

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Татьяна Викторовна Брус, Андрей Глебович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Татьяна Викторовна Брус — к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: bant.90@mail.ru

Резюме: В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием среди хронических заболеваний печени. Бессимптомное течение заболевания, трудности его диагностики, отсутствие единой концепции лечения — актуальные проблемы, требующие более углубленного изучения и заслуживающие пристального внимания широкого круга специалистов. НАЖБП зачастую является компонентом других заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, и вносит свой вклад в распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения. Научно доказанная тесная связь НАЖБП с развитием метаболического синдрома (МС) и отдельных его компонентов предполагает, что среди органов-мишеней, печень занимает главенствующую позицию как орган, первым претерпевающий характерные изменения, сопровождающиеся нарушением метаболизма во всем организме. Дислипотеинемия играет важную роль в формировании МС и других ассоциированных с ожирением заболеваний. Измененные функции печени являются первопричиной нарушений процессов липидного обмена, следовательно, патологическое функционирование печени может быть самостоятельным, дополнительным и независимым фактором риска развития дислипидемий и ожирения как основного компонента МС. В обзоре изложены современные представления о причинах, механизмах развития НАЖБП, взаимосвязях с МС, сердечно-сосудистыми осложнениями и генетическими факторами.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, метаболический синдром.

UP-TO-DATE CONCEPT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Tatiana V. Brus, Andrey G. Vasiliev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Tatiana V. Brus — Candidate of Sciences in Medicine, assistant of the Department of pathological physiology with the course of immunopathology Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: bant.90@mail.ru.

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) of late is the most common form of liver lesions. Asymptomatic progress of the disease? Difficulties with its diagnostics and the absence of integrate universal treatment concept are actual challenges demanding deep studies and requiring attention of a wide circle of medical specialists. NAFLD is often manifesting as a component of other ailments like Diabetes mellitus, obesity, contributing to wide spread of cardiovascular diseases (CVD) among population. There are apparent proofs of NAFLD association with metabolic syndrome (MS) and its components that supposes liver to have a special position among its target organs, it is the first one to undergo characteristic changes accompanied by metabolic impairments in the organism. Dislipoproteinemia plays an important role in the development of MS and other ailments associated with obesity. Pathologic changes of hepatic function are the primeval cause of lipid metabolism impairments hence pathologic functioning of the liver may be independent accessory risk factor for the development of dyslipidemia and obesity as the major component of MS. The review portraays up-to-date concepts of NAFLD causes and mechanisms, its interrelations with MS, cardiopulmonary complications and genetical factors.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, hepatitis, metabolic syndrome.



Эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является преобладающей причиной развития хронического поражения печени во многих странах. В настоящее время заболеваемость прогрессивно увеличивается как среди взрослых, так и среди детей, из-за продолжающейся эпидемии ожирения и сахарного диабета [74]. В клиническую практику термин НАЖБП был введен в 1980 году как форма развития жирового перерождения печени, независимая от приема алкоголя. Современная классификация течения заболевания включает три стадии: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз [51].

НАЖБП несомненно остается актуальной проблемой для здравоохранения, так как является одной из причин снижения качества жизни, увеличивает риск развития ССЗ, сахарного диабета, почечной недостаточности и может приводить к инвалидизации и смерти [2, 10, 13, 36].

Жировая неалкогольная дистрофия печени стала все чаще встречаться в популяции, коррелируя с увеличением распространенности ожирения и других составляющих метаболического синдрома [9, 35, 66]. Предполагается, что в течение ближайшего десятилетия этот диагноз будет наиболее частой причиной для пересадки печени [73]. Вероятность формирования НАСГ у людей, имеющих в анамнезе проявления метаболического синдрома, составляет 37,5% [15].

В Российской Федерации, по данным скрининговых исследований, НАЖБП встречалась у 27% обследованных пациентов, из них НАС имели 80%, НАСГ 17%, цирроз 3% [17, 26]. 80% всех циррозов являются прямым результатом этой патологии [15]. Каждый третий пациент терапевта в России имеет проявления НАЖБП и метаболического синдрома [7].

Неудивительно, что заболеваемость растет с каждым годом, с учетом текущих тенденций в питании и преобладании малоподвижного образа жизни [68]. Почти 80% пациентов, имеющих проявления метаболического синдрома, страдают НАЖБП [45]. У пациентов с ожирением риск возникновения одной из клинических форм НАЖБП по различным данным варьируется от 75 до 100% [8]. Наблюдается неуклонный рост частоты заболеваемости во всех странах мира [3, 7].

Эпидемиологические исследования, основанные на клинических случаях, показали, что распространенность НАЖБП является самой высокой среди пациентов с ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией, гипертриглицеридемией и низким уровнем в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [46, 68, 26]. В ближайшем будущем это станет наиболее распространенной патологией печени в странах, где преобладают факторы риска формирования метаболического синдрома [52, 53, 61, 65].

Создание эффективных диагностических и терапевтических стратегий для лечения этого заболевания представляет интерес для гепатологов в ближайшем будущем.

Патогенез. Этиология и патогенез НАЖБП до конца не изучены [3, 4, 47, 60]. Это клинический диагноз, при котором нарушается липидный обмен, что приводит к уве-

личению накопления липидов гепатоцитами (более 5% от общего числа гепатоцитов) [35]. Как известно, НАЖБП может являться составляющей МС и в то же время такие проявления последнего как ожирение, сахарный диабет, могут являться предикторами НАЖБП [2, 21, 25]. Все большее число доказательств свидетельствует о том, что НАЖБП развивается в результате сложного взаимодействия между генетической восприимчивостью и факторами окружающей среды [44], как правило, гиперкалорийной диетой и гиподинамией [48, 72, 24].

Наибольший процент в структуре гепатоцеллюлярных липидов составляют триглицериды (ТГ). Стеатоз печени формируется из-за дисбаланса между поглощением и синтезом ЖК, с одной стороны, и их секрецией, с другой стороны. Этерификация в виде ТГ в гепатоцеллюлярных липидных капельках представляет собой самый безопасный способ хранения СЖК в печени [57]. СЖК уменьшают связь инсулина с рецепторами печеночных клеток, что усиливает инсулинорезистентность на печеночном уровне [13]. Накопление СЖК, нарушение их окисления, замедление утилизации — основа формирования стеатоза печени [66, 69].

Избыток ТГ вызывает активацию свободнорадикального окисления, увеличение продукции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие апоптотических и некротических процессов в гепатоцитах. Продукты окислительного стресса, цитокины, вызывают дисфункцию звездчатых клеток печени, провоцируя нарушение баланса фиброгенез-фибринолиз с преобладанием фиброгенеза [27].

Продолжительная гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность нарушают эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывая усиление биологического окисления, стимулируя окислительный стресс, и являются ключевыми факторами образования раннего атеросклероза. Гиподинамия, генетическая детерминированность, гиперкалорийное питание способствуют выраженной гиперлипидемии, а также активируют липолиз. Это вызывает порочный круг избыточного образования СЖК и оказывает непосредственное липотоксическое действие на поджелудочную железу, что, в свою очередь, стимулирует гликогенолиз в печени.

Имеются данные, свидетельствующие об участии в патогенезе НАЖБП генов, которые ответственны за обмен липидов, глюкозы, развитие фиброза и воспаления [44]. Полиморфизм гена PNPLA3/148M является предиктором стремительного течения НАЖБП с вероятностью развития в 3,3 раза превышающим риск по сравнению с контрольной группой [1, 18, 19].

В то же время во внепеченочных тканях, особенно в жировой ткани, выделяются эндотоксины, адипокины и провоспалительные цитокины, которые способствуют накоплению СЖК [42]. Гормон жировой ткани адипонектин снижает выработку СЖК, увеличивает гликогенез и предотвращает гибель гепатоцитов. Параллельно с этим процессом происходит липолиз висцерального жира с высвобождением большого количества СЖК [4, 7, 11]. У пациентов с НАЖБП уровень адипонектина значительно снижен, и он находится в отрицатель-

ной корреляции с внутриклеточным количеством липидов в гепатоцитах [29, 55–57].

Таким образом, основными факторами патогенеза НАЖБП являются: избыточное потребление жиров животного происхождения, оксидативный стресс, инсулинорезистентность и гиперцитокинемия [5, 14, 28].

НАЖБП и сердечно-сосудистые осложнения

Известно, что неалкогольная жировая дистрофия является предиктором формирования сердечно-сосудистых осложнений [35, 54]. НАЖБП увеличивает смертность на 57% именно за счет сердечно-сосудистых катастроф [58]. Выявлена прямая взаимосвязь тяжести гистологического поражения печени с увеличением интимы каротидных артерий, атеросклерозом коронарных сосудов и эндотелиальной дисфункцией [22, 33], а также связь между активностью сывороточных ферментов и развитием ССЗ [23, 47, 69].

Все большее внимание уделяется лабораторной диагностике при НАЖБП. Изучаются различные лабораторные маркеры, в том числе липидный профиль, резитин и грелин [46], печеночные сывороточные ферменты (АСТ и АЛТ) [39], число тромбоцитов и его функциональные маркеры, такие как ширина распределения тромбоцитов (PDW), средний объем тромбоцитов (MPV) [72] и многие другие.

Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину при НАЖБП являются предрасполагающими факторами для развития эндотелиальной дисфункции [31]. Также наблюдается утолщение интимы коронарных артерий, атеросклероз и низкий резерв коронарного кровотока. Уровень этих показателей напрямую зависит от тяжести морфологического повреждения гепатоцитов, степени воспаления и фиброза печеночной ткани [34, 60].

Общие принципы скрининга и терапии НАЖБП

Бессимптомное течение НАЖБП, отсутствие единой схемы терапии, трудности диагностики — актуальные проблемы современного здравоохранения [37]. НАЖБП, в большинстве случаев, представляет собой случайный диагноз из-за изменений биохимических показателей крови или при обнаружении стеатоза печени [62]. В таких случаях течение заболевания для пациентов бессимптомно, вплоть до декомпенсации органа. Однако если выявляются такие факторы, как резистентность к инсулину, ожирение или факторы, связанные с МС, диагноз может быть поставлен гораздо раньше, чем декомпенсация. При физической оценке пациента степень висцерального ожирения и индекс массы тела могут указать на возможное присутствие НАЖБП [62]. При выраженном фиброзе может обратить на себя внимание плотная при пальпации печень, спленомегалия, наличие телеангиоэктазий, асцита [7, 16, 43]. Важно отметить, что появление у пациента таких жалоб как диспепсия, желтушная окраска слизистых, склер и кожных покровов, кожный зуд, симптомы портальной гипертензии, могут свидетельствовать о переходе в конечную стадию НАЖБП — цирроз [7]. Для постановки диагноза НАЖБП

необходимо присутствие четырех признаков: (1) стеатоз печени, выявленный посредством визуализации или гистологии; (2) исключено употребление алкоголя; (3) нет соперничающих этиологий; и (4) не выявлено других причин хронического повреждения печени [32, 38]. Данную патологию следует дифференцировать с гепатитом на фоне употребления алкоголя, хроническими гепатитами В и С, использованием гепатотоксичных лекарств и парентерального питания, болезнью Вильсона, билиарной болезнью и аутоиммунным гепатитом.

Важнейшая задача фармакотерапии НАЖБП — снижение индивидуального риска формирования сердечно-сосудистых катастроф [40]. На данный момент статины являются одними из базовых лекарственных средств, понижающих уровень ЛПОНП и ОХ [64]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия диктуют обоснованность назначения бигуанидов — препаратов, восстанавливающих средство гепатоцитов к инсулину, мышечной и жировой ткани. Но у пациентов с дополнительными компонентами метаболического синдрома из-за повреждения органов-мишеней (почки) использование этих препаратов имеет ограничения [40].

К наиболее приемлемым вариантам терапии НАЖБП относятся: изменение образа жизни, умеренная физическая активность, гипокалорийная диета и хирургическое лечение [20]. Однако в настоящее время в медикаментозном лечении НАЖБП существует четыре основных пути [32]. Во-первых, уменьшение накопления внутрипеченочных липидов, уменьшение липогенеза. Во-вторых, снижение окислительного стресса за счет использования антиоксидантов [67]. В-третьих, антифибротики, которые также имеют большое значение в терапевтическом лечении НАЖБП. В-четвертых, инсулинорезистентность, которая, являясь ключевой в патогенезе НАЖБП, оказывается очевидной целью терапевтического вмешательства сенситизирующих инсулин агентов [38].

Дальнейшее изучение поможет разработать оптимальный алгоритм обследования и ведения больных с МС и НАЖБП на разных этапах развития заболевания, а также комплекс терапевтических мероприятий, направленных на лечение и предупреждение прогрессирования НАЖБП, коррекцию кардиометаболических нарушений и факторов риска развития ССЗ и сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В., Куринная Е.Г., Сытник К.А. Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология*. 2013; 1(47): 54–9.
2. Блинов Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015; 3: 14–9.
3. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. *Фарматека*. 2003; 10: 31–9.

4. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика. Русский медицинский журнал. 2002; 4(1): 30–31.
5. Давыдов В.Г., Бойчук С.В., Шаймарданов Р.Ш., Валеева И.Х., Миннебаев М.М. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 1: 25–31.
6. Долгих М.С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток. Биомедицинская химия. 2008; 54(4): 376–91.
7. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Российское общество по изучению печени. М.; 2015.
8. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(2): 35–9.
9. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Павлов Ч.С., Бакулин И.Г., Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. Consilium medicum. 2007; 2: 18–21.
10. Кучерявый Ю.А., Стуков Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 5: 3–11.
11. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. 2015; 6: 7–20.
12. Макаров И.О., Павлов Ч.С., Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Муравей А.Ю. Современный взгляд на проблему хронического гепатита во время беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 1: 22–5.
13. Махов В.М. Жировая болезнь печени: клиническое значение. Врач. 2011; 10: 14–9.
14. Меньщиков Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.; 2006.
15. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной болезни печени. Эффективная фармакология. 2011; 2: 50.
16. Мязин Р.Г. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени. Медицинский совет. 2017; 15: 39–42.
17. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Российские медицинские вести. 2010; XV(1): 41–6.
18. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. Русский медицинский журнал. 2010; 28: 1742–8.
19. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2014; 1: 18–23.
20. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Учебно-методическое пособие. М.; 2014.
21. Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; 1: 9–17.
22. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Тыщенко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016; 2(58): 8–14.
23. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Сибирский медицинский журнал. 2015; 7: 33–9.
24. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
25. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(3): 17–21.
26. Стуков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5(2): 81–7.
27. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Прогноз и эффективность лечения неалкогольного стеатогепатита. Роль генетических факторов. Сучасна гастроентерологія. 2006; 4(30): 13.
28. Фаллер Дж.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М.; 2006.
29. Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 1: 35.
30. Abraham N.G., Li M., Vanella L., Peterson S., Ikehara S., Asprinio D. Bone marrow stem cell transplant into intra-bone cavity prevents type 2 diabetes: role of heme oxygenase-adiponectin. Journal of Autoimmunity. 2008; 30: 128–35.
31. Arcaro G., Cretti A., Balzano S., Lechi A., Muggeo M., Bonora E., et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. Circulation. 2002; 105: 576–82.
32. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World Journal of Hepatology. 2017; 9(16): 715–32.
33. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? European Heart Journal. 2012; 33: 1190–1200.
34. Breaa, Puzoj Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. International Journal of Cardiology. 2013; 167: 1109–17.
35. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin C.B., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M.E. Non-alcoholic fatty liver disease. Natbre Reviews. Disease Primers. 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80.
36. Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. Nature Reviews Nephrology. 2017; 13(5): 297–310.

37. Calzadilla Bertot L., Adams L.A. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(5): E774. DOI: 10.3390/ijms17050774
38. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi Charltonm K., Sanyal A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Journal of Hepatology*. 2012; 55: 2005–23.
39. Charatcharoenwithaya P., Lindor K.D., Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Disease and Sciences*. 2012; 57: 1925–31.
40. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of low density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
41. Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H. Human fatty liver disease: Old questions and new insights. *Science*. 2011; 332: 1519–23.
42. Corte C., Nobili V., Alkhouri N., Alisi A., Corte Della C., Fitzpatrick E., Raponi M. Non-alcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Journal of American Medical Association Pediatrics*. 2015; 2(169): 170–76.
43. Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2013; 5(58): 1644–54.
44. Dongiovanni P., Anstee Q.M., Valenti L. Genetic predisposition in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Impact on severity of liver disease and response to treatment. *Current Pharmaceutical Desing*. 2013; 19: 5219–38.
45. European Association for the Study of the Liver & European Association of the Study of the Diabetes & European Association for the Study of Obesity. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016; 59: 1148–9.
46. Eminler A.T., Aygun C., Konduk T., Kocaman O., Senturk O., Celebi A. et al. The relationship between resistin and ghrelin levels with fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014; 19: 1058–61.
47. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S. et al. Aminotransferase levels an 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology*. 2008; 135(6): 1935–44.
48. Goh B.J., Tan B.T., Hon W.M., Lee K.H., Khoo H.E. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12: 588–594.
49. Hassan K. Bhalla V., Regal E.L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20: 12082–12101.
50. Heo J., Factor V.M., Uren T. Hepatic precursors derived from murine embryonic stem cells contribute to regeneration of injured liver. *Journal of Hepatology*. 2006; 44(6): 1478–86.
51. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1980; 7(55): 434–8.
52. Malaguarnera L., Madeddu R., Palio E., Arena N., Malaguarnera M. Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Journal of Hepatology*. 2005; 42: 585–91.
53. Marderstein E.L., Bucher B., Guo Z., Feng X., Reid K., Geller D.A. Protection of rat hepatocytes from apoptosis by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. *Surgery*. 2003; 134: 280–4.
54. Mellinger J.L., Pencina K.M., Massaro J.M., Hoffman U., Seshadri S., Fox S.C., O'Donnell C.J., Speliotes E.K. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 470–6.
55. Milner K. et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2009; 6(9): 1926–34.
56. Mofrad P., Contos M., Haque M. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal alanine aminotransferase values. *Journal of Hepatology*. 2003; 37: 1286–92.
57. Musso G., Gambino M., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 6(11): 430–45.
58. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Metanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NADFL) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 43: 617–49.
59. Orlík B., Handzlik G., Olszanecka-Glinianowicz M. The role of adipokines and insulin resistance in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2010; 64(7): 212–9.
60. Ozturkk, Uyguna, Gulerak, Demirci H., Ozdemir C., Cakirm, Sakiny, Turkert, Sari S., Demirbas S., Luy Karslio, Saglamm. Non-alcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis*. 2015; 240: 380–6.
61. Paschos P., Paletas P. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009; 13(1): 9–19.
62. Patel V., Sanyal A.J., Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. 2016; 20: 277–92.
63. Queiroga C., Almeida A., Alves P., Brenner C., Vieira H. Carbon monoxide prevents hepatic mitochondrial membrane permeabilization. *BioMed Central Cell Biology*. 2011; 10. DOI: 10.1186/1471–2121–12–10.
64. Reiner Z., Calapano A.L., De Backer G. et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2011; 14(32): 1769–1818.
65. Ribeiro P.S., Cortez-Pinto H., Sola S., Castro R.E., Ramalho R.M., Baptista A., Moura M.C. et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99: 1708–17.
66. Rinella M.E. Non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Journal of the American Association*. 2015; 313: 2263–73.
67. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66: 180–90.
68. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in the



- United States and the Rest of the World. *Clinics in Liver Disease*. 2016; 20: 205–14.
69. Targher G., Chochol M., Miele L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2009; 35: 277–87.
 70. Tu L.N., Showalter M.R., Cajka T., Fan S., Pillai V.V., Fiehn O., Selvaraj V. Metabolomic characteristics of cholesterol-induced non-obese non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Physicians weekly*. 2017. DOI 10.1038/s41598-017-05040-6.
 71. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011; 34: 274–85.
 72. Wang L., Lee J., Kwak J., He Y., Kim S., Choi M. Protective effects of lowdose carbon monoxide against renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2008; 294: 508–17.
 73. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148: 547–55.
 74. Yoneda M., Imao K., Takahashi H., Ogawa Y., Eguchi Y., Sumida Y., Yoneda M., Kawanaka M., Saito S., Tokushige K., Nakajima A. Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis). *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14: 21833–57.
 6. Dolgikh M.S. Perspektivy terapii pechenochnoy nedostatochnosti s pomoshch'yu stvolovykh kletok. [Prospects for the treatment of liver failure using stem cells]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2008; 54(4): 376–91. (in Russian).
 7. Ivashkin V.T. Diagnostika i lecheniye nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Metodicheskiye rekomendatsii. Rossiyskoye obshchestvo po izucheniyu pecheni*. M.; 2015. (in Russian).
 8. Komshilova K.A., Troshina Ye.A. Ozhireniye i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: metabolicheskiye riski i ikh korrektsiya. [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction]. *Ozhireniye i metabolizm*. 2015; 12(2): 35–9. (in Russian).
 9. Korneyeva O.N., Drapkina O.M., Pavlov Ch.S., Bakulin I.G., Ivashkin V.T. Nealkogol'nyy steatogepatit pri metabolicheskom sindrome. [Non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome]. *Consilium medicum*. 2007; 2: 18–21. (in Russian).
 10. Kucheryavyy YU.A., Stukov N.YU., Akhtayeva M.L. Khronicheskiy gepatit, tsirroz pecheni, gepatotsellyulyarnaya kartsinoma — zven'ya odnoy tsepi. [Chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma — links of one chain]. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 5: 3–11. (in Russian).
 11. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolicheskiy sindrom i organy pishchevareniya. [Metabolic syndrome and digestive organs]. *Gastroenterologiya. Gepatologiya. Koloproktologiya*. 2015; 6: 7–20. (in Russian).
 12. Makarov I.O. Pavlov Ch.S., Shemanayeva T.V., Voyevodin S.M., Muravey A.Yu. Sovremennyy vzglyad na problemu khronicheskogo gepatita vo vremya beremennosti. [A modern look at the problem of chronic hepatitis during pregnancy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*. 2013; 1: 22–5. (in Russian).
 13. Makhov V.M. Zhirovaya bolezni' pecheni: klinicheskoye znachenie. [Fatty liver disease: clinical significance]. *Vrach*. 2011; 10: 14–9. (in Russian).
 14. Men'shchikov Ye.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovyykh N.F., Trufakin V.A. Okislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty. [Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants]. M.; 2006. (in Russian).
 15. Mekhtiyev S.N., Mekhtiyeva O.A. Sovremennyy vzglyad na perspektivy terapii nealkogol'noy bolezni pecheni. [A modern view of the prospects for the treatment of non-alcoholic liver disease]. *Effektivnaya farmakologiya*. 2011; 2: 50. (in Russian).
 16. Myazin R.G. Sovremennyye aspekty lecheniya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [Modern aspects of the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 15: 39–42. (in Russian).
 17. Nikitin I.G. Skriningovaya programma po vyyavleniyu rasprostranennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni i opredeleniyu faktorov riska razvitiya zabolevaniya. [Screening program to identify the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and identify risk factors for the development of the disease]. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. 2010; XV(1): 41–6. (in Russian).
 18. Pavlov Ch.S. Glushenkov D.V., Bulichenko M.A., Vorob'yev A.V., Nikonov Ye.L., Ivashkin V.T. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni v klinike vnutrennikh bolezney. [Non-alcoholic fatty liver disease in the clinic of internal diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 28: 1742–8. (in Russian).

REFERENCES

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., SHut' I.V., Kurinnaya E.G., Sytnik K.A. Vliyaniye geneticheskogo polimorfizma na formirovaniye nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [The effect of genetic polymorphism on the formation of non-alcoholic fatty liver disease]. *Gastroenterologiya*. 2013; (47): 54–9. (in Russian).
2. Blinov D.V. Voronka iskhodov nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [The outcome funnel for non-alcoholic fatty liver disease]. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoeconomologiya*. 2015; 3: 14–9. (in Russian).
3. Bogomolov P.O., Pavlova T.V. Nealkogol'nyy steatogepatit: patofiziologiya, patomorfologiya, klinika i podkhody k lecheniyu. [Non-alcoholic steatohepatitis: pathophysiology, pathomorphology, clinic and treatment approaches]. *Farmateka*. 2003; 10: 31–9. (in Russian).
4. Grigor'yev P.Ya. Zhirovoy gepatoz (zhirovaya infil'tratsiya pecheni): diagnostika, lecheniye i profilaktika. [Fatty hepatosis (fatty liver): diagnosis, treatment and prevention]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 4(1): 30–31. (in Russian).
5. Davydov V.G., Boychuk S.V., Shaymardanov R.SH., Valeyeva I.KH., Minnabayev M.M. Kolichestvennaya otsenka gibeli gepatotsitov i dinamika nekotorykh biokhimicheskikh parametrov krovi i zhelchi pri eksperimental'noy mekhanicheskoy zheltukhe. [A quantitative assessment of the death of hepatocytes and the dynamics of some biochemical parameters of blood and bile in experimental obstructive jaundice]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 1: 25–31. (in Russian).

19. Pal'gova L.K. Geneticheskiye faktory patogeneza nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: fundamental'nyye i prikladnyye aspekty. Yes' li puti resheniya? [Genetic factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: fundamental and applied aspects. Are there any solutions?] *Consilium medicum. Gastroenterologiya*. 2014; 1: 18–23. (in Russian).
20. Polunina T.Ye. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni. Algoritm diagnostiki i lechebnoy taktiki. [Non-alcoholic fatty liver disease. Diagnostic and therapeutic tactics algorithm]. *Uchebno-metodicheskoye posobiye*. M.; 2014. (in Russian).
21. Sas Ye.I., Blinov D.V., Zimovina U.V. Kharakteristika patsiyentov, poluchayushchikh lecheniye essentsial'nymi fosfolipidami v usloviyakh real'noy klinicheskoy praktiki. [Characterization of patients receiving treatment with essential phospholipids in real clinical practice]. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2015; 1: 9–17. (in Russian).
22. Statsenko M.Ye., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Tyshchenko I.A. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak mul'tisistemnoye zabolevaniye. [Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem disease]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 2(58): 8–14. (in Russian).
23. Tirikova O.V., Kozlova N.M., Yeliseyev S.M., Gumerov R.R., Ventsak Ye.V. Problemy diagnostiki nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [Diagnostic problems of non-alcoholic fatty liver disease]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 7: 33–9. (in Russian).
24. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'yev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158(10): 500–2. (in Russian).
25. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krys. [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(3): 17–21. (in Russian).
26. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr*. 2014; 5(2): 81–7. (in Russian).
27. Fadeyenko G.D., Kravchenko N.A., Vinogradova S.V. Prognoz i effektivnost' lecheniya nealkogol'nogo steatogepatita. Rol' geneticheskikh faktorov. [The prognosis and effectiveness of the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. The role of genetic factors]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2006; 4(30): 13. (in Russian).
28. Faller Dzh.M., Shilds D. Molekulyarnaya biologiya kletki. [Molecular cell biology]. *Rukovodstvo dlya vrachey*. M.; 2006. (in Russian).
29. Cherkashina Ye.A., Petrenko L.V., Yevstigneyeva A.Yu. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: patogeneza, diagnostika, lecheniye. [Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2014; 1: 35. (in Russian).
30. Abraham N.G., Li M., Vanella L., Peterson S., Ikehara S., Asprinio D. Bone marrow stem cell transplant into intra-bone cavity prevents type 2 diabetes: role of heme oxygenase-adiponectin. *Journal of Autoimmunity*. 2008; 30: 128–35.
31. Arcaro G., Cretti A., Balzano S., Lechi A., Muggeo M., Bonora E., et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002; 105: 576–82.
32. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World Journal of Hepatology*. 2017; 9(16): 715–32.
33. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2012; 33: 1190–1200.
34. Breaa, Puzoj Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167: 1109–17.
35. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin C.B., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M.E. Non-alcoholic fatty liver disease. *Natbre Reviews. Disease Primers*. 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80.
36. Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2017; 13(5): 297–310.
37. Calzadilla Bertot L., Adams L.A. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(5): E774. DOI: 10.3390/ijms17050774
38. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi Charlton K., Sanyal A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Journal of Hepatology*. 2012; 55: 2005–23.
39. Charatcharoenwithaya P., Lindor K.D., Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Disease and Sciences*. 2012; 57: 1925–31.
40. Cholesterol Treatment Trialists Colaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of low density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
41. Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H. Human fatty liver disease: Old questions and new insights. *Science*. 2011; 332: 1519–23.
42. Corte C., Nobili V., Alkhouri N., Alisi A., Corte Della C., Fitzpatrick E., Raponi M. Non-alcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Journal of American Medical Association Pediatrics*. 2015; 2(169): 170–76.
43. Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2013; 5(58): 1644–54.
44. Dongiovanni P., Anstee Q.M., Valenti L. Genetic predisposition in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Impact on severity of liver disease and response to treatment. *Current Pharmaceutical Desing*. 2013; 19: 5219–38.
45. European Association for the Study of the Liver & European Association of the Study of the Diabetes & European Association for the Study of Obesity. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016; 59: 1148–9.
46. Eminler A.T., Aygun C., Konduk T., Kocaman O., Senturk O., Celebi A. et al. The relationship between resistin and ghrelin levels with fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014; 19: 1058–61.



47. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S. et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology*. 2008; 135(6): 1935–44.
48. Goh B.J., Tan B.T., Hon W.M., Lee K.H., Khoo H.E. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12: 588–594.
49. Hassan K., Bhalla V., Regal E.L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20: 12082–12101.
50. Heo J., Factor V.M., Uren T. Hepatic precursors derived from murine embryonic stem cells contribute to regeneration of injured liver. *Journal of Hepatology*. 2006; 44(6): 1478–86.
51. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1980; 7(55): 434–8.
52. Malaguarnera L., Madeddu R., Palio E., Arena N., Malaguarnera M. Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Journal of Hepatology*. 2005; 42: 585–91.
53. Marderstein E.L., Bucher B., Guo Z., Feng X., Reid K., Geller D.A. Protection of rat hepatocytes from apoptosis by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. *Surgery*. 2003; 134: 280–4.
54. Mellinger J.L., Pencina K.M., Massaro J.M., Hoffman U., Seshadri S., Fox S.C., O'Donnell C.J., Speliotes E.K. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 470–6.
55. Milner K. et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2009; 6(9): 1926–34.
56. Mofrad P., Contos M., Haque M. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal alanine aminotransferase values. *Journal of Hepatology*. 2003; 37: 1286–92.
57. Musso G., Gambino M., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010; 6(11): 430–45.
58. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Metanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NADFL) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 43: 617–49.
59. Orlik B., Handzlik G., Olszanecka-Glinianowicz M. The role of adipokines and insulin resistance in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Postep Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2010; 64(7): 212–9.
60. Ozturkk, Uyguna, Gulerak, Demirci H., Ozdemir C., Cakirm, Sakiny, Turkert, Sari S., Demirbas S., Luy Karslio, Saglamm. Non-alcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis*. 2015; 240: 380–6.
61. Paschos P., Paletas P. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009; 13(1): 9–19.
62. Patel V., Sanyal A.J., Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*. 2016; 20: 277–92.
63. Queiroga C., Almeida A., Alves P., Brenner C., Vieira H. Carbon monoxide prevents hepatic mitochondrial membrane permeabilization. *BioMed Central Cell Biology*. 2011; 10. DOI: 10.1186/1471–2121–12–10.
64. Reiner Z., Calapano A.L., De Backer G. et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2011; 14(32): 1769–1818.
65. Ribeiro P.S., Cortez-Pinto H., Sola S., Castro R.E., Ramalho R.M., Baptista A., Moura M.C. et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99: 1708–17.
66. Rinella M.E. Non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Journal of the American Association*. 2015; 313: 2263–73.
67. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66: 180–90.
68. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clinics in Liver Disease*. 2016; 20: 205–14.
69. Targher G., Chochol M., Miele L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2009; 35: 277–87.
70. Tu L.N., Showalter M.R., Cajka T., Fan S., Pillai V.V., Fiehn O., Selvaraj V. Metabolomic characteristics of cholesterol-induced non-obese non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Physicians weekly*. 2017. DOI 10.1038/s41598–017–05040–6.
71. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011; 34: 274–85.
72. Wang L., Lee J., Kwak J., He Y., Kim S., Choi M. Protective effects of low-dose carbon monoxide against renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2008; 294: 508–17.
73. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148: 547–55.
74. Yoneda M., Imajo K., Takahashi H., Ogawa Y., Eguchi Y., Sumida Y., Yoneda M., Kawanaka M., Saito S., Tokushige K., Nakajima A. Rodent models of nonalcoholic fatty liver disease (non-alcoholic steatohepatitis). *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14: 21833–57.