями VCAM-1 и PECAM-1 в крови. В случаях инсулинорезистентности плазменное содержание всех молекул семейства было выше, чем у лиц с нормальной чувствительностью тканей к инсулину, у которых показатели ICAM-1 и VCAM-1 находились в пределах нормы. Выявлена положительная корреляция ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 с содержанием инсулина в крови ( $r=+0,19$ ;  $p<0,05$ ;  $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ;  $r=+0,20$ ;  $p<0,05$  соответственно) и HOMA-индексом ( $r=+0,17$ ;  $p<0,05$ ;  $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ;  $r=+0,21$ ;  $p<0,05$  соответственно). Взаимосвязь VCAM-1 и PECAM-1 с показателями глюкозы ( $r=+0,20$ ;  $p<0,05$ ;  $r=+0,15$ ;  $p<0,05$  соответственно) также характеризовалась как прямая.

У 46,6 % больных НАЖБП обнаружена артериальная гипертензия (эссенциальная форма). Наличие артериальной гипертензии характеризовалось более высокой плазменной концентрацией всех изучаемых молекул по сравнению с пациентами без отклонений профиля АД. Статистически значимых различий в содержании адгезинов у больных артериальной гипертензией с разным профилем антигипертензивных препаратов не выявлено.

Метаболический синдром наблюдался у 59,1 % больных НАЖБП, в 2,4 % случаев какие-либо критерии синдрома отсутствовали. Сочетание НАЖБП с метаболическим синдромом сопровождалось статистически значимым повышением концентрации ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови (табл. 1). При увеличении числа критериев MC отмечался рост плазменного содержания всех молекул адгезии, которое достигало максимальных величин у пациентов, имеющих все компоненты синдрома. Выявлена прямая корреляция ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 с количеством критериев метаболического синдрома ( $r_s=+0,28$ ;  $p<0,05$ ;  $r_s=+0,36$ ;  $p<0,05$ ;  $r_s=+0,16$ ;  $p<0,05$  соответственно).

Таблица 1

**Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии у больных НАЖБП (M±SE)**

Группы обследованных	Показатели (нг/мл)		
	ICAM-1	VCAM-1	PECAM-1
Контроль	499,84±20,87	837,85±54,26	44,43±1,61
НАЖБП	MC -	854,02±62,09 *	2162,75±298,69 *
	MC +	1113,71±58,58 **, **	4199,52±356,64 **, **

Примечание: \* –  $p<0,05$  по сравнению со здоровыми; \*\* –  $p<0,05$  между группами больных (критерий Ньюмена – Кейлса).

Пороговые показатели ICAM-1 более 848 нг/мл, VCAM-1 выше 2355 нг/мл и PECAM-1 не менее 70 нг/мл наблюдались только у больных НАЖБП с доказанным метаболическим синдромом, что делает возможным использование этих показателей для целей предикции с умеренной точностью признака (табл. 2).

**Обсуждение.** С современных позиций НАЖБП может усугублять течение метаболического синдрома, повышать риск развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа, что негативно влияет на продолжительность жизни и прогноз [8]. С учетом того, что хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция играют роль в развитии не только НАЖБП [13], но и MC [8], молекулы адгезии могут являться медиаторами, опосредующими негативные взаимовлияния двух заболеваний.

По нашим данным, ожирение, в том числе абдоминальное, было сопряжено у больных НАЖБП с повышенным содержанием ICAM-1 и VCAM-1 в крови. Ранее на модели ожирения была обнаружена гиперэкспрессия мРНК ICAM-1 и VCAM-1 адипоцитами, а у пациентов с ожирением установлена взаимосвязь повышенных уровней ICAM-1, VCAM-1, E-селектина в крови и в висцеральной жировой ткани с ОТ, ОБ, ИМТ, количеством подкожного и абдоминального жира [14, 15]. В случаях неалкогольного стеатогепатита обнаруживали корреляцию E-селектина с ОТ как показатель усиления эндотелиальной дисфункции при увеличении степени висцерального ожирения [16] либо констатировали отсутствие взаимосвязи молекул адгезии с ожирением и даже негативную их корреляцию с ИМТ [17, 18].

Таблица 2  
**Диагностическая значимость молекул адгезии в предикции метаболического синдрома при НАЖБП**

Показатель (нг/мл)	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
ICAM-1 ≥848	4,3 (2,4–7,8)	66,7	68,2	75,2	58,6	63,7
VCAM-1 ≥2355	6,8 (3,4–13,6)	55,3	84,7	84,0	56,7	67,3
PECAM-1 ≥70	2,2 (1,2–4,0)	39,8	76,5	71,0	46,8	54,8

Гиперпродукцией адипоцитами маркеров воспаления, в том числе молекул адгезии, может быть объяснена сопряженность ожирения с другими компонентами метаболического синдрома, воспалением и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Увеличенное количество и гипертрофия адипоцитов сопровождаются снижением синтеза вазодилаторов и повышением образования вазоконстрикторов, цитокинов, что приводит к эндотелиальной дисфункции [19]. Окружающие адипоциты макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, которые усиливают экспрессию молекул адгезии, продукцию С-реактивного белка, способствуют проникновению иммунных клеток в ткани, в том числе в печени, и развитию воспаления [2]. В этом контексте понятны более высокие показатели СОЭ, С-реактивного белка и высокие значения шкалы активности неалкогольного стеатогепатита, наблюдаемые у пациентов с НАЖБП и абдоминальным ожирением [3].

Дислипидемия при НАЖБП была взаимосвязана с количеством молекул адгезии в крови в виде роста плазменных показателей ICAM-1 и VCAM-1 на фоне уменьшения сывороточных значений ЛПВП. Имеются данные о гиперпродукции E-селектина, ICAM-1, VCAM-1, С-реактивного белка при дислипидемии, в том числе у больных НАЖБП [20]. Обнаружена корреляция ICAM-1 с параметрами липидного спектра крови [9, 14], а коррекция дислипидемии статинами приводила к снижению сывороточных уровней адгезинов и С-реактивного белка [20]. Однако имеются данные об отсутствии связи маркеров дисфункции эндотелия с показателями липидного профиля [16, 17].

Молекулы адгезии, по-видимому, являются связующим звеном между дислипидемией, НАЖБП и эндотелиальной дисфункцией. Усиление экспрессии С-реактивного белка и молекул адгезии на фоне дислипидемии и печеночного воспаления может быть связано со стимулирующим влиянием цитокинов, а сниженная продукция оксида азота – с негативным влиянием окисленных ЛПНП на функцию эндотелия, приводящим к формированию порочного круга воспаления [20].

Наличие гиперинсулинемии или гипергликемии при НАЖБП сопровождалось изменением профиля VCAM-1 и PECAM-1 в крови. В случаях инсулинорезистентности содержание всех молекул было максимальным, что свидетельствовало о возможном усилении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования инсулинорезистентности. У больных с нарушениями углеводного обмена повышенное содержание адгезинов в крови коррелировало с показателями глюкозы, инсулина, НОМА-индекса, гликозилированного гемоглобина [14, 16, 21]. Увеличенные сывороточные уровни ICAM-1 и VCAM-1 являлись предикторами возникновения сахарного диабета [22], характеризую важную роль эндотелиальной дисфункции в его патогенезе [23].

Однако существует точка зрения об отсутствии взаимосвязи ICAM-1, VCAM-1, P-селектина с сывороточным содержанием инсулина, глюкозы, синдромом инсулинорезистентности [16, 18], в том числе у больных сахарным диабетом 2-го типа [24].

Известно, что провоспалительные цитокины и адгезины участвуют в формировании нарушений углеводного обмена, ответственных за дисфункцию эндотелия, прогрессирование печеночной патологии. Это может быть связано со стимулирующим влиянием гипергликемии и конечных продуктов гликирования на транскрипцию генов адгезинов и экспрессию P-селектина, ICAM-1, VCAM-1 на эндотелиоцитах, а также с угнетением продукции оксида азота [21, 25]. Обе указанные позиции, по-видимому, могут объяснять более высокие показатели аминотрансфераз, СОЭ и шкалы активности неалкогольного стеатогепатита, более частую встречаемость тяжелого фиброза печени у больных НАЖБП с углеводными нарушениями или инсулинорезистентностью [3].

Обнаруженная в половине случаев НАЖБП артериальная гипертензия характеризовалась более высокой плазменной концентрацией всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов, что согласуется с наличием корреляции высоких ICAM-1, VCAM-1, P- и E-селектинов с систолическим и диастолическим АД [10].

Сочетание НАЖБП с метаболическим синдромом сопровождалось ростом концентраций ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 в крови, максимальные значения которых определялись у больных, имеющих полный комплект признаков синдрома. Активация/дисфункция эндотелия, включающая повышение адгезинов, коррелировала при метаболическом синдроме с повышенными значениями С-реактивного белка [9], роль которого включает транспорт ЛПНП в макрофаги и ускорение развития атеросклероза [26].

В работе установлены пороговые показатели ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1, доказательно связанные с формированием при НАЖБП метаболического синдрома. Ранее в предикции МС были продемонстрированы возможности ультразвуковой шкалы US-FLI, а также значения содержания жира в печени, по данным компьютерной томографии [5]. Предикторами кардиоваскулярного риска у здоровых могли служить уровни ICAM-1 в крови, а у больных – показатели VCAM-1, что, вероятно, связано с особенностями их экспрессии: конституциональной для ICAM-1 и индуцибельной в случаях VCAM-1 [15]. Однако полностью исключить протективную роль гиперпродукции VCAM-1 в отношении кардиоваскулярных событий невозможно [27].

Таким образом, метаболические нарушения при НАЖБП в виде абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности ассоциированы с патологией печени и маркерами воспаления. Это потенциально может увеличивать риск развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета при НАЖБП, что диктует необходимость раннего обследования больных с целью выявления и коррекции возможных нарушений.

#### Выводы

1. Дисбаланс межклеточных медиаторов у больных НАЖБП взаимосвязан с метаболическим синдромом в виде возрастания концентрации ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови при увеличении количества критериев синдрома.

2. Абдоминальное ожирение, нарушения липидного обмена у больных НАЖБП сочетаются с максимальными значениями ICAM-1 и VCAM-1 в крови, а гиперинсулинемия или гипергликемия характеризуются увеличением показателей VCAM-1 и PECAM-1.

3. Наличие у больных НАЖБП инсулинорезистентности или артериальной гипертензии приводит к увеличению содержания в крови всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература/References

1. Nolan P. B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W., Reading S. A., Dalleck L. C. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: a pooled analysis. *Prev. Med. Rep.* 2017;7:211-215. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2017.07.004>
2. Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., Mehta J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017;11(8):215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
3. Корой П. В., Сляднева С. А., Кравченко Ю. А., Ягода А. В. Влияние метаболического синдрома на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Терапия.* 2019;5(3):37-42. [Koroy P. V., Slyadnev S. A., Kravchenko Yu. A., Yagoda A. V. Influence of metabolic syndrome on course of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapiya. – Therapy.* 2019;5(3):37-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.37-42>
4. Grander C., Grabherr F., Moschen A. R., Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: cause or effect of metabolic syndrome. *Visc. Med.* 2016;32(5):329-334. <https://doi.org/10.1159/000448940>
5. Yang K. C., Hung H.-F., Lu C.-W., Chang H.-H., Lee L.-T., Huang K.-C. Association of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome independently of central obesity and insulin resistance. *Sci. Rep.* 2016;6:27034. <https://doi.org/10.1038/srep27034>
6. Chatrath H., Vuppalanchi R., Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2012;32(1):22-29. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306423>
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Charlton M., Cusi K. [et al.]. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
8. Stepanova M., Younossi Z. M. Independent association

- between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(6):646-650.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.039>
9. Bae Y.-J., Kim S.-H., Chung J.-H., Song S.-W., Kim K.-S. [et al.]. Evaluation of adiposity-related biomarkers as metabolic syndrome indicators. *Clin. Nutr. Res.* 2013;2(2):91-99.  
<https://doi.org/10.7762/cnr.2013.2.2.91>
  10. Tadzic R., Mihalj M., Vcev A., Ennen J., Tadzic A., Drenjancevic I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney Blood Press. Res.* 2013;37(2-3):103-115.  
<https://doi.org/10.1159/000350064>
  11. Корой П. В., Ягода А. В., Сляднев С. А. Состояние адгезивной функции эндотелия при неалкогольной жировой болезни печени. *Врач.* 2017;5:19-22. [Koroy P. V., Yagoda A. V., Slyadnev S. A. Sostoyanie adgezivnoy funktsii endoteliya pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pečeni. *Vrach. – Doctor.* 2017;5:19-22. (In Russ.)].
  12. Ягода А. В., Корой П. В., Сляднев С. А. Положительная корреляция уровня молекул суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 с показателями индекса фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2017;138(2):45-51. [Yagoda A. V., Koroy P. V., Slyadnev S. A. Positive correlation of the level of molecules of superselective immunoglobulins ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 with the index of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease *Ekspierim'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. – Experimental and clinical gastroenterology.* 2017;138(2):45-51. (In Russ.)].
  13. Takaki A., Kawai D., Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(10):20704-20728.  
<https://doi.org/10.3390/ijms141020704>
  14. Ataya A. E., Esenb B., Akbasc H., Gokmen E. S., Pilten S. [et al.]. ICAM-1 level and ICAM-1 gene 1462A>G (K469E) polymorphism on microalbuminuria in nondiabetic, nonhypertensive and normolipidemic obese patients: genetical background of microalbuminuria in obesity. *Nefrologia.* 2017;37(4):381-388.  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.06.005>
  15. Pak V. M., Keenan B. T., Jackson N., Grandner M. A., Maislin G. [et al.]. Adhesion molecule increases in sleep apnea: beneficial effect of positive airway pressure and moderation by obesity. *Int. J. Obes. (Lond).* 2015;39(3):472-479.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.123>
  16. Комшилова К. А. Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: клинко-лабораторные и морфологические сопоставления : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. [Komshilova K. A. Abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease: clinical, laboratory and morphological comparisons : dissertation thesis of the candidate of medical sciences. Moscow, 2015. (In Russ.)].
  17. de Souza I. C., Rosa D. D., Ettrich B., Cibeira G. H., Giacomazzi J. [et al.]. Association of adipokines and adhesion molecules with indicators of obesity in women undergoing mammography screening. *Nutr. Metab. (Lond).* 2012;9(1):97.  
<https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-97>
  18. Thakur M. L., Sharma S., Kumar A., Bhatt S. P., Luthra K. [et al.]. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):507-511.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.005>
  19. Пальцев М. А., Кветной И. М., Ильницкий А. Н., Процаев К. И., Кветная Т. В. [и др.]. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии. *Молекулярная медицина.* 2013;2:3-12. [Paltsev M. A., Kvetnoy I. M., Ilnitski A. N., Prashchayev K. I., Kvetnaia T. V. [et al.]. The obesity: the molecular mechanisms and the optimization of target therapy. *Molekulyarnaya medicina. – Molecular medicine.* 2013;2:3-12. (In Russ.)].
  20. Tang L., Peng H., Xu T., Wang A., Wang G. [et al.]. Association of biomarkers of inflammation with dyslipidemia and its components among Mongolians in China. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e89023.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089023>
  21. Al-Jiffri O. H., Al-Sharif F. M., Al-Jiffri E. H., Al-Jiffri E. H., Uversky V. N. Intrinsic disorder in biomarkers of insulin resistance, hypo adiponectinemia, and endothelial dysfunction among the type 2 diabetic patients. *Intrinsically Disord Proteins.* 2016;4(1):e1171278.  
<https://doi.org/10.1080/21690707.2016.1171278>
  22. Kulkarni H., Mamtani M., Peralta J., Almeida M., Dyer T. D. [et al.]. Soluble forms of intercellular and vascular cell adhesion molecules independently predict progression to type 2 diabetes in Mexican American families. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0151177.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151177>
  23. Polovina M. M., Potpara T. S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad. Med.* 2014;126(2):38-53. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.03.2739>
  24. Hocaoglu-Emre F. S., Saribal D., Yenmis G., Guvenen G. Vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, and cluster of differentiation 146 levels in patients with type 2 diabetes with complications. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017;2(1):99-105.  
<https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.1.99>
  25. Ruzskowska-Ciastek B., Sokup A., Wernik T., Ruprecht Z., Góralczyk B. [et al.]. Effect of uncontrolled hyperglycemia on levels of adhesion molecules in patients with diabetes mellitus type 2. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2015;16:355-361.  
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1400218>
  26. Chapman M. J., Ginsberg H. N., Amarenco P., Andreotti F., Borén J. [et al.]. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011;32:1345-1361.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>
  27. Kunutsor S. K., Bakker S. J. L., Dullaart R. P. F. Soluble vascular cell adhesion molecules may be protective of future cardiovascular disease risk: findings from the PREVENT prospective cohort study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017;24:804-818.  
<https://doi.org/10.5551/jat.38836>

### Сведения об авторах:

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии;  
тел.: (8652)713537; e-mail: paule75@yandex.ru

Сляднев Сергей Александрович, врач гастроэнтерологического отделения;  
тел.: (8652)713212; e-mail: bboyscud2011@mail.ru

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии;  
тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com