

# Функціональний стан ендотелію в пацієнтів із поєднаним перебігом стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічної хвороби



**Н. М. Железнякова,  
Т. М. Александрова,  
В. І. Молодан,  
Г. Ю. Панченко**

Харківський національний  
медичний університет

**Мета** — дослідити функціональний стан ендотелію в пацієнтів із поєднаним перебігом стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією (СХПМД), та гіпертонічної хвороби (ГХ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 102 пацієнти, яких розподілили на три групи: основна група — 40 пацієнтів із коморбідним перебігом СХПМД і ГХ, група порівняння — 42 пацієнти з ізольованим перебігом СХПМД, контрольна група — 20 відносно здорових осіб. Середній вік пацієнтів — (46,23 ± 9,3) року. Проводили збір скарг, анамнезу, фізикальне, загальноклінічне обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ), добове моніторування АТ, визначення показників ендотеліальної дисфункції — ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), сечової кислоти (СК), фібриногену, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА).

**Результати.** Виявлено статистично значуще зниження рівня eNOS ( $p = 0,001$ ), ЕЗВД ПА ( $p = 0,001$ ) та збільшення вмісту СК ( $p < 0,05$ ) і фібриногену ( $p < 0,05$ ) при порівнянні пацієнтів із поєднаним перебігом СХПМД та ГХ із ізольованим перебігом СХПМД, а також при порівнянні зазначених груп із контрольною групою ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,01$ ). Середній рівень eNOS у пацієнтів з коморбідною патологією становив (295,6 ± 35,67) пг/мл, у пацієнтів з ізольованим перебігом СХПМД — (356,7 ± 28,34) пг/мл, у контрольній групі — (431,5 ± 25,65) пг/мл, середній показник ЕЗВД ПА — (2,11 ± 0,67), (2,15 ± 0,48) і (3,07 ± 0,56) % відповідно, середній рівень СК — (406,4 ± 25,6), (369,3 ± 27,8) і (308,9 ± 15,7) мкмоль/л, середній вміст фібриногену — (4,4 ± 1,4), (3,8 ± 1,3) і (2,4 ± 1,1) г/л. Зафіксовано статистично значуще менші показники eNOS ( $p = 0,01$ ) і ЕЗВД ПА ( $p = 0,01$ ) та вищий рівень СК ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів із СХПМД і ГХ II стадії порівняно з пацієнтами із СХПМД та ГХ I стадії.

**Висновки.** Аналіз рівня показників функціонального стану ендотелію виявив наявність зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та розвитком СХПМД і прогресуванням ГХ у пацієнтів із поєднаним перебігом СХПМД та ГХ.

## Ключові слова:

стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії.

Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (СХПМД, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), посідає провідне місце в структурі сучасної гепатології. Для наголошення на тісному зв'язку цієї патології з метаболічним синдромом у 2023 р. Американською асоціацією з вивчення неалкогольної жирової хвороби печінки (AASLD NAFLD) запропоновано новий термін СХПМД для визначення станів, які раніше охоплювали терміном «неалкогольна

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

### Александрова Тетяна Миколаївна

доктор філософії, асистент  
кафедри внутрішньої медицини №1  
E-mail: [tm.aleksandrova@knmu.edu.ua](mailto:tm.aleksandrova@knmu.edu.ua)  
<http://orcid.org/0000-0002-9279-3559>

Отримано • Received  
15/02/2024

Прийнято до друку • Accepted  
28/03/2024

© 2024 Автори • Authors  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0  
Published under the CC BY-ND 4.0 license

жирова хвороба печінки» [8]. За даними досліджень, СХПМД слід розглядати як глобальну світову епідемію з прогнозованим зростанням її поширеності в 2–3 рази до 2030 р. [6]. За оцінками, поширеність СХПМД у дорослих становить 25–30% [20], що призводить до значних фінансових витрат у сфері охорони здоров'я [25]. Частота СХПМД зростає в усьому світі паралельно зі збільшенням поширеності таких метаболічних коморбідних розладів, як інсулінорезистентність (ІР) [12], дисліпідемія [1], центральне ожиріння [7] та гіпертонічна хвороба (ГХ) [10]. Основною причиною підвищення смертності пацієнтів із СХПМД є розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) [22]. Одним із механізмів, який значно підвищує ризик розвитку ССЗ, виникнення кардіоваскулярних катастроф та передчасної смерті пацієнтів, є коморбідний перебіг СХПМД і ГХ [13]. Серед ключових чинників у патогенетичних механізмах взаємозв'язку СХПМД та ГХ особливу роль відіграє розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [23].

Раніше ендотелій судин вважали лише механічним бар'єром, однак нині відомо, що це тканина, яка синтезує фактори росту, оксид азоту (NO), тромборегуляторні молекули, які беруть участь у відповіді на фізичні та хімічні сигнали, регуляції тону судин, рості клітин тощо [9]. В умовах дисфункції ендотеліальних клітин ці корисні ефекти можуть бути втрачені, що призведе до несприятливого прогнозу в пацієнтів із ССЗ [15]. У нормі NO, синтезований за участі ферменту ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), відіграє ключову роль у регуляції судинного тону шляхом розслаблення гладеньких м'язів судин з наступною вазодилатацією [3]. Ендотеліальна дисфункція та ІР спричинюють зниження швидкості синтезу NO, що призводить до порушення ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД), підвищення системного судинного опору та розвитку артеріальної гіпертензії [2]. Відомо, що синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки (СЕКП) забезпечують пасивний транспорт розчинених речовин, макромолекул і твердих частинок між синусоїдальним просвітом і клітинами паренхіми печінки [26]. У фізіологічних умовах СЕКП є основними регуляторами двонаправленого обміну ліпідів між кров'ю та паренхімою печінки [4]. Розвиток ЕД впливає на морфологічні та функціональні порушення СЕКП, що призводить до розвитку стеатозу печінки – першої стадії СХПМД [16]. Ураження судинної стінки в пацієнтів із коморбідним перебігом СХПМД та ГХ пов'язане з показниками ЕД, від стану яких значною мірою залежить синтез низки біологічно активних речовин. З огляду

на це цікавим є дослідження функціонального стану судинної стінки у пацієнтів із коморбідним перебігом СХПМД та ГХ порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом СХПМД.

**Мета роботи** – дослідити функціональний стан ендотелію в пацієнтів із поєднаним перебігом стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічної хвороби.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі КНП «Лозівське територіальне медичне об'єднання» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (номер державної реєстрації 0118U000937).

Під час виконання дослідження дотримувалися «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964, 2013), ІСН GCP (1996), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі учасники дослідження поінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому. Ужито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Обстежено 102 пацієнти, яких розподілили на три групи: основна група – 40 пацієнтів із коморбідним перебігом СХПМД і ГХ, група порівняння – 42 пацієнти з ізолюваним перебігом СХПМД, контрольна група – 20 відносно здорових осіб. Середній вік пацієнтів –  $(46,23 \pm 9,3)$  року.

Критерії залучення в дослідження – наявність СХПМД та ГХ, критерії виключення з дослідження – серологічно підтверджені інфекційні захворювання печінки, первинний біліарний цироз печінки, склерозувальний холангіт, застосування гепатотоксичних препаратів не менше ніж за 6 міс до початку дослідження, вживання алкоголю більше 3–4 алкогольних юнітів на добу для чоловіків та 1–2 – для жінок, наявність ознак печінкової недостатності (асцит, печінкова енцефалопатія, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу тощо), онкологічних захворювань, ниркової недостатності, вагітність, вік понад 55 років.

Проводили збір анамнезу захворювання та життя, скарг, опитування щодо вживання алкоголю за допомогою опитувальника настанови керівної групи лікарів Великої Британії щодо безпечно вживання алкоголю (UK Chief

Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines), вимірювання систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Вимірювання АТ виконували на плечовій артерії (ПА) в ділянці середньої третини плеча в положенні пацієнта сидячи в стані спокою вранці трічі з інтервалом 4–5 хв. Нижній край манжети розташовували на 2 см вище за ліктьову ямку.

Визначення концентрації eNOS у плазмі крові проводили методом імуоферментного аналізу. Для підготовки стандарту використовували серійне розведення висококонцентрованого розчину eNOS (набір «Human Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS) Elisa Kit», «Biotech Co.», Китай). Рівень фібриногену визначали за методом Клаусса (вимірювання часу, необхідного для утворення нерозчинного фібрин-полімеру в розведеній плазмі крові після додавання великої кількості тромбіну) за допомогою автоматичного коагулометра «CS 5100» («Sysmex», Японія), вміст сечової кислоти (СК) – ферментативним методом, який ґрунтується на здатності урикази розщеплювати цю сполуку до алантоїну,  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}_2$ , кількість виділеного пероксиду водню – за реакцією Триндера (утворення хромогену жовтого кольору в реакції  $\text{H}_2\text{O}_2$  з 4-аміноантипірином і 3,5-дихлор-2-гідроксибензолсульфонатом за наявності пероксидази).

Для оцінки функціонального стану ендотелію використовували неінвазивний ультразвуковий метод. Методика ґрунтується на вимірюванні впливу ендотеліязалежного стимулу на діаметр судини (ПА) та/або кровотік у ньому. Чинником, що спричинює залежну від стану ендотелію дилатацію периферичних артерій, є короткочасне припинення кровотоку в кінцівці. Діаметр судини та швидкість кровотоку вимірювали до декомпресії, через 30 і 60 с після декомпресії (у стані максимальної дилатації артерії). Розраховували ЕЗВД ПА як відносну зміну діаметра ПА протягом доби

з реактивною гіперемією, виражену у відсотках. Позитивною вважали реакцію ПА, за якої збільшення її діаметра становило близько 10 % від вихідного рівня.

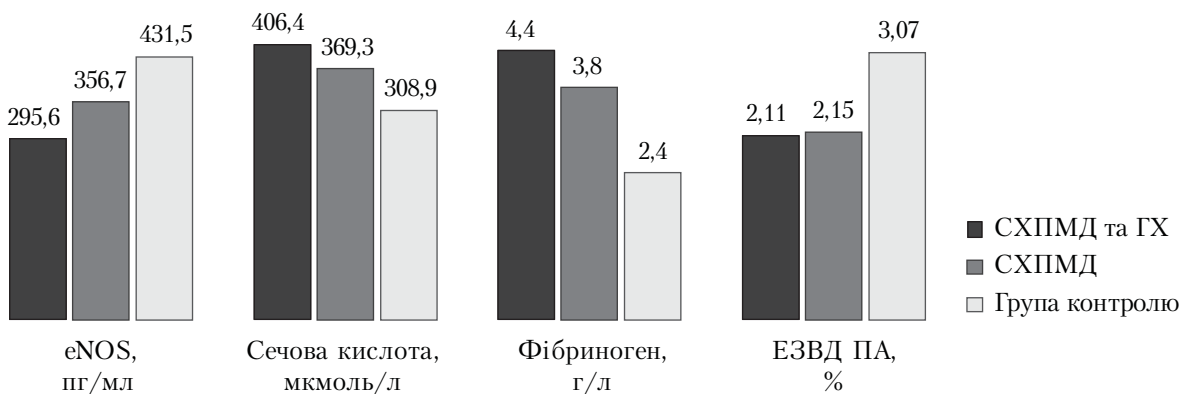
Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 6.0 і Excel 2010. Перевірку нормальності розподілу проводили за допомогою критеріїв Вілкоксона, Колмогорова – Смірнова, Шапіро – Уїлкса. У разі нормального розподілу використовували методи параметричної статистики, при розподілі, що відрізнявся від нормального, – методи непараметричної статистики. Відмінності між групами оцінювали за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Статистично значущою вважали ймовірну похибку  $< 5\%$  ( $p < 0,05$ ).

### Результати та обговорення

Аналіз вмісту eNOS та СК у плазмі крові пацієнтів продемонстрував статистично значущу відмінність від показників пацієнтів з СХПМД на тлі ГХ, ізольованим перебігом СХПМД та контрольної групи. Так, середній рівень eNOS у пацієнтів з коморбідною патологією був статистично значущо нижчим і становив ( $295,6 \pm 35,67$ ) пг/мл, у пацієнтів з ізольованим перебігом СХПМД – ( $356,7 \pm 28,34$ ) пг/мл, у контрольній групі – ( $431,5 \pm 25,65$ ) пг/мл (рис. 1).

За наявності ГХ у пацієнтів із СХПМД вміст СК був статистично значущо вищим порівняно з пацієнтами з ізольованою СХПМД та контрольною групою – ( $406,4 \pm 25,6$ ), ( $369,3 \pm 27,8$ ) і ( $308,9 \pm 15,7$ ) мкмоль/л відповідно ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ).

Аналіз вмісту фібриногену та ЕЗВД ПА також продемонстрував статистично значущу різницю при порівнянні груп з СХПМД на тлі ГХ, ізольованим перебігом СХПМД, та контрольної групи ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ): середній вміст фібриногену – ( $4,4 \pm 1,4$ ), ( $3,8 \pm 1,3$ ) і ( $2,4 \pm 1,1$ ) г/л відповідно,



**Рис. 1.** Середні значення рівня eNOS, сечової кислоти, фібриногену та ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії в групах пацієнтів

**Таблиця.** Результати доплерографічного дослідження плечової артерії

Показник	СХПМД та ГХ (n = 40)	СХПМД (n = 40)	Контрольна група (n = 20)
Вихідний діаметр ПА, мм	3,72 ± 0,08*	3,92 ± 0,06**	4,32 ± 0,09
Діаметр ПА в 1-шу хвилину після декомпресії, мм	4,03 ± 0,23*	4,29 ± 0,13**	5,19 ± 0,13
Діаметр ПА під час вазодилатації, мм	4,89 ± 0,19*	4,59 ± 0,19**	5,70 ± 0,18

Примітка. \* Різниця щодо пацієнтів контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

\*\*Різниця щодо пацієнтів з СХПМД та ГХ статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

середній показник ЕЗВД ПА —  $(2,11 \pm 0,67)$ ,  $(2,15 \pm 0,48)$  і  $(3,07 \pm 0,56)$  % (див. рис. 1).

Порівняльний аналіз показників функціонального стану ендотелію виявив статистично значущо вищі показники СК і фібриногену та статистично значущо нижчий рівень eNOS та ЕЗВД ПА у пацієнтів із коморбідним перебігом СХПМД та ГХ порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом СХПМД та контрольною групою ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ).

Вивчення стану судинної стінки в різні періоди механічного впливу виявило, що в середньому вже на першій хвилині після декомпресії ПА порушення вазодилатаційних властивостей було притаманне пацієнтам як із коморбідним перебігом СХПМД та ГХ, так і з ізольованою СХПМД (таблиця).

Аналіз стану судинної стінки в різні періоди механічного впливу виявив, що в пацієнтів із СХПМД та ГХ середній приріст діаметра ПА на 1-шу хвилину після декомпресії становив 7,3 %, у пацієнтів із СХПМД без ГХ — 8,9 %, у контрольній групі — 12,4 % ( $p < 0,05$ ).

Для детальнішого вивчення функціонального стану ендотелію в пацієнтів із коморбідною патологією проведено вивчення характеру змін рівня eNOS і СК залежно від ступеня ГХ (рис. 2).

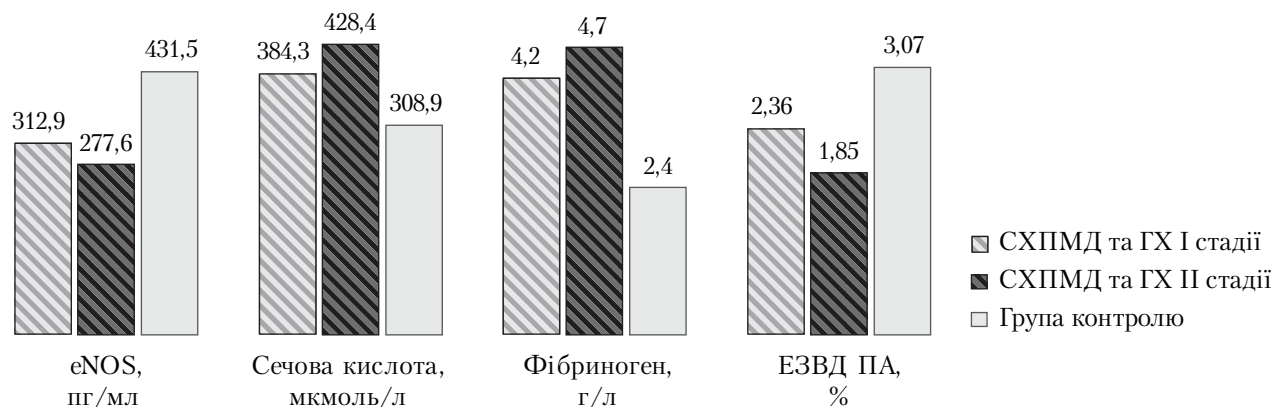
Аналіз вмісту eNOS продемонстрував статистично значуще його зменшення в підгрупі пацієнтів із ГХ II стадії порівняно з підгрупою пацієнтів із ГХ I стадії та контрольною групою ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ):  $(312,9 \pm 27,4)$ ,  $(277,6 \pm 28,3)$

і  $(431,5 \pm 25,65)$  пг/мл відповідно. Рівень СК був статистично значуще більшим у підгрупі пацієнтів із ГХ II стадії порівняно з підгрупою пацієнтів із ГХ I стадії та контрольною групою ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ):  $(384,3 \pm 4,21)$ ,  $(428,4 \pm 3,15)$  і  $(308,9 \pm 15,7)$  мкмоль/л відповідно.

При аналізі середніх рівнів фібриногену в підгрупах пацієнтів із коморбідним перебігом СХПМД та ГХ виявлено статистично значущу різницю з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Так, у групі пацієнтів із ГХ I стадії вміст фібриногену становив  $(4,2 \pm 0,19)$  г/л, у групі пацієнтів із ГХ II стадії —  $(4,7 \pm 0,13)$  г/л, у контрольній групі —  $(2,4 \pm 1,1)$  г/л. Порівняльний аналіз виявив лише тенденцію до зростання цього показника в міру прогресування ГХ ( $p > 0,05$ ) (див. рис. 2).

Аналіз рівня ЕЗВД ПА виявив статистично значуще зниження при порівнянні як між групами пацієнтів із СХПМД і ГХ I та II стадії, так і між ними та контрольною групою ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). Рівень ЕЗВД ПА у підгрупі пацієнтів із ГХ I стадії становив  $(2,36 \pm 3,1)$  %, у підгрупі пацієнтів із ГХ II стадії —  $(1,85 \pm 3,4)$  %, у контрольній групі —  $(2,4 \pm 1,1)$  %.

Результати нашого дослідження підтверджують дані інших дослідників щодо функціонального стану ендотелію в пацієнтів із СХПМД. Численні дані демонструють, що ЕД впливає на розвиток та прогресування СХПМД через каскад механізмів: регуляцію запального процесу, активацію зірчастих клітин печінки, підсилення



**Рис. 2.** Середні значення рівня eNOS, сечової кислоти, фібриногену та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії залежно від стадії гіпертонічної хвороби

судинного опору та порушення мікроциркуляції [17, 18]. Результати аналізу рівня eNOS у групах пацієнтів підтверджені новими клінічними даними, які свідчать, що рівень eNOS статистично значущо знижується в пацієнтів із MASL та сильно корелює з пригніченням процесів мітохондріального окиснення жирних кислот [5]. У дослідженні R. D. Sheldon та співавт. (2019) продемонстровано, що низький рівень eNOS призводить до розвитку неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки в пацієнтів із СХПМД [19].

Результати, отримані в низці досліджень, демонструють, що високий рівень СК як прооксидантний агент призводить до виникнення окисного стресу в клітинах і розвитку ЕД у пацієнтів із СХПМД [11]. Дослідження Q. Sun та співавт. підтвердило гіпотезу про те, що високий рівень СК спричиняє розвиток СХПМД унаслідок розвитку мітохондріального окисного стресу та пригнічення активності аконітази в циклі трикарбонових кислот, що призводить до збільшення відкладення та синтезу жиру в клітинах печінки [21]. Також повідомляється, що підвищений вміст СК може індукувати експресію запального комплексу NLRP3, який пов'язаний із накопиченням ліпідів у гепатоцитах [24].

Систематичний огляд, проведений грецькими дослідниками, а також метааналіз 22 досліджень

у дорослих пацієнтів [14] виявили наявність зв'язку між СХПМД та ЕД, оціненого за допомогою ЕЗВД ПА. Згідно з результатами метааналізу, пацієнти із СХПМД мали значно нижчі показники ЕЗВД ПА порівняно з контрольними групами. Також продемонстровано, що в пацієнтів із СХПМД у стадії стеатогепатиту рівень ЕЗВД ПА був значно нижчим порівняно з групою пацієнтів зі СХПМД у стадії стеатозу печінки [23].

### Висновки

У пацієнтів із поєднаним перебігом СХПМД та ГХ показники ендотеліальної реактивності, такі як СК і фібриноген, були статистично значущо вищими, а рівень eNOS та ЕЗВД ПА — статистично значущо нижчими порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом СХПМД і контрольною групою, що може свідчити про взаємобтяжливий вплив СХПМД та ГХ на розвиток ЕД. Таке поглиблення девіацій функції ендотелію може спричинити розвиток запальних змін у гепатоцитах унаслідок зниження біодоступності оксиду азоту, активації зірчастих клітин печінки й синусоїдального тромбозу та прогресування СХПМД. Виявлене у пацієнтів із коморбідною патологією статистично значуще зниження рівня eNOS і ЕЗВД ПА та підвищення вмісту СК на тлі прогресування ГХ може бути додатковим тригерним чинником СХПМД.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, редагування — Н. М. Ж.;*

*збір та обробка матеріалу — Т. М. А., В. І. М., Г. Ю. П.;*

*статистичне опрацювання даних, написання тексту — Т. М. А.*

### Список літератури

- Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidaemia of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1991 Jul;8(6):560-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01652.x. PMID: 1832357.
- Chrissobolis S, Faraci FM. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. *Trends Mol Med.* 2008 Nov;14(11):495-502. doi: 10.1016/j.molmed.2008.09.003. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18929509; PMCID: PMC3140460.
- Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, Kemp-Harper BK, Sobey CG. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 Jan 1;16(5):1733-45. doi: 10.2741/3816. PMID: 21196259.
- Cogger VC, Hilmer SN, Sullivan D, Muller M, Fraser R, Le Couteur DG. Hyperlipidemia and surfactants: the liver sieve is a link. *Atherosclerosis.* 2006 Dec;189(2):273-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.12.025. Epub 2006 Feb 2. PMID: 16458315.
- Cunningham RP, Moore MP, Dashek RJ, et al. Critical role for hepatocyte-specific eNOS in NAFLD and NASH. *Diabetes.* 2021 Nov;70(11):2476-91. doi: 10.2337/db20-1228.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):123-33. doi: 10.1002/hep.29466. Epub 2017 Dec 1. PMID: 28802062; PMCID: PMC5767767.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995 May;95(5):2409-15. doi: 10.1172/JCI117936. PMID: 7738205; PMCID: PMC295872.
- Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2024 May 1;79(5):1212-1219. doi: 10.1097/HEP.0000000000000670. Epub 2023 Nov 9. PMID: 38445559.
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-40. doi: 10.1007/5584\_2016\_90. PMID: 28035582.
- Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, McCullough A, Gupta NM, Alkhoury N. Population-based trends in prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in US adults with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;17(11):2377-8. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.023. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458246.
- Li S, Fu Y, Liu Y, et al. Serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a 2-sample bidirectional mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3497-e3503. doi: 10.1210/clinem/dgac190.
- Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021 May 13;184(10):2537-64. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015. PMID: 33989548.

13. Ma C, Yan K, Wang Z, et al. The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1):2187-202. doi: 10.1080/21655979.2021.1933302.
14. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2021;6:903-13. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
15. Matsuzawa, Kwon T-G, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270.
16. Miyao M, Kotani H, Ishida T, et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest*. 2015 Oct;95(10):1130-44. doi: 10.1038/labinvest.2015.95. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26214582.
17. Nasiri-Ansari N, Androutsakos T, Flessa CM, et al. Endothelial cell dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A concise review. *Cells*. 2022 Aug 12;11(16):2511. doi: 10.3390/cells11162511.
18. Ogresta D, Mrzljak A, Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Stojisavljevic-Shapeski S, Virovic-Jukic L. Coagulation and endothelial dysfunction associated with NAFLD: Current status and therapeutic implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Apr 28;10(2):339-55. doi: 10.14218/JCTH.2021.00268.
19. Sheldon RD, Meers GM, Morris EM, et al. eNOS deletion impairs mitochondrial quality control and exacerbates Western diet-induced NASH. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1;317(4):E605-E616. doi: 10.1152/ajpendo.00096.2019.
20. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Apr;10(4):284-96. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183303.
21. Sun Q, Zhang T, Manji L, Liu Y, Chang Q, Zhao Y, Ding Y, Xia Y. Association Between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2023 Jun 5;15:683-693. doi: 10.2147/CLEP.S403314. PMID: 37305378; PMCID: PMC10252946.
22. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1691-705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.
23. Theofilis P, Vordoni A, Nakas N, Kalaitzidis RG. Endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)*. 2022 May 11;12(5):718. doi: 10.3390/life12050718.
24. Wan X, Xu C, Lin Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016;64(4):925-32. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.022.
25. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, et al. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):283-9. doi: 10.2337/dc19-1113. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31658974.
26. Zapotoczny B, Szafranska K, Kus E, et al. Tracking fenestrate dynamics in live murine liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*. 2019 Feb;69(2):876-88. doi: 10.1002/hep.30232. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30137644.

## N. M. Zhelezniakova, T. M. Aleksandrova, V. I. Molodan, G. Y. Panchenko

Kharkiv National Medical University

### Endothelial functional status in patients with a comorbid course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and arterial hypertension

**Objective** — to investigate endothelial functional state in patients with a comorbid course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and arterial hypertension (AH).

**Materials and methods.** Examinations involved 102 patients, who were allocated into three groups: the main group included 40 patients with MASLD and AH comorbid course; the comparison group consisted of 42 patients with isolated MASLD course, and control group included 20 relatively healthy subjects. The mean patients' age was  $46.23 \pm 9.3$  years. All patients underwent a collection of complaints, anamnesis, physical and general clinical examination, measurement of blood pressure (BP), daily BP monitoring, determination of endothelial dysfunction indicators (endothelial nitric oxide synthase (eNOS), uric acid (UA), fibrinogen, endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery (EDV BA)).

**Results.** Significantly decreased levels of eNOS ( $p = 0.001$ ), EDV BA ( $p = 0.001$ ), and increased levels of UA ( $p < 0.05$ ) and fibrinogen ( $p < 0.05$ ) were revealed in the groups of patients with MASLD and AH combined course in comparison with the group of patients with isolated MASLD, as well as in comparison of these groups with the control group ( $p_1 < 0.01$ ,  $p_2 < 0.01$ ). Thus, the average eNOS levels in patients with comorbid pathology was  $295.6 \pm 35.67$  pg/ml,  $356.7 \pm 28.34$  pg/ml in the group of patients with isolated MASLD and  $431.5 \pm 25.65$  pg/ml in the control group. The average of EDV BA levels among examined patients were the following:  $2.11 \pm 0.67$  % in patients with MASLD and AH,  $2.15 \pm 0.48$  % in the group of isolated MASLD, and  $3.07 \pm 0.56$  % in the control group. The following average UA level were defined:  $406.4 \pm 25.6$   $\mu$ mol/l in patients with comorbid pathology,  $369.3 \pm 27.8$   $\mu$ mol/l in the group of patients with MASLD, and  $(308, 9 \pm 15.7)$   $\mu$ mol/l in the control group. The average level of fibrinogen in patients with the comorbid course of MASLD and AH was  $4.4 \pm 1.4$  g/l,  $3.8 \pm 1.3$  g/l in patients with isolated MASLD, and  $2, 4 \pm 1.1$  g/l in the control group. In addition, significantly decreased levels of eNOS ( $p = 0.01$ ), EDV BA ( $p = 0.01$ ), and increased levels of UA ( $p < 0.01$ ) were found in patients with MASLD against the background of AH stage II in comparison with patients with MASLD and AH stage I.

**Conclusions.** Analysis of the levels of indicators of endothelial functional state demonstrated correlation between endothelial dysfunction and MASLD development and progression of AH in patients with MASLD and AH comorbid course.

**Keywords:** metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide synthase.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Железничкова НМ, Александрова ТМ, Молодан ВІ, Панченко ГЮ. Функціональний стан ендотелію в пацієнтів із поєднаним перебігом стеатотичної хвороби печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічною хворобою. Український терапевтичний журнал. 2024;2:22-27. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-2-22>.

Zhelezniakova NM, Aleksandrova TM, Molodan VI, Panchenko GY. Endothelial functional status in patients with a comorbid course of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and arterial hypertension. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2024;2:22-27. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-2-22>. Ukrainian.