

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-20-24

## Роль желчных кислот в многообразии механизмов формирования печеночных проявлений метаболического синдрома

Гриневич В. Б.<sup>1</sup>, Кравчук Ю. А.<sup>1</sup>, Арапханова М. М.<sup>1</sup>, Кон В. Е.<sup>2</sup>, Михайлова Л. В.<sup>2</sup>, Ратникова А. К.<sup>1,3</sup><sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2)<sup>3</sup> ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» (194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4)

## The role of bile acids in the variety of mechanisms of the formation of hepatic manifestations of metabolic syndrome

V. B. Grinevich<sup>1</sup>, Yu. A. Kravchuk<sup>1</sup>, M. M. Arapkhanova<sup>1</sup>, V. E. Kon<sup>2</sup>, L. V. Mikhailova<sup>2</sup>, A. K. Ratnikova<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre (197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, 2)<sup>3</sup> Federal state budgetary institution "North-West District Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency" (194291, St. Petersburg, Kultury Ave., 4)

**Для цитирования:** Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Арапханова М. М., Кон В. Е., Михайлова Л. В., Ратникова А. К. Роль желчных кислот в многообразии механизмов формирования печеночных проявлений метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 20–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-20-24

**For citation:** Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Arapkhanova M. M., Kon V. E., Mikhailova L. V., Ratnikova A. K. The role of bile acids in the variety of mechanisms of the formation of hepatic manifestations of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 20–24. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-20-24

### ✉ Corresponding author:

**Кравчук Юрий Алексеевич**  
Yuri A. Kravchuk  
kravchuk2003@mail.ru

**Гриневич Владимир Борисович**, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., профессор  
**Кравчук Юрий Алексеевич**, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)  
**Арапханова Марина Магомедовна**, врач-гастроэнтеролог клиники 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)  
**Кон Виктория Ефимовна**, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением с восстановительным лечением № 1  
**Михайлова Любовь Вячеславовна**, врач-кардиолог  
**Ратникова Анна Константиновна**, врач УЗИ, врач-кардиолог  
Vladimir B. Grinevich, Head of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education, DSci, professor;  
Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787  
Yuri A. Kravchuk, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education; ORCID: 0000-0001-8347-0531  
Marina M. Arapkhanova, gastroenterologist of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education  
Viktoria E. Kon, MD, PhD, Head of the Cardiology Department with Rehabilitation Treatment No. 1  
Lyubov V. Mikhailova, cardiologist  
Anna K. Ratnikova, sonologist, cardiologist, ORCID: 0000-0003-3279-6448

## Резюме

Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени, как его печеночное проявление, сегодня являются крайне актуальными и социально значимыми проблемами здравоохранения. В статье представлены новые данные по проблеме патогенеза неалкогольной жировой болезни печени с позиции влияния желчных кислот на состояние углеводного и липидного обмена, функционирование жировой ткани, состав и функции микробно-тканевого комплекса кишечника. Желчные кислоты являются лиганд-связывающими доменами, участвующими в активации многих рецепторов. Освещена роль эндогенной фруктозы, мочевой кислоты, хронической болезни почек, дисфункции тромбоцитарного звена в развитии заболевания, определены направления терапевтического воздействия. Увеличение окислительного стресса, нарушение микробно-тканевого комплекса кишечника, дислипидемия, избыточная активация тромбоцитов формируют «порочный круг», способствующий прогрессированию заболеваний печени и почек.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, НАЖБП, МАЖБП, желчные кислоты, фруктоза, мочевая кислота

## Summary

Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, as its hepatic manifestation, are extremely relevant and socially significant health problems today. The article presents new data on the problem of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease from the perspective of the influence of bile acids on the state of carbohydrate and lipid metabolism, the functioning of adipose tissue, the composition and function of the intestinal microbial-tissue complex. Bile acids are ligand-binding domains involved in the activation of many receptors. The role of endogenous fructose, uric acid, chronic kidney disease, platelet dysfunction in the development of the disease is highlighted, the directions of therapeutic action are determined. An increase in oxidative stress, a violation of the intestinal microbial-tissue complex, dyslipidemia, and excessive platelet activation form a "vicious circle" that promotes the progression of liver and kidney diseases.

**Keywords:** metabolic syndrome, NAFLD, MAFLD, bile acids, fructose, uric acid

## Введение

Едиными патогенетическими механизмами формирования метаболического синдрома (МС) являются увеличение количества висцерального жира, периферическая инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, что способствует развитию нарушений различных видов обмена веществ, прежде всего углеводного, липидного и пуринового, и возникновению артериальной гипертензии [1].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) возникает вследствие реализации патогенетических механизмов МС в печени и является его печеночным проявлением. Более правильным и отражающим сущность патологических процессов, лежащих в основе заболевания, является термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (MAFLD). Диагноз устанавливается,

если стеатоз печени сопровождается ожирением или избыточной массой тела (индекс массы тела  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> у белых и  $> 23$  кг/м<sup>2</sup> у азиатских индивидуумов), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) или показателями метаболических нарушений. Данное понятие подчеркивает роль системности и коморбидности заболевания [2, 3].

В настоящее время предоставляет несомненный интерес всесторонний анализ многообразия механизмов формирования печеночных проявлений МС и возможное выделение единых, базовых (основных) позиций для направления терапевтического воздействия. В связи с этим важна подробная оценка роли желчных кислот (ЖК), как универсальных регуляторных молекул, в патогенезе НАЖБП и МС в целом

## Желчные кислоты в патогенезе НАЖБП

ЖК – это амфифильные молекулы (часть гидрофильная, другая гидрофобная) со стероидным скелетом, которые образуются из холестерина (ХС) исключительно в гепатоцитах. Печень человека синтезирует в сутки около 600 мг ЖК. 17 отдельных ферментов участвуют в преобразовании ХС в ЖК, они расположены в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пероксисомах. Существует два пути их синтеза:

1. Основной (нейтральный путь) – инициируется холестерин-7-альфа-гидроксилазой.
2. Кислый (альтернативный) – инициируется стерол-27-гидроксилазой [4].

### Влияние на метаболизм глюкозы

ЖК участвуют в регуляции метаболизма глюкозы через FXR и TGR5, однако механизм влияния окончательно не изучен. Влияние на FXR способствует уменьшению гликолиза и глюконеогенеза в печени и увеличению синтеза гликогена. Также через FXR модулируется экспрессия фосфонол-пируват-карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, что, определенно, влияет на метаболизм глюкозы. Имеются работы, свидетельствующие, что некоторые ЖК могут вызывать увеличение ИР. Активация TGR5 с помощью других ЖК приводит к увеличению секреции GLP-1 и снижению выраженности ИР [7].

ЖК являются лиганд-связывающими доменами, участвующими в активации рецепторов Farnesoid X (FXR), Takeda G 5 (TGR5), прегнанового X рецептора (PXR), конститутивного андростан-рецептора (CAR), печеночного X рецептора (LXR) и рецептора витамина D (VDR) [5].

ЖК играют весомую роль в регуляции углеводного и липидного обмена и формировании их нарушений, крайне важным является их влияние, как регуляторных молекул, на состав и функции микробно-тканевого комплекса кишечника, установленное у больных с НАЖБП [6].

Эффекты ЖК во многом связаны с изменением функционирования жировой ткани. Из 5 видов жировой ткани особое значение имеет белая жировая ткань, состоящая из адипоцитов, секретирующих «адипокины» (цитокины жировой ткани), которые функционируют как клеточные сигнальные белки. В настоящее время наиболее изученными являются адипонектин, лептин и резистин [8].

Адипонектин увеличивает окисление свободных жирных кислот в печени, усиливает захват глюкозы скелетными мышцами; снижает образование глюкозы в печени, стимулирует продукцию инсулина и повышает чувствительность тканей

к нему. Адипонектин обладает противовоспалительными (ингибирует выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6)) и антифибротическими свойствами. Его гепатопротекторные эффекты реализуются также через увеличение чувствительности тканей к инсулину и ингибирование апоптоза гепатоцитов. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) отмечается высокий уровень ЖК и низкое содержание адипонектина. Тем не менее, имеются данные об увеличении его содержания у пациентов с НАЖБП на стадии декомпенсированного цирроза печени (возможно за счет уменьшения клиренса) [9].

Лептин участвует в реализации метаболических функций организма, таких как стимуляция окисления жирных кислот в печени и скелетных мышцах, увеличение поглощения глюкозы

скелетными мышцами, секреции инсулина, выработки провоспалительных цитокинов, подавление синтеза жирных кислот и снижение производства глюкозы в печени. Лептин значительно влияет на процессы ангиогенеза, фиброгенеза в печени, течение воспалительных и иммунных реакций [10].

Резистин является связующим звеном между ИР и ожирением; его продукция связана с уменьшением периферической чувствительности к инсулину, увеличением выработки эндогенной глюкозы печенью, что способствует синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ )) [11].

Регулирующее влияние ЖК на реализацию метаболических эффектов адипокинов требует дальнейшего исследования.

### Влияние на метаболизм липидов

ХС является субстратом синтеза ЖК, закономерно его накопление при подавлении образования ЖК. Для секреции ХС в кровь требуются ЖК и фосфолипиды. ХС может поступать в печень с помощью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или синтезироваться *de novo* из ацетата. Еще одним способом попадания ХС в печень является так называемый обратный транспорт ХС через липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Ответственным за первый шаг

является АТФ-связывающий кассетный транспортер (ATP Binding) и кассетное подсемейство A Member 1 (ABCA1), которое транспортирует ХС из периферических тканей в липопротеины. Поглощение эфира ХС из ЛПВП в печень регулируется акцептором рецептор класса В типа I (SR-B1). Уровень ХС может быть дополнительно уменьшен с помощью FXR, который индуцирует экспрессию SR-B1 для усиления выведения ЛПВП из крови в печень [12].

### ЖК и микробно-тканевой комплекс кишечника

У пациентов с НАЖБП с преобладанием в рационе жиров и легкоусвояемых углеводов закономерно происходит изменение в составе кишечной микробиоты: увеличивается доля бактерий, деоконъюгирующих ЖК (*Escherichia coli*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*), возрастает число бактерий, образующих бактериальный липополисахарид. Нарушение состава и функции кишечной микробиоты, а также изменение тропности белка-переносчика ЖК к конъюгированным ЖК способствуют нарушению их реабсорбции. Повышение концентрации токсичных неконъюгированных ЖК

в просвете кишечника потенцирует повреждающее действие компонентов кишечного дисбиоза на эпителий, увеличивая проницаемость кишечного барьера ("leaky gut"). Дальнейшая активация «цитокинового каскада» сопряжена с поступлением печени через систему портальной вены бактериального липополисахарида, который взаимодействует с клетками Купфера, что запускает синтез провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и др). Формирующееся воспаление низкой степени активности связано с возникновением, развитием и прогрессированием стеатогепатита [13].

## Другие факторы в формировании и прогрессировании НАЖБП

В настоящее время вместо теории двух ударов в формировании НАЖБП предлагается концепция множественных параллельных воздействий (ударов), включающая поликомпонентное и многоэтапное воздействие. В дополнении к ИР, окислительному стрессу, хроническому системному воспалению также рассматривается участие группы факторов, таких как фруктоза, мочевая кислота и хроническая болезнь почек.

Для «западного» образа жизни и особенностей питания характерно чрезмерное употребление сладких газированных напитков, содержащих большое количество фруктозы, что способствует прогрессии НАЖБП. Однако уровень фруктозы в крови может повышаться не только непосредственно, вследствие ее поступления с пищей, но, и опосредовано – за счет увеличения образования

ее эндогенной фракции, обусловленного, в свою очередь, повышением уровня мочевой кислоты. Исследования, проведенные у взрослых, показали, что гиперурикемия связана с развитием ИР, СД 2 типа, МС и НАЖБП. Полученная корреляционная зависимость между прогрессированием НАЖБП и повышением уровня мочевой кислоты вполне объяснима. Анализ механизмов этой взаимосвязи позволяет предположить возможности ранней диагностики неблагоприятного течения заболевания и новые подходы к его терапии [14].

Повышение потребления фруктозы приводит к прогрессированию НАСГ и к повышению концентрации мочевой кислоты. Эндогенная фруктоза может генерироваться в печени при активации пути полиолов. Глюкоза превращается в сорбитол под действием альдозоредуктазы, далее сорбитол

под действием сорбитолдегидрогеназы метаболизируется в фруктозу. Мочевая кислота дозозависимо стимулирует экспрессию альдозоредуктазы и окислительный стресс, что приводит к повышению продукции эндогенной фруктозы, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в печени. Альдозоредуктаза экспрессируется как в синусоидах, так и в клетках Купффера [15, 16].

Обнаружено, что гиперурикемия имела прямую зависимость с повышением активности АЛТ, уровня ХС, ЛПНП, глюкозы и наличием НАСГ. Также имеются работы, подтверждающие, что мочевая кислота, способствует выработке медиаторов воспаления, а также оказывает влияние на сосудистый компонент путем подавления биодоступности эндотелиального NO, что уменьшает вазодилатацию [17, 18].

Окислительный стресс и дислипидемия являются важными патогенетическими факторами МС, НАЖБП и ХБП. В свою очередь, окислительный стресс и повышение фракции ЛПОНП рассматриваются как регуляторы активации тромбоцитов. Перекисное окисление липидов сопряжено со снижением выработки антиоксидантных защитных факторов, вырабатываемых почками (белок Клото и др.). Активация тромбоцитов при окислительном стрессе приводит к высвобождению альфа-гранул и плотных гранул, содержащих ряд провоспалительных хемокинов и факторов роста: эндотелиальный фактор роста (EGF), ИЛ-6, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), серотонин, фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор роста фибробластов (FG1F), TNF- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста бета – (TGF-бета). Высвобождение TGF-бета, PDGF, серотонина вызывает прогрессирование заболевания печени за счет активации звездчатых клеток, с последующим повышением продукции внеклеточного матрикса. При ХБП наблюдается активация тромбоцитов и ослабленная реакция на двойную антитромбоцитарную терапию. Дисбактериоз кишечника также способствует активации тромбоцитов за счет индоксилсульфата. Влияние индоксилсульфата на гиперактивацию тромбоцитов и образование тромба способен модулировать белок Клото. С другой стороны снижение уровня белка Клото было определено как один из самых ранних биомаркеров прогрессирования ХБП [19].

В целом, увеличение окислительного стресса, нарушение микробно-тканевого комплекса кишечника, повышение содержания ЛПОНП, избыточная активация тромбоцитов формируют «порочный круг» обострения и прогрессирования заболеваний печени и почек.

В настоящее время установлено, что количество тромбоцитов, активация и агрегация тромбоцитов увеличиваются при НАСГ, но не при стеатозе или ИР. Антиагрегантная терапия (аспирин / клопидогрель, тикагрелор), также предотвращала формирование НАСГ и последующее развитие гепатоцеллюлярной карциномы на мышинной модели трансгенных мышей h IL4 $\alpha$ -альфа/GP1b-альфа НАСГ. Прижизненная микроскопия показала, что антиагрегантная терапия снижает внутрипеченочное накопление тромбоцитов и частоту

взаимодействия тромбоцитарных и иммунных клеток, тем самым ограничивая активацию клеток Купффера. Таким образом, блокирование активации тромбоцитов может улучшить течение НАСГ и, впоследствии, снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [20].

НАЖБП и ХБП имеют общие провоспалительные и профибротические механизмы прогрессирования заболевания: висцеральное ожирение, закономерное повышение концентрации незатерифицированных жирных кислот, увеличение провоспалительных цитокинов, ИР, повышение активности РААС и окислительный стресс. АМР-активируемая протеинкиназа приводит к запуску воспалительного и профибротического каскада в печени и почках. Дисбактериоз кишечника увеличивает содержание грамм-отрицательной микрофлоры, количество бактериального липополисахарида, кишечную проницаемость, уровень вторичных ЖК и почечных токсинов. Кишечная палочка метаболизирует триптофан, что приводит к выработке индола, который превращается в печени в уремический токсин индоксилсульфат. Также в развитии и прогрессировании НАЖБП имеют значение такие уремические метаболиты как аммиак, тиолы, фенолы [21].

Опубликованы работы, прослеживающие связь изменения спектра ЖК и течения ХБП. Jovanovich A. et al. изучали распространенность сосудистой кальцификации при ХБП и роль дезоксихолевой кислоты, повышение содержания которой, по данным экспериментальных исследований, было связано с минерализацией сосудов и остеогенной дифференцировкой. С кальцификацией сосудов сопряжены многие клинические факторы, такие как возраст, диабет, генетические аспекты, снижение функции почек. При ХБП нарушенный минеральный обмен, особенно гиперфосфатемия вызывают кальцификацию сосудов. Кроме того, изменяется и состав ЖК с уменьшением доли первичных ЖК и увеличением содержания вторичных ЖК (дезоксихолевой кислоты). Дезоксихолиевая кислота непосредственно токсична для клеток гладких мышц сосудов. Также ЖК через фарнезоидные X-рецепторы (FXR) регулируют ключевые метаболические процессы, такие как обмен липидов и глюкозы, FXR обнаруживается в многочисленных тканях, включая печень, почки, кишечник, макрофаги и сосудистую сеть. Активация FXR ослабляет кальцификацию сосудов в модели ХБП, уменьшает образование атеросклеротических бляшек на животных моделях и снижает уровень циркулирующей дезоксихолиевой кислоты. Выдвинута гипотеза о том, что повышенные уровни циркулирующих вторичных ЖК у больных с ХБП способствуют сосудистой кальцификации за счет уменьшения активации FXR и прямого токсического воздействия дезоксихолевой кислоты на сосудистую стенку. Изменение состава кишечной микробиоты, способствующей уменьшению количества вторичных ЖК (дезоксихолевой кислоты) в крови, может быть важным способом улучшения показателей кальцификации сосудов [22, 23].

## Заключение

Таким образом, в настоящее время МС необходимо рассматривать как системное заболевание, а НАЖБП как его печеночное проявление, в развитии которого играет роль огромное количество факторов, плотно переплетающихся между собой.

Концепция множественных параллельных ударов объединяет изученные патогенетические механизмы, однако не выделяет ключевые составляющие. ЖК являются плеiotропными молекулами,

объединяющими многочисленные регуляторные эффекты и обладающими высоким терапевтическим потенциалом.

Понимание данных механизмов патогенеза необходимо для всесторонней оценки соматического статуса больных с НАЖБП и осмысления подходов к патогенетической терапии в будущем, главным образом, к профилактике развития и прогрессирования метаболического синдрома путем коррекции всех этапов его формирования.

## Литература | References

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14(5). – С. 757–764.  
*Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kaplunova V. Yu. et al.* Metabolic syndrome: history of development, the main criteria for diagnosis. Rational pharmacotherapy in cardiology, 2018, No. 14 (5), pp.757–764 (In Russ.)
2. Tilg H., Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, Vol. 17, pp. 387–388.
3. Селиверстов П.В., Джадхав С.Н., Цурицумия Д.Б. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. РМЖ. – 2019. – № 5. – С. 36–40  
*Seliverstov P. V., Dzhadkhav S. N., Tsursumia D. B. et al.* Diagnostic capabilities in non-alcoholic fatty liver disease. *RMJ*, 2019, Vol. 5, pp.36–40. (In Russ.)
4. Twisk J., Hoekman M. F., Lehmann E. M. et al. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7  $\alpha$ -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription. *Hepatology*, 1995, Vol. 21, pp. 501–510.
5. Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 7–15.  
*Ivashkin V. T.* Nuclear receptors and liver pathology. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2010, Vol. 20, No. 4, pp. 7–15. (In Russ.)
6. Gottlieb A., Canbay A. Why Bile Acids Are So Important in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Progression. *Review. Cells*, 2019, Vol. 8, 1358 P.
7. Zhang Y.; Lee F. Y.; Barrera G. et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006, Vol. 103, pp. 1006–1011.
8. Conde J.; Scotece M.; Gomez R., Lopez V. Adipokines: Biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *BioFactors*. 2011, Vol. 37, pp. 413–420.
9. Nam J.S., Ahn C. W., Park H. J., Kim Y. S. Semaphorin 3 C is a Novel Adipokine Representing Exercise-Induced Improvements of Metabolism in Metabolically Healthy Obese Young Males, *Scientific Reports*. 2020, Vol. 10, 10005 P. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67004-7>
10. Ikejima K., Takei Y., Honda H. et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*. 2002, Vol. 122, pp. 1399–1410.
11. Marra F.; Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009, Vol. 50, pp. 957–969.
12. Nakahara M., Fujii H., Maloney P. R., Shimizu M., Sato R. Bile Acids Enhance LowDensity Lipoprotein Receptor Gene Expression via a MAPK Cascade-mediated Stabilization of mRNA. *J. Biol. Chem*. 2002, Vol. 277, pp. 37229–37234.
13. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Иванова В.Ф., Ситкин С.И. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. Фарматека, 2017, № 6 (339), С. 12–19.  
*Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Ivanova V. F., Sitkin S. I.* Algorithm for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in its development. *Farmateka*. 2017, No. 6 (339), pp. 12–19. (In Russ.)
14. Wirth K., Peter R. S., Saely C. H., Concin H., Nagel G. Long-term weight change: association with impaired glucose metabolism in young Austrian adults. *PLoS One*. 2015, Vol. 10, e 0127186.
15. Mosca A., Nobili V., De Vito R. et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*. 2017, Vol. 66(5), pp.1031–1036.
16. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y. et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2008;48(6):993–999.
17. Lanasa M.A., Ishimoto T., Li N. et al. Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome. *Nat Commun*. 2013, Vol. 4, 2434 P.
18. Sanchez-Lozada L.G., Andres-Hernando A., Garcia-Arroyo F.E. et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem*. 2019;294(11):4272–4281.
19. Pavlovic N., Rani B., Gerwins P., Heindryckx F. Platelets as Key Factors in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019, Vol. 11(7), 1022 P.
20. Christopher D. Byrne & Giovanni Targher. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020, Vol. 17, pp. 70–71.
21. Klisic A., Isakovic A., Kocic G. et al. Relationship between Oxidative Stress, Inflammation and Dyslipidemia with Fatty Liver Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(6):371–378.
22. Jovanovich A., Isakova T., Block G. et al. Deoxycholic Acid, a Metabolite of Circulating Bile Acids, and Coronary Artery Vascular Calcification in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2018;71(1):27–34.
23. Gargiulo R., Suhail F., Lerma E. V. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis Mon*, 2015;61(9):403–413.