

Abstract

A. A. Antoniv,
*Higher Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State
Medical University", 10 Teatralna
Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

**MECHANISMS OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
PROGRESSION ON THE BACKGROUND OF OBESITY AND
STAGE I-II CHRONIC KIDNEY DISEASE**

The increase in the frequency of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) comorbid course on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) in people of working age in Ukraine and in the world necessitates conducting research on mechanisms of mutual burden and finding new factors for the progression pathogenesis of this comorbidity.

The purpose of the study was to establish the mutual burden and progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease in obese patients based on the study of protein and carbohydrate-protein components of the extracellular matrix, lipid profile of the blood, and functional state of the endothelium.

Material and methods. 114 patients with NASH were examined on the background of degree I-II obesity, including: 52 patients with NASH (group 1) (without accompanying CKD), 62 patients with NASH with comorbid CKD, I-II stage (group 2). The average age of patients was (45.8 ± 3.81) years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHP) of the corresponding age and sex.

Results. We studied the dynamics of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with comorbid obesity and chronic kidney disease, I-II stage (CKD), the role of hydrogen sulfide in the mechanisms of mutual burden and progression of comorbid diseases: hyperlipidemia, hyperproduction of extracellular matrix components (protein-bound and free hydroxyproline, glycosaminoglycans, fibronectin, hexosamines, sialic acids), osteoporotic proteins, proteinase-inhibitory imbalances (activation of proteolysis, collagenolysis), endothelial dysfunction (imbalance in generating nitrogen monoxide, endothelin-1, homocysteine).

Conclusions. In patients with NASH on the background of obesity, a significant increase in the synthesis of collagen and glycoproteins was observed, which was accompanied by an ineffective resorption of newly formed collagen due to inhibition of collagenolysis (CLA) on the background of proteinase inhibitors ($\alpha 2$ -MG) activation, which was accompanied by hyperproduction of the growth factor fibroblasts, homocysteine, endothelin-1, deficiency in the liberation of hydrogen sulfide and nitrogen monoxide. Under the conditions of the comorbidity of NASH with the CKD of the 1st and 2nd stages, both collagen synthesis and resorption are activated, but the processes of anabolism prevail in spite of the compensatory activation of collagenolysis, with a significant hyperproduction of actinic-phase proteins, fibronectin, glycosaminoglycans, fibroblast growth factor and increased degradation of the extracellular matrix fucoglycoproteins and lead to progressive fibrosis of the liver and disturbance of its functions.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, obesity, hydrogen sulfide, endothelial dysfunction.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

А. А. Антонів,
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002

МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК I-II СТАДІЇ

У статті наведені дані щодо особливостей коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із коморбідними ожирінням та хронічною хворобою нирок I-II стадії (ХХН). У хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з ХХН I-II стадії ступінь фібротичних змін у печінковій тканині за біохімічним індексом фіброзу перевищує такі у хворих на НАСГ без коморбідної патології нирок. На підставі отриманих результатів встановлена роль гідрогену сульфідів у механізмах взаємообтяження та прогресування коморбідних захворювань: гіперліпідемії, гіперпродукції компонентів позаклітинного матриксу (білковозв'язаний та вільний оксипролін, глікозаміноглікани, фібронектин, гексозаміни, сіалові кислоти), дисфункції ендотелію (дисбаланс генерації монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, гомоцистеїну).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, гідроген сульфідів, ожиріння, функціональний стан ендотелію.

Резюме

А. А. Антонив,
ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина, 58002

МЕХАНИЗМИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В статье приведены данные об особенностях коморбидности течения неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) с коморбидным ожирением и хронической болезнью почек I-II стадии (ХБП). У больных на неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения с коморбидной ХБП I-II стадии степень фибротичных изменений в печеночной ткани с биохимическим индексом фиброза превышает такие как у больных НАСГ без коморбидной патологии почек. На основании полученных результатов установлена роль гидрогена сульфида в механизмах взаимообтяжения и прогрессирования коморбидных заболеваний: гиперлипидемии, гиперпродукции компонентов внеклеточного матрикса (белковосвязанного и свободный оксипролина, гликозаминогликаны, фибронектин, гексозамины, сиаловые кислоты), дисфункции эндотелия (дисбаланс генерации оксида азота, эндотелина-1, гомоцистеина).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, гидроген сульфид, ожирение, функциональное состояние эндотелия.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Вступ

Зростання частоти випадків коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок (ХХН) у осіб працездатного віку в Україні та у світі зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів взаємообтяження та пошуку нових чинників патогенезу прогресування даної коморбідної патології [1, 2, 3]. На роль гідрогену су-

льфідів (H₂S) у розвитку фіброзу звернули увагу лише нещодавно. Дослідження показали, що H₂S дозозалежно відіграє роль у розвитку фіброзу в легенях, печінці, нирках і міокарді [4, 5, 6]. Результати досліджень демонструють, що процеси фіброзування органів у сильній взаємозалежності корелюють з порушенням ендогенного синтезу H₂S, зниженням активності H₂S-генеруючих ферментів у плазмі крові і безпосередньо в тканинах [7, 8, 9].

Фіброз печінки це динамічний процес, що виникає у відповідь на різні стимули, що призводить до руйнування архітекtonіки паренхіми печінки, з подальшим надмірним відкладенням компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), формуванням фіброзної тканини, і патологічної регенерації із формуванням цирозу (кінцева патологічна стадія фіброзу печінки) [1, 2, 3, 4, 6]. У хворих на цироз печінки встановлено істотне гальмування експресії / активності CBS і CSE і зниження рівнів H₂S у плазмі [10, 11]. На тваринних моделях фіброзу різних органів продемонстровано значне зниження ендogenous H₂S рівня в плазмі крові і тканинах і гальмування H₂S-продукуючих ферментів, у той час, як введення екзогенного H₂S може пригнічувати розвиток фіброзу [9, 11].

Мета дослідження: встановити механізми взаємообтяження та прогресування неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок у хворих на ожиріння на підставі дослідження вмісту білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, ліпідного профілю крові, функціонального стану ендотелію.

Матеріал і методи. Обстежено 114 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня, у тому числі: 52 хворих на НАСГ (1 група) (без супровідної ХХН), 62 хворих на НАСГ із коморбідною ХХН I-II ст. (2 група). Середній вік пацієнтів склав (45,8 ± 3,81) років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України №826 від 06.11.2014р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012). Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за С. С.Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М. С.Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О.Г.Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) за допомогою наборів фірми „Даниш Ltd” (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М.Р. Ревіна (1976). Вміст у крові матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) та тканинного інгібітора ММП-1

(ТІМП-1), фактора росту фібробластів (ФРФ) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) (DRG System). Вміст у крові H₂S визначали спектрофотометричним методом. Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові – за М.Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми «Даниш Ltd» (Львів). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом загальних ліпідів, загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), ХС ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), із обчисленням індексу атерогенності (ІА). Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів/нітратів), ендотеліну-1, гомоцистеїну методом ІФА (AXIS-SHIELD (Norway)).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою теста Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q₇₅) і нижнього квантилів (Q₂₅) у якості міри розсіювання. Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Оцінка ефективності лікування проводилась з урахуванням наслідків лікування, абсолютного (AR) та відносного (RR) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі – різниці абсолютного ризику (ARR), змін відносного ризику (RRR), також відношення шансів (OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. Для проведення статистичного та графічного

аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ (табл. 1), залежно від наявності коморбідної ХХН вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у хворих 1 групи - 1,6 рази у

порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), хворих 2 групи – у 2,0 рази ($p < 0,05$). Водночас, показник вмісту в крові ВОП (табл. 1), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на НАСГ 1 групи був нижчий від показника у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$). Водночас, у хворих 2 групи вміст ВОП у крові перевищив дані у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на підвищення деградації колагену на тлі його підвищеного синтезу.

Таблиця 1 – Показники стану компонентів сполучної тканини, протеолізу, функціонального стану ендотелію та їх регуляції у хворих на неалкогольний стетогепатит, ожиріння та за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-II стадії

Показники, од. вимірювання	ПЗО (n = 20)	Групи обстежених хворих	
		1 група (n = 52)	2 група (n = 62)
FibroTest, у.о.	0,18 ± 0,01	0,29 ± 0,02*	0,46 ± 0,01 */**
БЗОП, мкмоль/л	41,48 ± 3,72	64,72 ± 2,38*	83,50 ± 3,73 */**
ВОП, мкмоль/л	12,39 ± 0,34	10,31 ± 0,50 *	17,38 ± 0,54 */**
ГА, ммоль/л	5,54 ± 0,02	6,77 ± 0,12*	8,52 ± 0,27 */**
СК, ммоль/л	1,92 ± 0,02	2,42 ± 0,03*	2,85 ± 0,02 */**
ФНБ, мкмоль/л	37,42 ± 5,79	64,22 ± 5,31*	92,56 ± 3,12 */**
КЛА, у.о.	0,84 ± 0,01	0,73 ± 0,01 *	0,93 ± 0,01 */**
Церулоплазмін, ммоль/л	12,63 ± 0,12	17,86 ± 0,52*	23,83 ± 1,13 */**
Фібронектин, мкг/мл	334,94 ± 12,04	424,21 ± 13,35*	525,30 ± 22,19 */**
α_2 -МГ, ммоль/л	2,35 ± 0,12	4,93 ± 0,13*	6,34 ± 0,14 */**
ФРФ, нмоль/л	17,92 ± 1,07	36,13 ± 2,52 *	53,23 ± 2,29 */**
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41 ± 0,02	3,65 ± 0,03 *	3,99 ± 0,02 */**
H2S, мкмоль/л	74,2 ± 3,1	43,7 ± 2,4 *	23,5 ± 1,7 */**
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,9 ± 0,42	30,6 ± 1,04 *	62,8 ± 1,97 */**
NO, мкмоль/л	17,62 ± 1,43	9,54 ± 0,53 *	7,12 ± 0,38 */**
ET-1, пмоль/л	6,01 ± 0,94	13,27 ± 1,02 *	15,25 ± 0,76 */**

Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО ($P < 0,05$);

** - зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих 1 групи ($P < 0,05$)

У хворих 2 групи було встановлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої перевищила показник у ПЗО на 10,7 % ($p < 0,05$), у хворих 1 групи – КЛА була знижена на 13,1 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Нами було встановлено вірогідне зростання вмісту в крові α_2 -МГ (табл.1) у хворих 2 групи (у 2,7 рази проти 2,1 у хворих 1 групи, $p < 0,05$). Показники вмісту церулоплазміну вказують на вірогідне його підвищення у хворих усіх груп спостереження ($p < 0,05$) із вірогідним переважанням у хворих 2 групи (у 1,9 рази проти 1,4 рази у 1 групі, $p < 0,05$). Вміст у крові фібронектину, був підвищений хворих 2 групи (у

1,6 рази, $p < 0,05$), у той час, як у хворих 1 групи його зростання склало у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО. Встановлені розлади балансу ана- та катаболізму колагену супроводжувались істотним зростанням вмісту в крові ФРФ – у 3,1 рази у 2 групі проти 2,1 рази у 1 групі $p < 0,05$). Зазначене явище пояснює індукцію феномену «капіляризації синусоїдів» у хворих на НАСГ із активацією перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто, перетворенням їх на міофібробластоподібні клітини із гіперпродукцією колагену в просторі Діссе, розвитком фіброзу на тлі асептичного запалення навколо дистрофічно змінених (стеатоз) гепатоцитів, звуженням синусоїдів і

формуванням прогресуючих розладів портального кровообігу [3, 4, 6].

Інтенсивність лізису низькомолекулярних білків також у хворих 2 групи була вищою: відповідно у 1,7 рази проти 1,5 рази у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Вміст у крові H2S у хворих обох груп був знижений: відповідно у 1,7 рази та 3,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО. Показники функціонального стану ендотелію вказують на його істотну дисфункцію: вміст у крові NO був істотно знижений у хворих обох груп з вірогідно значимим дефіцитом у хворих 2 групи: у 2,5 рази проти 1,8 рази у 1 групі ($p < 0,05$), вміст у крові ET-1 навпаки перевищив показник у ПЗО відповідно у 2,2 та 2,5 рази ($p < 0,05$), що вказує на істотне переважання вазоконстрикторів та дефіцит ендотелійрелаксуючого фактора і

сприяє гіпоксії, ішемії паренхіми печінки та нирок, і є додатковими факторами пошкодження внаслідок кисневого та енергетичного голодування. Вміст у крові гомоцистеїну вірогідно зростав у хворих обох груп відповідно у 3,1 та 6,4 рази ($p < 0,05$), що у хворих 2 групи у сильній взаємозалежності ($r = 0,65-0,85$, $p < 0,05$) корелювало із показниками гіперліпідемії: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ, ІА ($p < 0,05$) та ендотеліальної дисфункції: NO ($r = -0,74$, $p < 0,05$), ET-1 ($r = 0,63$, $p < 0,05$), а також із вмістом H2S ($r = -0,79$, $p < 0,05$). Взаємозалежність вищезазначених змін показників гомеостазу компонентів сполучної тканини ПКМ та вмістом у крові H2S підтверджує наявність встановлених кореляційних взаємозв'язків (табл. 2).

Таблиця 2 – Матриця кореляційних зв'язків між вмістом у крові компонентів позаклітинного матриксу, протеолізу, колагенолізу та показниками функціонального стану печінки, ліпідного спектру крові, функціонального стану ендотелію та вмісту в крові гідрогенсульфіду у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ХХН (r, p)

Показник	AcAt	АлАТ	ГГТ	ЗХС	ТГ	ЛПНГ	H2S	Гомоцистеїн	NO	ET-1
ВОП	0,39*	0,43*	0,10	0,33*	0,35*	0,38*	-0,59*	0,43 *	-0,34*	0,22
БЗОП	0,46*	0,53*	0,54*	0,39*	0,42*	0,51*	-0,67*	0,65*	-0,57*	0,53*
ГА	0,34*	0,37*	0,23	0,16	0,15	0,18	-0,53*	0,54*	-0,38*	0,43*
СК	0,51*	0,55*	0,36*	0,20	0,22	0,25	-0,57*	0,58*	-0,31*	0,37*
Фібронект.	0,53*	0,59*	0,43*	0,37*	0,32*	0,38*	-0,68*	0,63*	-0,45*	0,33*
Лізис АА	0,44*	0,45*	0,21	0,17	0,09	0,11	-0,44*	0,24	-0,37*	0,34*
КЛА	0,41*	0,45*	0,32*	0,21	0,17	0,08	-0,43*	0,27	-0,33*	0,37*
ММП-1	0,44*	0,47*	0,38*	0,19	0,16	0,13	-0,49*	0,19	-0,35*	0,36*
ФРФ	0,49*	0,57*	0,54*	0,41*	0,47*	0,53*	-0,75*	0,66*	-0,58*	0,57*

Примітка: * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$)

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, за коморбідності з ХХН встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок недостатньої активації колагенолізу та протеолізу, істотного дисбалансу в системі метаболізму СТ, що призводить до прогресуючого фіброзування печінки та нирок та порушення їх функцій. Цьому сприяло порушення гомеостазу H2S, що підтверджують дані кореляційного аналізу (табл. 2). За умов дефіциту H2S та гіперпродукції гомоцистеїну за коморбідності НАСГ із ХХН I-II ст. активуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають внаслідок активації системи фіброблас-

тів, гіперпродукції ФРФ, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, ГА та підвищеною деградацією фукоглікопротеїнів ПКМ, вищим ступенем гіпер- та дисліпідемії з переважанням проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, зростанням ІА ($p < 0,05$), вищим ступенем дисфункції ендотелію (дефіцит NO та гіперпродукція ET-1 ($p < 0,05$)). Протективна роль H2S у прогресуванні жирової хвороби печінки пояснюється його антиоксидантним, антиапоптотичним, протизапальним, вазодилатуючим та антигіпоксантичним ефектами, здатністю стимулювати ангіогенез, знижувати вміст проатерогенних ліпопротеїнів у крові та гальмувати активність фібробластів [3, 9, 10].

Висновки

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з ХХН I-II стадії ступінь фібротичних змін у печінковій тканині за біохімічним індексом фіброзу перевищує такі у хворих на НАСГ без коморбідної патології нирок. Середній показник сумарного біохімічного фібротесту у хворих на НАСГ 1 групи перевищив показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$), 2 групи – у 2,6 рази ($p < 0,05$).

2. У хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікопротеїнів (фібронектину), яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолізу (КЛА) на тлі активації інгібіторів протеїназ ($\alpha 2$ -МГ), що супроводжується гі-

перпродукцією фактора росту фібробластів, гомоцистеїну, ендотеліну-1, дефіцитом ліберації гідрогену сульфідів та монооксиду нітрогену. За умов коморбідності НАСГ із ХХН I-II ст. активуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають, незважаючи на компенсаторну активацію колагенолізу, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, ГА та підвищеною деградацією фукоглікопротеїнів ПКМ, вищим ступенем гіпер- та дисліпідемії з переважанням проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, зростанням ІА ($p < 0,05$), вищим ступенем дисфункції ендотелію (дефіцит NO та гіперпродукція ET-1 ($p < 0,05$)), що призводять до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективною подальших досліджень у даному напрямку є встановлення ймовірних механізмів впливу S-аденозилметіоніну на перебіг

хронічної хвороби нирок та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу та фіброзуювальних реакцій у печінці та нирках.

References (список літератури)

1. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N et al. [Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease; an update.]. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21: 6820–6834.
2. Fujii H, Kawada N. [Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis]. *J. Gastroenterol.* 2012;47(3): 215-225. doi: 10.1007/s00535-012-0527-x.
3. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. [NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications]. *Gut Liver.* 2012;6(2):149-171. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.149.
4. Pagadala MR, McCullough AJ. [The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis]. *Clin. Liver Dis.* 2012;16(3):487-504. doi: 10.1016/j.cld.2012.05.006.
5. Day CP, Anstee QM, Targher G. [Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:330-44. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA NASH Clinical Research Network (CRN). [Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings]. *Hepatology.* 2011;53:810–820. doi: 10.1002/hep.24127.
7. Fan HN, Chen NW, Shen WL et al. [Endogenous hydrogen sulfide is associated with angiotensin II type 1 receptor in a rat model of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis]. *Mol. Med. Rep.* 2015. 12 (3): 3351-3358. doi: 10.3892/mmr.2015.3873
8. Khukhlina OS, Mandryk OIe. *Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia: Monohraffia* [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment]. Chernivtsi: Ukraine, 2014. 204 p.
9. Fan HN, Wang HJ, Yang-Dan CR et al. [Protective effects of hydrogen sulfide on oxidative stress and fibrosis in hepatic stellate cells]. *Mol. Med. Rep.* 2013. 7 (1): 247-253.

10. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace J L. [The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology*. 2006. 131 (1): 259–271.
11. Guo C, Liang F, Shah Masood W, Yan X. [Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF- κ B dependent anti-inflammation pathway]. *European Journal of Pharmacology*. 2014. 725 (1): 70–78.
12. Han YP, Zhou L, Wang J et al. [Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen]. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004. 279 (6): 4820–4828.
13. Kajimura M, Fukuda R, Bateman RM et al. [Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO and H₂S Gas Biology]. *Antioxidants & Redox signaling*. 2010. 13: 57-193.
14. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM [Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States]. *Hepatology*. 2013. 57: 1357–1365.
15. Marcuccilli M, Chonchol M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci*. 2016. 17 (562): 3-15. doi:10.3390/ijms17040562.

(received 30.06.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 30.06.2018, опубліковано 30.09.2018)