

Огляди літератури

УДК: 616.36-004-008.8-036(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2020.01.070>

ОСОБЛИВОСТІ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

*Абрагамович М.О.¹, Абрагамович О.О.², Фаюра О.П.^{2,3}, Фаюра Л.Р.³**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*¹ *Кафедра сімейної медицини (зав. - проф. Надашкевич О.Н.)*² *Кафедра внутрішньої медицини № 1 (зав. - проф. Абрагамович О.О.)*³ *Інститут біології клітини Національної академії наук України**Відділ молекулярної генетики та біотехнології (зав. - акад. Сибірний А.А.)*

Реферат

Мета. Провести огляд літератури, присвяченої вивченню редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки та описати клінічний випадок з власної практики.

Матеріал і методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно стану редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: цироз печінки, редокс-гомеостаз, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, антиоксиданти, портальна гіпертензія. Проаналізовано 143 джерела англійською та українською мовами. Відібрано джерела, у яких висвітлено особливості редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки. Описано клінічний випадок.

Результати й обговорення. Проведений огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку дозволяють стверджувати, що під впливом алкоголю, вірусів гепатитів В, С, медикаментів тощо виникає дисбаланс у системі прооксиданти-антиоксиданти, що стає причиною множинних молекулярних і біохімічних змін у печінці та вегетативній нервовій системі внаслідок порушення обміну L-аргініну, оксиду азоту, ендотелінів, синтезу, активації, дезактивації цитокінів, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, молекул адгезії, факторів про-, антикоагуляції, імуні-комплексів, та призводить до наростання тяжкості хвороби. Виявлена роль оксидативного стресу, у свою чергу, зобов'язує нас для лікування хворих на цироз печінки використовувати лікарські засоби, яким притаманні антиоксидантні властивості.

Висновки. Під впливом низки етіологічних чинників виникнення цирозу печінки відбувається порушення редокс-гомеостазу, що стає причиною ендотеліальної дисфункції та призводить до дисбалансу вегетативної нервової системи та наростання тяжкості хвороби, зобов'язуючи нас в лікувальному комплексі використовувати лікарські засоби, які володіють антиоксидантними властивостями.

Ключові слова: цироз печінки, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, антиоксиданти, портальна гіпертензія.

Abstract

FEATURES OF REDOX HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DESCRIPTION)

*ABRAHAMOVYCH M.O.¹, ABRAHAMOVYCH O.O.¹, FAYURA O.P.¹, FAYURA L.R.²*¹ *The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv*² *Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine*

Aim. To review the literature devoted to the study of redox homeostasis in patients with liver cirrhosis, and to describe the clinical case from practice.

Material and Methods. The content analysis, method of systematic and comparative analysis, and bibliosemantic method of studying relevant research concerning the state of redox homeostasis in patients with liver cirrhosis were used. The data was searched in the following research databases: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate by keywords: liver cirrhosis, redox homeostasis, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidants, portal hypertension. As many as 143 English and Ukrainian sources were analyzed. The sources highlighting the features of redox homeostasis in patients with liver cirrhosis were selected. A clinical case is described.

Results and Discussion. The review of the current literature and the description of the clinical case suggest that under the influence of alcohol, hepatitis B and C, medicines, etc., an imbalance occurs in the system of prooxidants-antioxidants, causing multiple molecular and biochemical changes in the liver and nervous system due to changes in L-arginine, nitric oxide, endothelin metabolism, as well as synthesis, activation, and deactivation of cytokines, lipid peroxidation products, adhesion molecules, pro-, anticoagulation factors, and immune complexes, which increases the disease severity. The revealed role of oxidative stress, in turn, urges us to use medicines with antioxidant properties for treatment of patients with liver cirrhosis.

Conclusions. Under the influence of a number of etiologic factors of the liver cirrhosis onset, there is the disturbance of redox homeostasis, which causes endothelial

dysfunction and leads to an imbalance of the autonomic nervous system and increases the disease severity, which causes us to use medicines with antioxidant properties in the treatment.

Key words: *cirrhosis, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidants, portal hypertension*

Вступ

Цироз печінки (ЦП) - хронічна дифузна хвороба, яка проявляється структурною перебудовою паренхіми печінки у вигляді вузликової трансформації і фіброзу (інкапсуляції або заміщення пошкодженої тканини колагеновим рубцем, зумовлені постійним стимулюванням нормальної ранозагоювальної реакції, швидкість наростання тяжкості якої залежить від причини виникнення хвороби печінки, впливу чинників навколишнього середовища і стану організму в цілому [112, 119]), внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною та центральними венами в обхід клітин печінки з виникненням портальної гіпертензії (ПГ) і печінкової недостатності, тяжкість якої наростає [3, 98]. Фіброз - інкапсуляція або заміщення пошкодженої тканини колагеновим рубцем, зумовлені постійним стимулюванням нормальної ранозагоювальної реакції, швидкість наростання тяжкості якої залежить від причини виникнення хвороби печінки, впливу чинників навколишнього середовища і стану організму в цілому [112, 119].

Відомо, що найчастішими причинами виникнення ЦП є надмірне вживання алкоголю, дія вірусів гепатитів В, С, медикаментів, токсичних речовин тощо. Під їх впливом у печінці, а саме у клітинах К. В. фон Купфера, зірчастих клітинах печінки (ЗКП), синусоїдальних ендотеліоцитах, мітохондріях, мікросомах та пероксисомах гепатоцитів утворюється велика кількість активних форм кисню (АФК) [4, 6, 37, 65, 91, 127, 138, 141, 142], зумовлюючи виникнення оксидативного стресу, а в подальшому - і ослаблення системи антиоксидантів. Як наслідок - відбувається порушення редокс-гомеостазу, що стає причиною незворотних змін в печінці, а також і вегетативній нервовій системі (ВНС), яка ін-

нервує внутрішні органи, зокрема й печінку, шкіру, гладкі м'язи, залози внутрішньої секреції та серце, а також їх кровопостачання і трофіку, підтримуючи сталість внутрішнього середовища. Проте патогенетичні механізми виникнення та наростання тяжкості ЦП, характерних змін ВНС під впливом оксидативного стресу до сьогодні є недостатньо вивченими.

Мета: провести огляд літератури, присвяченої вивченню редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки та описати клінічний випадок з власної практики.

Матеріал і методи

Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно стану редокс-гомеостазу у хворих на ЦП. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: ЦП, редокс-гомеостаз, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, антиоксиданти, портальна гіпертензія. Проаналізовано 143 джерела англійською та українською мовами. Відібрано джерела, у яких висвітлено особливості редокс-гомеостазу у хворих на ЦП. Описано клінічний випадок.

Результати й обговорення

Огляд літератури. За фізіологічно нормальних умов в організмі існує баланс між вмістом вільних радикалів та активністю системи антиоксидантного захисту, адже клітини забезпечені ефективними системами контролю за вмістом внутрішньоклітинних АФК - в організмі утворюються речовини, які затримують або гальмують окиснення, можуть зменшувати вміст АФК, приєднувати йони металів для запобігання утворенню АФК, перетворюють пероксиди в менш реактивні продукти або зупиняють утворення та розповсюдження вільних радикалів.

Внаслідок впливу АФК виникають незворотні зміни ліпідів (зокрема фосфоліпідів клітинних мембран гепатоцитів), білків

(окиснення амінокислотних залишків, розщеплення пептидних зв'язків, фрагментація і агрегація пептидів, посилення протеолізу [123], внаслідок чого пошкоджуються механізми передачі сигналу, транспорту в клітинах, функціонування ферментних систем [38] та порушення процесу транскрипції генів (пошкодження структури дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК)) та апоптозу клітин [58, 88].

Відомо, що у процесі ферментативного пероксидного окиснення ліпідів, здебільшого арахідинових та лінолевих кислот [91], під впливом АФК утворюються вторинні сполуки - дієнові альдегіди, серед яких продукти тіобарбітурової кислоти, у тому числі малоновий діальдегід (МДА). Він модифікує ліпіди, взаємодіє з аміногрупами нуклеотидів і білків шляхом зв'язування вільних аміногруп, що призводить до порушення функції багатьох клітин, зокрема ендотеліоцитів [51, 60, 114, 116, 117]. МДА також сприяє посиленню запалення шляхом активації профібротичних стимулів - ядерного фактора κB (NF- κB) і 4-гідроксинафеналу, зумовлюючи утворення проколагену [32], зокрема і в ЗКП [23, 110, 136].

Проведені клінічні дослідження продемонстрували збільшений вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у слизовій оболонці кишки хворих на ЦП, а також у ліпідах, екстрагованих з тканини печінки хворих, які вживали алкоголь, отриманих під час біопсії зразків на різних стадіях ЦП [54, 81, 84].

Виявлено також, що вміст МДА збільшується у хворих на гепатит С, достовірно корелюючи зі ступенем активності вірусної інфекції та запалення [63].

Внаслідок окиснення АФК білків *in vivo* пошкоджуються механізми передачі сигналу, транспорту та ферментних систем клітини, зокрема ферментів репарації ДНК, ДНК-полімерази, а також поява нових антигенів, що спричиняють автоімунну реакцію, зокрема і в гепатоцитах [28].

Упродовж останніх двох десятиліть була описана важлива роль білків кортактинів (асоційованих з білками актинів) у міграції клітин, інвазії пухлини, ендцитозі, міжклі-

тинній взаємодії, діapedезі лейкоцитів і функціонуванні ендотеліального бар'єру [20, 26, 34, 39, 79]. Ці процеси є важливими компонентами судинної ендотеліальної функції і її уражень. Внаслідок впливу пероксиду водню (H_2O_2) на ендотеліальні клітин пупкової вени людини виникає серія внутрішньоклітинних подій, включаючи реорганізацію цитоскелету актину, порушення будови цитоплазми, мембранний блейбінг (утворення бульбашок) і протеїново-тирозинове фосфорилування кортактину. Ступінь фосфорилування тирозину у складі кортактину корелює з утворенням мембранних блейбів, зумовлюючи зміну будови ендотеліальних клітин і ендотеліальну дисфункцію [67, 68]. Відомо, що ослаблена експресія кортактину в судинній стінці ускладнює біодоступність оксиду азоту (NO), утвореного під впливом ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), і сприяє виникненню атеросклерозних бляшок, а посилення активності eNOS, а отже утворення NO підтверджує, що фосфорильований кортактин модулює активність eNOS [21, 47, 113, 118]. У свою чергу, втрата кортактину зумовлює підвищення проникності ендотелію, порушення секреції адреномедуліну і скоротливості актоміозину і як наслідок - виникнення дисфункції ендотеліального бар'єру [39], що призводить до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами та макрофагами), білками плазми (С-реактивний протеїн, сироватковий амیلлоїд А тощо), що зумовлює зміну його функціональних властивостей - ендотелій починає продукувати медіатори подальшого ушкодження судинної стінки, які ініціюють підвищення проникності інтими та клітинну інфільтрацію судинної стінки [56], а отже й посилення ендотеліальної дисфункції.

Утворення АФК є ключовими медіаторами пошкодження ендотеліальних клітин у хворих на ЦП [66]. Основною АФК, до якої чутливі ендотеліоцити, є супероксидний аніон (O_2^-), який утворюється в активованих лейкоцитах. Проте він погано дифундує через мембрани і спонтанно дисмутує у H_2O_2 , який

діє локально, є більш стабільною субстанцією, здатною проникати через клітинні мембрани, а отже бути більш цитотоксичною. Фермент каталаза (КАТ) як один з найважливіших "захисних" від оксидативного стресу субстратів організму, перетворює H_2O_2 на воду та молекулярний кисень. Саме КАТ характеризується більшою стабільністю [14], у порівнянні з деякими іншими антиоксидантами, які інактивуються за лічені секунди.

Високу активність КАТ проявляє в ендотелії, оскільки ендотеліоцити є одними з найбільш чутливих до АФК клітинами [66, 36, 49, 78, 121].

А.М. Chrobot et al. [22] та Н. G. Osman et al. [93] повідомляли, що активність КАТ знижується в осіб з хронічними гепатитами В та С. У хворих на алкогольний ЦП активність КАТ залежить від кількості та тривалості вживання алкоголю [29, 131].

Пошкодження ендотеліоцитів з подальшим порушенням балансу у системі вазоконстрикторів та вазодилататорів є загальним пусковим механізмом виникнення синдронопічних коморбідних уражень [2, 3] і ранньою патологічною ознакою та незалежним предиктором несприятливого прогнозу для цієї категорії хворих [1, 5]. Відомо, що ендотелій здатний до безперервної продукції біологічно активних речовин, які регулюють тонус судин (вазоактивних медіаторів), зокрема ендотеліну-1 (ЕТ-1). ЕТ-1 належить до факторів, які у нормальних фізіологічних умовах синтезуються ендотеліальними клітинами синусоїдів у дуже малій кількості, проте його продукування різко посилюється під час стимуляції ендотеліоцитів [99].

У випадку пошкодження печінки джерелом надмірного синтезу ЕТ-1, стають ЗКП, стимульовані АФК [1, 99]. ЕТ-1 має подвійні вазоактивні ефекти - сприяє вазоконстрикції шляхом взаємодії з рецепторами клітинної мембрани ЗКП: рецепторами ендотелінів А і В2 [1, 9, 48, 57, 139], а також вазодилатації - шляхом приєднання до рецепторів ендотеліну В1 на синусоїдальних ендотеліальних клітинах печінки, активуючи таким чином eNOS

[32]. Проте, у випадку ЦП у кишці пацієнтів продукується надмір ендотоксину, який стимулює синтез білка кавеоліну-1 (КАВ-1), що взаємодіє з eNOS, яка генерується під впливом ЕТ-1 в синусоїдальних ендотеліальних клітинах печінки, деактивуючи її [59, 60], тому вазодилатативний вплив нівелюється. У хворих на ЦП незначне утворення ЕТ-1 також опосередковано стимулюється і збільшеним вмістом реніну внаслідок гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) системи як механізм урівноваження у системі вазоконстрикція-вазодилатація [120, 122, 143]. Збільшений вміст ЕТ-1 призводить до гальмування синтезу NO, що посилює вазоконстрикцію ще більше. Також ЕТ-1 стимулює синтез гладком'язового β -актина, що є однією з ланок регулювання ангіогенезу, та сприяє виникненню функціональної ПП, залежної від тону периферійних судин, регуляції (за допомогою вазоактивних субстанцій) кровоплину у печінці, реологічними властивостями крові в судинах портальної системи. Встановлено, що у хворих на ЦП є збільшений вміст ЕТ-1 в плазмі [50, 85, 86, 129, 134], позитивно корелюючи з тяжкістю ураження ЦП [99].

Ендотеліальну дисфункцію у хворих на ЦП посилює дефіцит eNOS [50, 51, 114] і біодоступності NO [44] у кровоносному руслі печінки.

NO, мабуть, є найважливішим вазодилататором, який бере участь у регуляції судинного тону печінки [116, 117]. Одним із важливих субстратів для його синтезу є амінокислота L-аргінін [4, 37]. Здебільшого, джерелом утворення ендогенного L-аргініну є обмін білка [141]. Потрапляючи з їжею він всмоктується в тонкій кишці і транспортується в печінку, де, в основному, утилізується в орнітиновому циклі. Частина, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для NO. У нормі L-аргінін гідроксилюється до L-гідроксиаргініну з подальшим окисненням до NO й L-цитруліну. NO дифундує в гладком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу та індукує циклічний гуанозин монофосфат (цГМФ)-асоційоване роз-

слаблення гладком'язових клітин шляхом активації ГМФ-залежної протеїнкінази з подальшим фосфорилуванням білків калієвих каналів, зменшенням вмісту йонів кальцію в цитозолі клітин та деполяризацією легких ланцюгів міозину [116, 117]. Цей процес має назву ендотеліязалежної вазодилатації, що є основою регуляції регіонального кровоплину [5, 50].

Загалом, вміст eNOS не відрізняється у нормальній і цирозній печінці [45, 7]. Однак у хворих на ЦП її ферментативна активність є зниженою [51, 114], що, здебільшого, зумовлено 2 механізмами - утворенням асиметричного диметиларгініну (АДМА) та КАВ-1 [95]. У зв'язку з тим, що у хворих на ЦП обмін білка порушений, унеможливується нормальний механізм трансформування L-аргініну. Однією з ланок порушення утворення NO та блокування eNOS у цьому випадку є накопиченням токсичного АДМА [8, 114]. У вільному стані АДМА і симетричний диметиларгінін є продуктами протеолізу. До сьогодні відомо три ферменти, що забезпечують метаболізм АДМА, а основних є два - диметиларгінін диметиламіногідролаза-1 (ДДАГ-1) і 2 (ДДАГ-2), які метаболізують АДМА до цитруліну та диметиламіну. Було описано декілька механізмів ослаблення їх активності [95], основним з яких є оксидативний стрес [126]. Оскільки ДДАГ-1 і ДДАГ-2 є нестабільними сполуками, тому легко піддаються впливу АФК з подальшою їх інактивацією. Як результат - накопичення нерозщепленого АДМА, який блокує активність eNOS, а отже і утворення NO, що зумовлює вазоконстрикцію судин [73, 95, 126]. Встановлено, що у хворих на алкогольний ЦП вміст АДМА та симетричного диметиларгініну, корелюють зі ступенем ниркової недостатності та виникненням гепаторенального синдрому [42, 46, 72, 90].

У хворих на ЦП збільшується вміст білка КАВ-1 (основного білка оболонки ендотеліальних кавеол, розташованих уздовж внутрішньої і зовнішньої поверхні клітин, які беруть участь в активному трансендотеліальному транспорті різних речовин, зокрема по-

глинанні глюкози й утворенні аденозинтрифосфату (АТФ), автофагії - процесу, що регулює клітинний гомеостаз і елімінує пошкоджені білки або органели [64, 71, 132]. Надмірний синтез КАВ-1 у хворих на ЦП, можливо, зумовлено тим, що цирозна печінка містить більше холестеролу, а КАВ-1 є основним білком, що з ним взаємодіє [132]. КАВ-1 приєднується до eNOS, інактивує її, внаслідок чого зменшується вміст NO з виникненням вазоконстрикції, а отже і ендотеліальної дисфункції. Доведено також, що автофагічна деградація КАВ-1 сприяє дегенерації ендотеліальних клітин печінки [77], а КАВ-1 і складові актинового цитоскелету (зокрема F-актин), які беруть участь у процесі фенестрації синусоїдальних ендотеліоцитів, можуть регулювати скорочення і дилатацію фенестр [64, 71, 77]. Іншими словами, зміни і міграція КАВ-1 або ремоделювання F-актину можуть впливати на фенотип синусоїдальних ендотеліоцитів [11]. У разі хвороб печінки автофагія відіграє різні ролі у фенотипуванні та функціонуванні клітин, зокрема і у захисті гепатоцитів, макрофагів від пошкоджень, зменшення ступеня її пошкодження або фіброзу [31]. Дослідження показали, що у пацієнтів з фіброзом печінки КАВ-1-ініційована автофагія зумовлена окисненням, індукованим альдостероном, та сприяє дефенестрації синусоїдальних клітин печінки [62, 77]. Вчені припускають, що завдяки автофагії відбувається регулювання ремоделювання F-актину, що сприяє скороченню синусоїдальних ендотеліоцитів. Функціонування диференційованих синусоїдальних клітин (фенестрованих) може запобігти активації ЗКП; однак, як тільки відбувається дефенестрація і капіляризація, ЗКП активуються і, як наслідок, - тяжкість ЦП наростає [31].

У свою чергу, посилене продукування O_2 - за наявності еквімолярних концентрацій NO (у хворих на ЦП за участю індукцибельної синтази NO) внаслідок бактеріальної ендотоксемії синтезується надмір NO) призводить до генерації потужних АФК і реактивних сполук азоту [44, 106]. NO взаємодіє з O_2 - з утво-

ренням потужного прооксиданта - перокси-нітриду (ONOO⁻). ONOO⁻ може зумовлювати окисне пошкодження, нітрування білків і S-нітрозилування білків, ліпідів і ДНК [61, 104], а отже - масивне ураження печінкової тканини, зниження артеріального тиску (АТ) [80, 117]. Фактично, ONOO⁻ також окиснює тетрагідробіоптерин (BH₄) - важливий кофактор для функціонування eNOS - до тригідробіоптеринового радикалу (BH₃⁻) [10], які можуть додатково диспропорційно розпадатися з утворенням дигідробіоптерину (BH₂). Як наслідок - eNOS перетворюється в дисфункціональний фермент, який генерує O₂⁻ [130], сприяє надвиробництву АФК у внутрішньопечінковій судинній системі. Виявлено, що введення BH₄ цирозним щурам зумовлює посилення активності печінкової eNOS і збільшення вмісту цГМФ, посилюючи ендотеліальну дисфункцію і ПГ, що може дати нові можливості таргетного лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП [82, 83].

У відповідь на зменшення вмісту NO у мікроциркуляторному руслі печінки з наростанням тяжкості її ураження і виникнення ПГ компенсаторно посилюється системна продукція NO [40, 46, 87], а отже і цГМФ, що стає основною причиною периферійної вазодилатації [128]. У свою чергу і надпродукція реніну у хворих на ЦП потенціює помірне виділення альдостерону, що, внаслідок затримки електролітів та рідини, зумовлює розширення судин зі збільшенням вмісту цГМФ [73, 124].

Унаслідок повнокров'я у мезентеріальному басейні виникає погіршення кровообігу в слизовій оболонці кишки, порушення цілісності кишкового бар'єру та проникнення у кровоплин мікробних ендотоксинів. У відповідь на це активуються клітини К. В. фон Купфера, поглинаючи ендотоксин ліпополісахаридів, який всмоктується через стінку кишки, взаємодіючи з білками сироватки, і, у відповідь на комплекс "ендотоксин-протеїн", у моноцитах утворюються такі речовини як фактор некрозу пухлин α , інтерлейкіни, колагеназа, лізосомальні гідролази, метаболіти арахідонової кислоти, в тому числі простаглан-

дини [105]. У свою чергу за участю ендотоксину і прозапальних цитокінів знову ж відбувається стимуляція синтезу NO [102]. Виявлено, що у хворих на алкогольний ЦП є пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового каналу [33], що може потенційно полегшувати транслокацію бактерій у кров як і портосистемне шунтування. У хворих з ПГ спостерігаються структурні порушення у кишці - ущільнення судинної стінки і набряк, що призводить до підвищення проникності кишки до бактеріальних токсинів [12]. Окрім цього, у хворих на ЦП спостерігається надмірний ріст кишкових бактерій і бактеріальна транслокація [41]. Збільшення вмісту ендотоксину у крові таких пацієнтів, призводить до активації гуанозин-трифосфат-циклогідролази-I, а отже посилення активності eNOS та eNOS-залежної надпродукції NO в артеріях брижі, який у подальшому реагує з O₂⁻, з утворенням пероксинітридних радикалів, зумовлюючи масове ураження печінкової тканини, а також зниження АТ в судинному руслі [57, 80].

Вплив утвореного цГМФ частково урівноважується мозковим натрійуретичним пептидом В-типу (МНУП), хоча і він володіє незначними вазодилатативними властивостями [55]. МНУП є гормоном, який секретується кардіоміоцитами шлуночків серця у відповідь на розтягування, зумовлене збільшенням об'єму крові у шлуночках. Серед його впливів є ослаблення секреції альдостерону в корі наднирків, збільшення вмісту внутрішньоклітинного цГМФ, який індукує фосфорилування гормоночутливої ліпази і периліпіну А через активацію цГМФ-асоційованої протеїнкінази-I, реабсорбції натрію в дистальних звивистих каналцях і кортикальних збірних трубочках нефрона за допомогою цГМФ-залежного фосфорилування епітеліальних натрієвих каналів [65], підвищення тиску у капілярах шлуночків, а отже і прискорення клубочкової фільтрації, інгібування утворення реніну.

Доведено, що оксидативний стрес [125], який посилюється у хворих на ЦП, як і

вміст МНУП є достовірними маркерами лівошлуночкової дисфункції. Фактично, МНУП - незалежний показник підвищеного лівошлуночкового тиску, допомагає оцінити лівошлуночкову систолічну дисфункцію, корелюючи з класифікацією New York Heart Association (NYHA), утворюючись у відповідь на збільшення шлуночкового об'єму і перевантаження тиском. Відомо, що у хворих на ЦП внаслідок збільшеного серцевого викиду спостерігається збільшення його вмісту. F. Wong et al. [135] вважають, що МНУП може бути маркером цирозної кардіоміопатії. Науковці визначили вміст МНУП і кардіальні структурні параметри в групі хворих на ЦП, у яких був або ж не було асцити, і виявили, що збільшення вмісту циркулюючого МНУП було асоційоване з показниками септальної товщини і діаметру лівого шлуночка наприкінці діастолі. Важливою знахідкою було і те, що секреція МНУП тісно корелює з показовими параметрами ураження печінки (печінковим градієнтом венозного тиску, вмістом сироваткового альбуміну та параметрами класифікації К. І. Чайлд-Р. Н. П'ю,) і кардіальною функцією (об'ємом плазми, частотою серцевих скорочень (ЧСС), QT-інтервалом) [135].

РААС відіграє одну з ключових ролей у регулюванні судинної функції. У нормі в юкстагломерулярному апараті нирок синтезується проренін, який розщеплюється до реніну, він, у свою чергу розщеплює ангіотензиноген (α 2-глобулін, який утворюється, здебільшого, у печінці та нирках [108, 109]) до неактивного пептиду - ангіотензину I, який під впливом ендотеліального ангіотензинперетворювального ферменту перетворюється на ангіотензин II. Останній зумовлює вазоконстрикцію і утворення альдостерону в корі наднирків, що зумовлює затримку натрію і підвищення АТ.

Проте, окрім циркулювальної РААС, є кілька тканинних (локальних) РААС, які функціонують незалежно одна від одної. Зокрема, утворений у тканинах ангіотензин II є не менш, а інколи і більш важливим для функціонування організму, ніж ангіотензин II,

утворений внаслідок стимуляції реніном, зокрема він чинить ушкоджувальний вплив на структуру тканин, виникнення ендотеліальної дисфункції.

У хворих на ЦП спостерігається гіперактивність РААС з утворенням надмірної кількості реніну [120, 143], що зумовлено виникненням гіпоперфузії нирок внаслідок неадекватної периферійної вазодилатації, а отже і гіпотонії, гіпоперфузії нирок, посиленої активності симпатичної нервової системи, що сприяє виникненню ендотеліальної дисфункції, ремоделювання і запального процесу у судинах [101, 140]. У свою чергу, у результаті активації симпатичної нервової системи, як однієї з ланок ВНС, відбувається посилення утворення адреналіну, норадреналіну, ацетилхоліну, проте внаслідок ендотеліальної дисфункції рецептори ендотеліоцитів стають нечутливими до них і регуляція процесів переходить на нейрогуморальний рівень.

Збільшення вмісту утвореного під впливом надміру реніну ангіотензину II зумовлює дисфункцію ендотелію, вазоконстрикцію, затримку води натрієм, підвищення АТ, утворення АФК, медіаторів запалення і профіброзних цитокінів у хворих на ЦП [43, 74, 100].

Небажаний вплив індукованої ангіотензином II ендотеліальної дисфункції опосередковуються взаємодією з рецепторами ангіотензину I плазматичної мембрани (рецептори ангіотензину II типу 1), що зумовлює зменшення вмісту NO внаслідок дисфункції ферменту eNOS. Також виявлено, що ангіотензин II активує нікотинаміддифосфатоксидазу, що призводить до збільшення вмісту АФК і посилення ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП [43].

Синтезований під впливом ангіотензину II надмір альдостерону у хворих на ЦП, також стимулює продукування АФК [25] та має плейотропну дію, яка може бути опосередкована частково автокринними, а також паракринними ефектами від його локального синтезу. Підтвердженням цього є наявність альдостерон-синтазної месенджерної рибо-

нуклеїнової кислоти у ендотеліальних і судинних гладком'язових клітинах серця і кровоносних судин [108, 109]. Плейотропний вплив альдостерону забезпечує активацію запального каскаду і ослаблення синтезу NO в серці [15, 107, 133]; натрій-залежну гіпертрофію і гіперплазію дистальних і збиральних каналців клітин [92, 115]; посилення продукції прозапальних цитокінів і ослаблення експресії інсулін-сенситивізаційних факторів адипоцитами і преадипоцитами [94], що потенційно сприяє інсулінорезистентності [52, 53, 69, 96, 137].

Якщо хворому на етапі функціональної ПГ не проводиться адекватне лікування [18, 27], як наслідок впливу АФК на ендотеліоцити, ЗКП, клітини К. Ф. Купфера, цитокіни, відбувається активація ЗКП та виділення ними і клітинами К. Ф. Купфера проколагену [7, 19, 32, 89]. У здоровій печінці ЗКП є основним місцем зберігання кератиноїдів (жирові краплі в цитоплазмі). Окрім того вони синтезують компоненти внутрішньоклітинного матрикса, металопротейнази, цитокіни і фактори росту. Під час пошкодження гепатоцитів ЗКП втрачають жирові краплі, проліферують, перетворюючись на клітини, фенотип яких схожий на фенотип міофібробластів, які, у свою чергу, утворюють колагени I, III і IV типів, ламінін [89].

Внаслідок цього відбувається зміна фенестрації синусоїдів, колагенізація простору Дж. Діссе, утворення базальної мембрани під ендотелієм, тобто створюються передумови для органічної ПГ (з подальшим виникненням стиснення і деструкції синусоїдів, підвищенням у них тиску та подальшим посиленням утворення лімфи в просторі Дж. Діссе, що зумовлює виникнення асцити та порушення венозного відтоку з печінки, появу порто-печінкових шунтів) [6, 35, 143], що є одним з основних проявів та ознак декомпенсації стану, виникнення позапечінкових ускладнень і погіршення прогнозу у хворих, оскільки органічна ПГ - це, фактично, ЦП.

Під впливом низки етіологічних чинників виникнення ЦП відбувається порушен-

ня редокс-гомеостазу з посиленням оксидативного стресу та ослабленням антиоксидантного захисту. Це, у свою чергу, спричиняє ендотеліальну дисфункцію внаслідок впливу АФК на обмін L-аргініну, NO, аденозину та ендотелінів, синтез, активацію та дезактивацію цитокінів, молекул адгезії, факторів протиантикоагуляції, імунокомплексів, що призводить до дисбалансу ВНС та наростання тяжкості хвороби.

Опис клінічного випадку. Хворий П., 61 рік, звернувся за допомогою у Львівський обласний гепатологічний центр, створений на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділу Кошівського некомерційного підприємства Львівської обласної ради "Львівська обласна клінічна лікарня", зі скаргами на пожовтіння шкіри і склер, збільшення у розмірах живота, відчуття тяжкості у правому підребер'ї, дискомфорт у лівому підребер'ї, помірні набряки гомілок і стіп, задишку під час найменшого фізичного навантаження, виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність.

Із анамнезу хвороби відомо, що вважає себе хворим з кінця 2014 р., коли вперше, після довготривалого періодичного зловживання алкоголем упродовж 5 років, з'явилися пожовтіння шкіри і склер, почали турбувати тяжкість у правому підребер'ї, виражена загальна слабкість, швидка втомлюваність. Під час дообстеження у стаціонарі виявлено ознаки інфікування вірусом гепатиту С (антитіла до HCV, HCV-RNA+, генотип 1b) та встановлено діагноз "ЦП: змішаного (токсично-аліментарного та С-вірусного генезу)". Від біопсії хворий відмовився. Незважаючи на призначене у стаціонарі та продовжене на амбулаторному етапі лікування його стан поступово погіршувався: доєдналась задишка, спочатку під час звичайного, а згодом і незначного фізичного навантаження, з'явилися набряки на нижніх кінцівках, у черевній порожнині почала накопичуватися рідина (за результатами періодичних ультразвукових обстежень). Неодноразово консультувався у

кардіолога, пульмонолога, інфекціоніста. Виникнення усіх симптомів пояснювали наявністю основної хвороби, тобто ЦП.

Із анамнезу життя відомо: туберкульоз, венеричні хвороби, паразитози у себе та рідних заперечує. Шкідливі звички - куріння в анамнезі (30 років тому), зловживання алкоголем у минулому упродовж 5 років (близько 1 року не вживає). Спадковість не обтяжена.

На час огляду загальний стан хворого середньої тяжкості, свідомість ясна, маса тіла - 90,0 кг, зріст - 168,0 см, ІМТ - 31,9 кг/м², нормального відживлення; пульс - 80 уд./хв, АТ - 140/100 мм рт. ст. Шкіра іктерична, зниженої вологості й еластичності, з множинними "судинними зірочками" на верхній частині тулуба та обличчі, помірні набряки гомілок і стіп; склери та слизові оболонки, доступні огляду, жовтяничні, чисті, вологі. Пальпаторно - грудна клітка еластична, перкуторно - над легенями ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі, тони серця ритмічні, чисті, звучні, шуми не вислуховуються. Язик рожевий, вкритий білим на шаруванням, вологий; живіт збільшений у розмірах за рахунок наявності вільної рідини у черевній порожнині, симетричний, пальпаторно - м'який, не болючий, нижній край печінки щільний, пальпується на 3,0 см нижче від краю реберної дуги. Розміри печінки за М. Г. Курловим - 14,0×13,0×12,0 см. Пальпується також збільшена та ущільнена селезінка, поперечний розмір якої - 6,5 см, поздовжній - 15,5 см. Змін інших органів та систем не виявлено. Випорожнення регулярні, добовий діурез - 1,7 л.

Проведено низку клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень.

Загальний аналіз крові: гемоглобін - 129,0 г/л; еритроцити - $4,0 \times 10^{12}$ /л; колірний показник - 0,9; ретик. - 6,0 ‰; тромб. - 80,0 ‰; лейкоц. - $3,0 \times 10^9$ /л; б - 0; е - 1; п - 3; с - 59; лім. - 26; м - 11; ШОЕ - 5 мм/год. Загальний аналіз сечі та дослідження калу - без клінічно значимих відхилень. Біохімічний аналіз кро-

ві: привертають увагу підвищення показника тимолової проби до 8,1; збільшення вмісту загального білірубину до 57,5 мкмоль/л, АсАТ - до 42,0 од./л; вміст загального білка був у межах норми (68,6 г/л), проте виявлена диспротеїнемія: альбуміни - 49,0%, глобуліни: α_1 - 3,0%, α_2 - 6,5%, β - 7,5%, γ - 34,0%; дисліпидемія: загальний холестерол - 3,5 ммоль/л, β -ліпопротеїди - 30, тригліцериди - 1,01 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 1,07 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності - 2,0 ммоль/л. Інших відхилень від норми не виявлено. Коагулограма: протромбіновий час - 17,4 с, протромбіновий індекс - 75,0%, заг. фібриноген - 4,1 г/л, фібриноген "Б" (-), етаноловий тест (-), INR - 1,33. Результати вірусологічного дослідження: вірус гепатиту В (HBsAg, виявлено, antiHBsCor Ig G - не виявлено), вірус гепатиту С (сумарні антитіла до HCV - anti HCV - виявлено, показник "cut off" - 0,222, показник оптичної щільності - > 3,0; кількісне визначення - $2,0 \cdot 10^6$ МО/мл ($8,1 \cdot 10^6$ копій РНК/мл плазми крові)). За результатами визначення маркерів оксидативного стресу виявлено збільшення вмісту МДА - до 46,9 мкмоль/л, зменшення вмісту КАТ - до 0,0119 Од/мл. Дослідження показників, які характеризують ендотеліальну дисфункцію, виявлено збільшення вмісту реніну - до 221,6 мкМЕ/мл, ET-1 - 0,22 нг/мл, цГМФ - до 34,347 нмоль/мл, альдостерону - до 691,6 пг/мл, МНУП - до 825,2 нг/кмоль, фактора некрозу пухлин α - до 10,12 пг/мл. Електрокардіографія: синусовий ритм із ЧСС - 54 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, інтервал Q-T (Н. Bazett's formula) - 412,0 мсек (у нормі). Ехокардіографія: ліве передсердя - 4,0 см, правий шлуночок - 3,0 см (норма - до 2,6 см), міжшлуночкова перегородка - 1,1 см (норма - до 1,0 см), висхідна аорта - 3,9 см, ущільнена, товщина стінки лівого шлуночка під час діастолі - 1,1 см, фракція викиду - 66,0%; виявлено розлади діастолічної дисфункції 1 типу. Добовий моніторинг АТ: показники АТ ледь знижені, впродовж доби середні показники систолічного АТ і діастолічного АТ становили 103,0 і 65,0 мм рт. ст. відповідно, максимальні

систоличний АТ і діастолічний АТ за добу - 135,0 і 87,0 мм рт. ст. відповідно, мінімальні - 78,0 і 37,0 мм рт. ст. відповідно; середня за добу ЧСС не перевищувала нормальні значення й становила 62,0 уд./хв, максимальна й мінімальна - 76,0 і 55,0 уд./хв відповідно. За результатами холтер-моніторингу ЕКГ виявлено 116 вентрикулярних екстрасистол, 2 куплети, не виявлено бігеміній та пробіжок, спостерігалися 3767 ізольовані суправентрикулярні екстрасистоли, 133 куплетів, 3 бігемінії, 11 трігемінії, 10 пробіжок, 2 паузи тривалістю більше 2 с, найтриваліша з яких - 2,5 с, макс. тривалість інтервалу QT - 437 мсек, коригованого - 468 мсек. Ультразвукове дослідження внутрішніх органів: печінка збільшена в розмірах - + 2,0 см з-під краю реберної дуги, структура неоднорідна, ехогенність підвищена, контур нерівний; ворітна вена - 13,5 мм, стінка холедоха - в нормі. Жовчний міхур: застійний, стінка - 5,0-6,0 мм, без конкрементів. Підшлункова залоза - розміри в межах норми, структура неоднорідна, ехогенність підвищена, контур нерівний. Селезінка розміром 155,0×65,0 мм, селезінкова вена - 10,0 мм. Нирки: розміри в межах норми, чашечко-мискова система не розширена, не блокована, паренхіма в нормі. У черевній порожнині - приблизно 4,5 л вільної рідини. Під час езофагогастродуоденофіброскопії виявлено цирозну (еритематозну) гастропатію. Рентгенологічним дослідженням легень виявлено правобічний гідроторакс. Магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням: виявлено ознаки ЦП, ПГ із розвиненими порто-кавальними анастомозами, незначною кількістю вільної рідини у черевній порожнині, спленомегалією; дрібну просту кісту правої нирки. За результатами ультразвукової остеоденситометрії виявлено показники вікової норми, на межі з остеопенією.

Показники спірометрії (форсована життєва ємність легень - 3,33 л, об'єм форсованого видиху за 1 с - 2,78 л, об'єм форсованого видиху за 1 с/форсованої життєвої ємності легень - 83,5%, життєва ємність легень 3,85 л) вказують на відсутність обструктив-

них та рестриктивних порушень. Показник насичення гемоглобіну киснем за результатами пульсоксиметрії в положенні сидячи становив 93,0%. Під час запису варіабельності серцевого ритму без навантаження: total power (TP) - 2730,0 мс²/Гц, very low frequency (VLF) - 244,0 мс²/Гц, low frequency (LF) - 420,0 мс²/Гц, high frequency (HF) - 2065,0 мс²/Гц, VLF% - 8,95%, LF% - 15,4%, HF% - 75,6%. Під час запису з навантаженням: TP - 4279,0 мс²/Гц, VLF - 458,0 мс²/Гц, LF - 775,0 мс²/Гц, HF - 3046,0 мс²/Гц, VLF% - 10,7%, LF% - 18,1%, HF% - 71,2%. Ці зміни свідчать про зниження реактивності парасимпатичного та активації симпатичного відділів ВНС під час проведення ортостатичної проби, а також зниження адаптаційних можливостей організму, що є несприятливою прогностичною ознакою. Тест Р. М. Рейтана пацієнт виконував 82 с, що є ознакою енцефалопатії II ступеня, яку діагностовано також невропатологом. Офтальмологом виявлено пресбіопію; ангіопатію сітківки обох очей, гіперметропію слабого ступеня правого ока. У відповідності до консультації нарколога виявлено хронічний алкоголізм. Судинним хірургом виявлено варикозну хворобу вен обох нижніх кінцівок, хронічну венозну недостатність (ХВН) II ступеня. На основі інформації з анамнезу хвороби та життя, огляду хворого, результатів клінічних і лабораторно-інструментальних ознак встановлено клінічний діагноз: "Цироз печінки: змішаної (вірусної antiHCV+, HCV-RNA+ (фаза реплікації), вірусне навантаження - 2,0·10⁶ МО/мл (8,1·10⁶ копій РНК/мл плазми крові) та токсично-аліментарної) етіології, III стадія: 2-й ступінь ушкодження печінки (печінково-клітинна недостатність: 2-го ступеня, ПГ: II ступеня), з ураженням травної системи (цирозна гастропатія: II ступеня), системи кровообігу (набряково-асцитний синдром; артеріальна гіпотензія; СН: I-IIA стадія, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ - 66,0%), II ФК за NYHA), центральній нервовій системі (печінкова енцефалопатія: II ступеня), системи гемостазу (коагулопатія), швидкий, хвилеподібний перебіг

із негативною динамікою, ФКЦХ ІІІ; НТ: І-ІІ ст. Хронічний алкоголізм. Варикозна хвороба вен обох нижніх кінцівок; ХВН ІІ ступеня. Пресбіопія, ангіопатія сітківки обох очей, гіперметропія: правого ока слабкого ступеня. ФКТХ ІІІ".

Абревіатури, які використовувалися в діагнозі: НТ - недостатність травлення, СН - серцева недостатність, ФК за НУНА - функціональний клас за Нью-Йоркською класифікацією, ФКЦХ - функціональний клас цирозного хворого, ФКТХ - функціональний клас терапевтичного хворого.

Отримане лікування:

І. Базове лікування: режим - палатний; дієта - 5-6-разове харчування в межах столу № 5 за М. Певзнером з додаванням молочнокислих продуктів; Sol. Essentiale Н 5,0% 5,0 ml - в/в 1 р./дн.; tab. Heptrali 0,4 - по 1 табл./дн., tab. Bisoprololi 0,005 - по 1/2 табл./дн. вранці після їди, tab. Verospironi 0,1 по 1 таб. 2 р/д; tab. Trifasi 0,01 - по 1 табл./дн., під час їди, "Asparcam" - по 1 табл. 3 р./дн., caps. Ursofaldi 0,25 - по 2 капс./дн., ввечері перед сном.

ІІ. Лікування коморбідних уражень інших органів та систем: tab. Omeprazoli 0,02 - по 1 табл. 1 р./дн., Enterosgell - по 1 ст. л. 3 р/дн.; Normasae - по 15,0 мл 1 р./дн., "Aevit" - по 1 капс. зранку після їди, "Lactiale" - по 2 капс./дн. після їди.

Результати лікування: хворий виписаний зі стаціонару 13.05.2016 з покращенням стану під спостереження гастроентеролога за місцем проживання. Рекомендовано: дієта, збагачена овочами і фруктами, з обмеженням солі та виключенням смажених страв, продуктів багатих на холестерол; продовжувати курс лікування: caps. Essentiale fortae Н 0,3 - по 1 капс. 3 р./дн. тривало, tab. Heptrali 0,4 - по 1 табл./дн. N 30, tab. Bisoprololi 0,005 - по 1/2 табл./дн. вранці після їди тривало, tab. Verospironi 0,1 - по 1 таб./дн. тривало; caps. Ursofaldi 0,25 - по 2 капс./дн. ввечері перед сном тривало, Enterosgell - по 1 ст. л. 3 р./дн. N 60; Normasae - по 15,0 мл 1 р./дн. N 30, "Aevit" - по 1 капс./дн. зранку після їди N 30, "Lactiale" - по 2 капс./дн. після їди N 30. Конт-

рольний огляд - через 4 тижні.

У хворого на ЦП є ознаки окисного стресу та ослаблення антиоксидантного захисту, що свідчить про їх роль у патогенезі ЦП і зобов'язує нас в лікувальному комплексі використовувати лікарські засоби, які володіють антиоксидантними властивостями.

Висновки

Проведений огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку дозволяють стверджувати, що під впливом алкоголю, вірусів гепатитів В, С, медикаментів тощо виникає дисбаланс у системі прооксиданти-антиоксиданти, що стає причиною множинних молекулярних і біохімічних змін у печінці та вегетативній нервовій системі внаслідок порушення обміну L-аргініну, оксиду азоту, ендотелінів, синтезу, активації, дезактивації цитокінів, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, молекул адгезії, факторів про-, антикоагуляції, імунокомплексів, та призводить до наростання тяжкості хвороби. Виявлена роль оксидативного стресу, у свою чергу, зобов'язує нас для лікування хворих на цироз печінки використовувати лікарські засоби, яким притаманні антиоксидантні властивості.

Література

1. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO. Pokaznyky endotelinu-1 plazmy krovi u patsientiv z dyfuznymy urazhenniamy pechinky. Praktychna medytsyna. 2011. 17, 4. S.99-103 Ukrainian. (Абрагамович ОО, Абрагамович МО. Показники ендотеліну-1 плазми крові у пацієнтів з дифузними ураженнями печінки. Практична медицина. 2011. Т. 17, № 4. С.99-103).
2. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co- and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. Georgian Medical News. 2016. 11 (260). P. 34-41.
3. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko SYa, Dovhan YP, Ferko MR, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. Gastroenterologia Polska. - 2013. - Vol. 20, N 4. - P. 139-142.
4. Alexander V, Ivanov O, Khomich A, Birke B. Oxidative Stress in Hepatitis C Infection. The Liver. Oxid Stress

- Diet Antioxidants 2018, 1-13.
5. Andreychyn MA, Ryabokon YY. Rol endotelialnoi dysfunktsii v perebihu hepatytu C ta yiyi korektsiia preparatom L-arhininu. Ukrainian Chemotherapy Journal 2012, 3 (26), 8-14. Ukrainian (Андрейчин МА, Рябоконт ЮЮ. Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу гепатиту С та її корекція препаратом L-аргініну. Український хімотерапевтичний журнал 2012; 3(26): 8-14)
 6. Assimakopoulos SF, Gogos C, Labropoulou-Karatza C. Could antioxidants be the "magic pill" for cirrhosis-related complications? A pathophysiological appraisal. Med Hypotheses 2011, 77, 419-423.
 7. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. J. Hepatol. 2009, 51, 212-223.
 8. Balasubramaniyan V, Wright G, Sharma V, Davies NA, Sharifi Y, Habtesion A, Mookerjee RP, Jalan R. Ammonia reduction with ornithine phenylacetate restores brain eNOS activity via the DDAH-ADMA pathway in bile duct-ligated cirrhotic rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012, 302, G145-G152.
 9. Bauer M, Bauer I, Sonin NV. Functional significance of endothelin B receptors in mediating sinusoidal and extrasinusoidal effects of endothelins in the intact rat liver. Hepatology 2000, 31(4), 937-947.
 10. Bec N, Gorren AFC B, Schmidt PP, Andersson KK, Lange R. The role of tetrahydrobiopterin in the activation of oxygen by nitric-oxide synthase. J Inorg Biochem 2000, 81, 207-211.
 11. Bhogal RH, Weston CJ, Curbishley SM, Adams DH, Afford SC. Autophagy: a cyto-protective mechanism which prevents primary human hepatocyte apoptosis during oxidative stress. Autophagy 2012, 8, 545-558.
 12. Bode C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. J Hepatol 1987, 4, 8-14.
 13. Boger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. J Nutr 2007, 137, 6, 1650-1655.
 14. Boueiz A, Hassoun PM. Regulation of endothelial barrier function by reactive oxygen and nitrogen species. Microvasc Res 2009, 77, 26-34.
 15. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. Hepatology 2010, 51, 699.
 16. Bryan NS. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Frontiers in Bioscience 2009, 14, 1-18.
 17. Castells A, Salo J, Planas R, Quer JC, Gines A, Boix J, Gines P, Gassull MA, Teres J, Arroyo V. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. Hepatology 1994, 20, 584.
 18. Center SA. Metabolic, antioxidant, nutraceutical, probiotic, and herbal therapies relating to the management of hepatobiliary disorders. Vet Clin NAM Small Anim Pract 2004, 34, 67-172.
 19. Chatterjee R, Mitra A. An overview of effective therapies and recent advances in biomarkers for chronic liver diseases and associated liver cancer. Int Immunopharmacol 2015, 24, 335-345.
 20. Chen XM, Huang BQ, Splinter PL, Cao H, Zhu G, McNiven MA, LaRusso NF. Cryptosporidium parvum invasion of biliary epithelia requires host cell tyrosine phosphorylation of cortactin via c-Src. Gastroenterology 2003, 125, 216-228.
 21. Cheng C, van Haperen R, de Waard M, van Damme LC, Tempel D, Hanemaaijer L, van Cappellen GW, Bos J, Slager CJ, Duncker DJ, van der Steen AF, de Crom R, Krams R. Shear stress affects the intracellular distribution of eNOS: direct demonstration by a novel in vivo technique. Blood 2005, 106, 3691-3698.
 22. Chrobot AM, Szaflarska-Szczepanik A, Drewa G. Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C. Med Sci Monit 2000, 6, 713-78.
 23. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World J Gastroenterol 2014, 20, 8082-8091.
 24. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb. Vasc Biol 2000, 20, 2032-2037.
 25. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, Stas S, Sowers JR. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007, 293(4), H2009-2023.
 26. Cosen-Binker LI, Kapus A. Cortactin: the gray eminence of the cytoskeleton. Physiology (Bethesda) 2006, 21, 352-361.
 27. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2014, 20, 2515-2532.
 28. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Gustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem 2006, 52, 601-623.
 29. Das KS, Balakrishnan V, Mukherjee S, Vasudevan DM. Evaluation of blood oxidative stress-related parameters in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Clin Lab Invest 2008, 68, 323-334.
 30. Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R. Drug-induced oxidative stress and toxicity. J Toxicol 2012, 2012, 645460.
 31. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. Hepatology 2015, 61, 1740-1746.
 32. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. J Surg Res 2011, 167, 96-112.
 33. Dinda PK, Leddin DJ, Beck IT. Histamine is involved in ethanol-induced jejunal microvascular injury in rabbits. Gastroenterology 1988, 95, 1227-1233.
 34. Dudek SM, Jacobson JR, Chiang ET, Birukov KG,

- Wang P, Zhan X, Garcia JG. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by sphingosine 1-phosphate: roles for cortactin and myosin light chain kinase. *J Biol Chem* 2004, 279, 24692-24700.
35. Duval F, Moreno-Cuevas JE, Gonzalez-Garza MT, Rodriguez-Montalvo C, Cruz-Vega DE. Protective mechanisms of medicinal plants targeting hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in liver fibrosis. *Chin Med* 2014, 9, 27.
 36. Federico A, Conti V, Russomanno G, Dallio M. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells. *In Vivo* 2017, 31(4), 609-618.
 37. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat* 2008, 15(7), 498-507.
 38. Galicia-Moreno M, Rosique-Oramas D, Medina-Avila Z, Alvarez-Torres T, Falcon D, Higuera-de la tijera F, Bejar YL, Cordero-Perez P, Munoz-Espinosa L, Perez-Hernandez JL, Kershenobich D, Gutierrez-Reyes G. Behavior of Oxidative Stress Markers in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients. *Oxid Med Cell Longev* 2016, 2016, 9370565.
 39. Garcia Ponce A, Citalan Madrid A, Vargas Robles H. Loss of cortactin causes endothelial barrier dysfunction via disturbed adrenomedullin secretion and actomyosin contractility. *Sci Rep* 2016, 6, 29003.
 40. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2002, 102, 213-222.
 41. Garcia-Tsao G. Bacterial translocation: Cause or consequence of decompensation in cirrhosis. *J Hepatol* 2001, 34, 150-155.
 42. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003, 362, 1819-1827.
 43. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, Walther T, Sauerbruch T, Burrell LM, Angus PW. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2013, 145, 874-884.
 44. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Vilarrupla A. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008, 47(4), 1248-1256.
 45. Gracia-Sancho J, Russo L, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, Garcia-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut*. 2011, 60(4), 517-524.
 46. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Vilardell F, Mourelle M, Moncada S. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993, 18, 1139-1143.
 47. Hutcheson IR, Griffith TM. Mechanotransduction through the endothelial cytoskeleton: mediation of flow- but not agonist-induced EDRF release. *Br J Pharmacol* 1996, 118, 720-726.
 48. Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007, 50, 621-628.
 49. Ishikawa T, Seki S. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2018, 18(1), 30.
 50. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007, 46(5), 927-934.
 51. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007, 41(10), S288-S294.
 52. Jiang ZY, Zhou QL, Chatterjee A, Feener EP, Myers MG, White MF, King GL. Endothelin-1 modulates insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 1999, 48, 1120-1130.
 53. Juan CC, Fang VS, Huang YJ, Kwok CF, Hsu YP, Ho LT. Endothelin-1 induces insulin resistance in conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 227, 694-699.
 54. Karabulut AB, Gui M, Karabulut E, Kiran TR, Ocak SG, Otlu O. Oxidant and antioxidant activity in rabbit livers treated with zoledronic acid. *Transplant Proc* 2010, 42, 3820-3822.
 55. Kansagra C, Kumar A, Abhisheka T, Joshi N, Sukanya B, Sandip S, Nikhil S, Kunal V. NT Pro-BNP Levels in Patients With Cirrhosis: Correlation With Cardiovascular Dysfunction and Severity of Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015, 13(1), 214.
 56. Katerynychuk IP. Sertsevo-sudynnyi kontynuum - vid dysfunktsii endoteliu do sudynnykh ta pozasudynnykh proiaviv aterosklerozy: zavdannia i mozhlyvosti simeinoho likaria shchodo profilaktyky, diahnostryky ta likuvannia. *Praktychna anhiolohiia*. 1 (30) 2010. Ukrainian (Катеринчук І. П. Серцево-судинний континуум - від дисфункції ендотелію до судинних та позасудинних проявів аterosклерозу: завдання і можливості сімейного лікаря щодо профілактики, діагностики та лікування. *Практична ангіологія*. 1 (30) ' 2010).
 57. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993, 213(2), 815-823.
 58. Kim CH, Zou YN, Kim DH, Kim ND, Yu BP, Chung HY. Proteomic analysis of nitrated and 4-hydroxy-2-nonenal modified serum proteins during aging. *J*

- Gerontol A BiolSci Med Sci 2006, 61, 332-338.
59. Kwok W, Clemens MG. Targeted mutation of Cav-1 alleviates the effect of endotoxin in the inhibition of ET-1-mediated eNOS activation in the liver. *Shock* 2010, 33(4), 392-398.
60. Kwok W, Lee SH, Culbertson C, Korneszczyk K, Clemens MG. Caveolin-1 mediates endotoxin inhibition of endothelin-1-induced endothelial nitric oxide synthase activity in liver sinusoidal endothelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009, 297(5), G930-G939.
61. Lee JH, Yang ES, Park JW. Inactivation of NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase by peroxynitrite. Implications for cytotoxicity and alcohol-induced liver injury. *J Biol Chem* 2003, 278, 51360-51371.
62. Lee JY, Koga H, Kawaguchi Y, Tang W, Wong E, Gao YS, Pandey UB, Kaushik S, Tresse E, Lu J, Taylor JP, Cuervo AM, Yao TP. HDAC6 controls autophagosome maturation essential for ubiquitin-selective quality-control autophagy. *EMBO J* 2010, 29, 969-980.
63. Lee KC, Ying-Ying Y, Ying-Wen W, Lee FY, Loong CC, Hou MG, Lin HC, Lee SD. Increased Plasma Malondialdehyde in Patients with Viral Cirrhosis and Its Relationships to Plasma Nitric Oxide, Endotoxin, and Portal Pressure. *Digestive Diseases and Sciences* 2009, 55, 2077-2085.
64. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008, 132, 27-42.
65. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol* 2018, 24(47), 5297-5311.
66. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci* 2015, 16(11), 26087-26124.
67. Li Y, Liu J, Zhan X. AMPK and SIRT1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function, Tyrosine Phosphorylation of Cortactin Is Required for H₂O₂-mediated Injury of Human Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016, 36(12), 2358-2368.
68. Li Y, Liu J, Zhan X. Tyrosine phosphorylation of cortactin is required for H₂O₂-mediated injury of human endothelial cells. *J Biol Chem* 2000, 275(47), 37187-37193.
69. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, Parrinello G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Camm C, Crax A, Paterna S, Pinto A. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 30, 227.
70. Liu S, Premont RT, Kontos CD, Huang J, Rockey DC. Endothelin-1 activates endothelial cell nitric-oxide synthase via heterotrimeric G-protein betagamma subunit signaling to protein kinase B/Akt. *J Biol Chem* 2003, 278(50), 49929-49935.
71. Liu W, Phang JM. Proline dehydrogenase (oxidase), a mitochondrial tumor suppressor, and autophagy under the hypoxia microenvironment. *Autophagy* 2012, 8, 1407-1409.
72. Lluch P, Mauricio MD, Vila JM, Segarra G, Medina P, Del Olmo JA, Rodrigo JM, Serra MA. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006, 231, 70-75.
73. Lluch P, Segarra G, Medina P. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015, 21(32), 9466-9475.
74. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. *Nephron Clin Pract* 2009, 113, c286-c293.
75. Lodder J, Denaes T, Chobert MN, Wan J, El-Benna J, Pawlotsky JM, Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. *Autophagy* 2015, 11, 1280-1292.
76. Luo X, Wang D, Luo X, Zhu X, Wang G, Ning Z, Li Y, Ma X, Yang R, Jin S, Huang Y, Meng Y, Li X. Caveolin 1-related autophagy initiated by aldosterone-induced oxidation promotes liver sinusoidal endothelial cells defenestration. *Redox Biol* 2017, 13, 508-521.
77. Luo X, Wang D, Zhu X, Wang G, You Y, Ning Z, Li Y, Jin S, Huang Y, Hu Y, Chen T, Meng Y, Li X. Autophagic degradation of caveolin-1 promotes liver sinusoidal endothelial cells defenestration. *Cell Death Dis* 2018, 9, 576.
78. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Microcirculation* 2018, 25(7), e12486.
79. MacGrath SM, Koleske AJ. Cortactin in cell migration and cancer at a glance. *J Cell Sci* 2012, 125(Pt 7), 1621-1626.
80. MacMicking JD, Nathan C, Hom G, Chartrain N, Fletcher DS, Trumbauer M, Stevens K, Xie QW, Sokol K, Hutchinson N. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell* 1995, 81, 641-650.
81. Mallikarjuna K, Shanmugam KR, Nishanth K, Wu MC, Hou CW, Kuo CH, Reddy KS. Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. *Alcohol* 2010, 44, 523-529.
82. Matei V, Rodriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Colomer D, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl₄ cirrhosis. *Hepatology* 2006, 44, 44-52.
83. Matei V, Rodriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, Garcia-Caldero H, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC.

- Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases in vivo hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2008, 49, 192-197.
84. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends Plant Sci* 2002, 7, 405-410.
 85. Moller S. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997, 17(6), 505-519.
 86. Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease. *Gut* 2004, 531-559.
 87. Morales-Ruiz M, Jimenez W, Perez-Sala D, Ros J, Leivas A, Lamas S, Rivera F, Arroyo V. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1996, 24, 1481-1486.
 88. Moreau R, Nguyen BT, Doneanu CE, Hagen TM. Reversal by aminoguanidine of the age-related increase in glycoxidation and lipoxidation in the cardiovascular system of Fischer 344 rats. *Biochem Pharmacol* 2005, 69, 29-40.
 89. Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact* 2011, 193, 225-231.
 90. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis. *Clin Nutr* 2003, 22, 99-104.
 91. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med* 2009, 47, 469-484.
 92. N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V, Ajavon Y, Castera L, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Sellier N, Trinchet JC, Beaugrand M. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17, 179.
 93. Osman HG, Gabr OM, Lotfy S, Gabr S. Serum levels of bcl-2 and cellular oxidative stress in patients with viral hepatitis. *Indian J Med Microbiol* 2007, 25, 323-329.
 94. Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Concejero AM, Chen CL, Cheng YF. Emergency splenic arterial embolization for massive variceal bleeding in liver recipient with left-sided portal hypertension. *Liver Transpl* 2005, 11, 1136.
 95. Palm F, Onozato ML, Luo Z, Wilcox CS. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): Expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 293, H3227-H3245.
 96. Palsson B, Hallen M, Forsberg AM, Alwmark A. Partial splenic embolization: long-term outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2003, 387, 421.
 97. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 1987, 82, 945.
 98. Parnes EY. Tsygroz pecheny. *Ros med zhurnal* 1999; 1: 45-51. Russian (Парнес Е. Я. Цирроз печени. *Рос. мед. журнал* 1999; 1: 45-51).
 99. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016, 77, 361-431.
 100. Pugsley MK. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. *Proc West Pharmacol Soc* 2005, 48, 35-38.
 101. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996, 97, 1916-1923.
 102. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chindusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003, 139, 186-193.
 103. Reeves WB, Andreoli TE. Chapter 31 - Sodium Chloride Transport in the Loop of Henle, Distal Convuluted Tubule, and Collecting Duct. In Seldin and Giebisch's the kidney: physiology and pathophysiology. Eds.: Giebisch GH, Alpern RA, Herbert SC, Seldin DW, Elsevier/Academic Press, Amsterdam: 2008, 849-887.
 104. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolucci N, Feelisch M, Fukuto J, Wink DA. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol Chem* 2004, 385, 1-10.
 105. Riordan SM, Skinner N, Nagree A, McCallum H, McIver CJ, Kurtovic J, Hamilton JA, Bengmark S, Williams R, Visvanathan K. Peripheral blood mononuclear cell expression of toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003, 37, 1154-1164.
 106. Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology* 2000, 118, 1261-1265.
 107. Rosemurgy AS, Goode SE, Zwiebel BR, Black TJ, Brady PG. A prospective trial of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg* 1996, 224, 378.
 108. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management. Eds.: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, WB Saunders, Philadelphia 2002, 1517.
 109. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997, 17, 163.
 110. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic

- steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011, 26, 30-46.
111. Schulze F. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. *Nutr Res* 2009, 29(5), 291-297.
 112. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008, 371 (9615), 838-851.
 113. Searles CD, Ide L, Davis ME, Cai H, Weber M. Actin cytoskeleton organization and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase during cell growth. *Circ Res* 2004, 95, 488-495.
 114. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci* 2004, 117(12), 2427-2429.
 115. Shah R, Mahour GH, Ford EG, Stanley P. Partial splenic embolization. An effective alternative to splenectomy for hypersplenism. *Am Surg* 1990, 56, 774.
 116. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest* 1997, 100(11), 2923-2930.
 117. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroent* 1999, 117(5), 1222-1228.
 118. Shentu TP, He M, Sun X, Zhang J, Zhang F, Gongol B, Marin TL, Zhang J, Wen L, Wang Y, Geary GG, Zhu Y, Johnson DA, Shyy JY. AMP-Activated Protein Kinase and Sirtuin 1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016, 36(12), 2358-2368.
 119. Sherlock S: Disorders of the liver and the biliary system. Blackwell, Oxford 1989, 8th ed., 82-86.
 120. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J Intern Med* 2018, 33(3), 453-461.
 121. Shrestha B, Prasai PK, Kaskas AM, Khanna A, Letchuman V, Letchuman S, Alexander JS, Orr AW, Woolard MD, Pattillo CB. Differential arterial and venous endothelial redox responses to oxidative stress. *Microcirculation* 2018, 25(7), e12486.
 122. Simoes E Silva AC, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL. Renin angiotensin system in liver diseases: Friend or foe? *World J Gastroenterol* 2017, 23(19), 3396-3406.
 123. Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int* 2011, 31, 1432-1448.
 124. Siqueira C, de Moura MC, Pedro AJ, Rocha P. Elevated nitric oxide and 3',5' cyclic guanosine monophosphate levels in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008, 14, 236-242.
 125. Szczurek W, Szygula-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers - the future of heart failure diagnostics? *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2015, 12(2), 145-149.
 126. Tain YL, Kao YH, Hsieh CS, Chen CC, Sheen JM, Lin IC., Huang LT. Melatonin blocks oxidative stress-induced increased asymmetric dimethylarginine. *Free Radic Biol Med* 2010, 49, 1088-1098.
 127. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol* 2010, 53(5), 976-980.
 128. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014, 383(9930), 1749-1761.
 129. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol* 2015, 7(3), 443-459.
 130. Vasquez-Vivar J, Whittsett J, Martasek P, Hogg N, Kalyanaraman B. Reaction of tetrahydrobiopterin with superoxide: EPR-kinetic analysis and characterization of the pteridine radical. *Free Radic Biol Med* 2001, 31, 975-985.
 131. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci* 2004, 106, 261-268.
 132. Waled A. Shihata, Mohammad R. A. Putra I and Jaye P. F. Chin-Dusting. Is There a Potential Therapeutic Role for Caveolin-1 in Fibrosis? *Front. Pharmacol* 2017, 567, 1-8.
 133. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Ginas P; Satavaptan Investigators Group. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012, 61, 108.
 134. Wong F. The renal sympathetic and renin-angiotensin response to lower body negative pressure in well-compensated cirrhosis. *Gastroenterol* 1998, 155(2), 397-405.
 135. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)* 2001, 101(6), 621-628.
 136. Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2009, 29, 141-154.
 137. Xu RY, Liu B, Lin N. Therapeutic effects of endoscopic variceal ligation combined with partial splenic embolization for portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2004, 10, 1072.
 138. Xu XM, Zhou XY, Li XY, Guo J, Wang HZ, Li Y, Yang CC, Liu TH, Cai JP. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *Free Radic Res* 2018, 52(4), 426-433.
 139. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, 332, 411-415.

140. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001, 34, 745-750.
141. Zampino R, Marrone A, Rinaldi L, Guerrera B, Nevola R, Boemio A, Iuliano N, Giordano M, Passariello N, Sasso FC, Albano E, Adinolfi LE. Endotoxemia contributes to steatosis, insulin resistance and atherosclerosis in chronic hepatitis C: the role of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *Infection* 2018, 46(6), 793-799.
142. Zhou C, Lai Y, Huang P, Xie L, Lin H, Zhou Z, Mo C, Deng G, Yan W, Gao Z, Huang S, Chen Y, Sun X, Lv Z, Gao L. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. *Life Sci* 2019, 216, 305-312.
143. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014, 20, 7312-7324.