

Комариця Орест Йосифович,

кандидат медичних наук, доцент,

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

komar_or@ukr.net<https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

м. Львів, Україна

Сяська Любов Володимирівна,

кандидат медичних наук,

асистент кафедри внутрішньої медицини № 2,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

olenuch_lyubov@ukr.net<https://orcid.org/0000-0002-8622-1626>

м. Львів, Україна

Радченко Олена Мирославівна,

доктор медичних наук,

професор кафедри внутрішньої медицини № 2,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

olradchenko@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

м. Львів, Україна

Патогенез розвитку та впливу метаболічно-асоційованого стеатозу печінки: кореляційний аналіз

Метаболічно-асоційована (неалкогольна) жирова хвороба печінки стала найбільш розповсюдженим ураженням печінки у всьому світі, ефективно лікувати та попереджувати які можливо лише на стадії стеатозу (МАСП), для чого слід враховувати патогенетичні основи його виникнення та прогресування.

З метою описати патогенетичні зв'язки виникнення та прогресування МАСП на основі аналізу кореляційних зв'язків обстежених 36 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), компенсованим гіпотиреозом та надмірною масою тіла/ожирінням, медіана віку 56,0 років, 92% жінки. Пацієнти поділені на основну групу (n=23) з сонографічно підтвердженим МАСП та контроль (n=13) без нього, які обстежені за стандартними протоколами з додатковим визначенням кортизолу крові, антропоморфометричних характеристик ожиріння (відношення обводів талії та стегон, загальний об'єм жирової тканини; маса вісцеральної жирової тканини; відносна частка жиру в організмі), адаптаційного потенціалу за Бавським Р.М.(1987). Цифрові дані опрацьовані статистично, дані подані як медіана, істотність визначена за Манном-Уїтні, кореляції оцінені за Кендаллом; до уваги приймалися лише істотні зв'язки.

Результати та обговорення. Пацієнти з МАСП істотно відрізнялись за усіма антропометричними характеристиками ожиріння, вищим ступенем АГ, збільшенням правої частки печінки понад норму (158,0[153,0;170,0] проти 145,0[137,0;150,0] мм) та розширенням ворітної вени (10,0[10,0;10,8] проти 7,5[5,9;10,0] мм, обидва p<0,05). Ехогенність печінки корелювала з параметрами ожиріння, ступенем АГ, кардіоваскулярним ризиком та діаметром кореня аорти. Крім того, підвищення ехогенності асоціювалось з зменшенням загального холестерину крові (ХС; $\tau=-0,26$; $p=0,032$) і збільшенням кортизолу ($\tau=0,63$; $p=0,047$). Збільшення обох розмірів печінки істотно корелювало з збільшенням частоти серцевих скорочень ($\tau=0,28$; $p=0,027$), що відбувалось паралельно зростанню вмісту кортизолу крові ($\tau=0,63$; $p=0,047$), активації симпатичної нервової системи за індексом І.Кердо ($\tau=0,29$; $p=0,021$) та запалення за сегментоядерними нейтрофілами крові ($\tau=0,29$; $p=0,028$) та рівнем серомукоїдів ($\tau=0,67$; $p=0,021$).

Висновок: описані зміни за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки становлять єдине хибне коло патогенезу, кожна ланка якого посилює інші і робить патологічний процес незворотнім.

Komarytsya Orest Yosypovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, *komar_or@ukr.net*, <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>, Lviv, Ukraine

Siaska LyubovVolodymyrivna, PhD in Medicine, Assistant Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, *olenuch_lyubov@ukr.net*, <https://orcid.org/0000-0002-8622-1626>, Lviv, Ukraine

Radchenko Olena Myroslavivna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, *olradchenko@gmail.com*, <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>, Lviv, Ukraine

Pathogenesis of development and influence of metabolically associated fatty liver disease by correlation analysis

Metabolically associated (nonalcoholic) fatty liver disease (MAFLD) has become the most common liver disease worldwide which can be effectively treated and prevented only at the stage of steatosis, which is why the pathogenesis of its occurrence and progression should be taken into account.

The study **aims** at establishing the pathogenetic relationship between the occurrence and progression of MAFLD using correlation analysis. **Materials and methods.** To achieve the research objectives the total of 36 patients with hypertension, compensated hypothyroidism and overweight/obesity have been examined, median age 56.0 years, 92% women. The patients were divided into the main group (n = 23) with sonographically confirmed MAFLD and control (n = 13) without it, which were examined according to the standard protocols with additional determination of cortisol in blood, obesity characteristics (waist-to-hip ratio, total adipose tissue volume; mass of visceral adipose tissue; relative proportion of body fat), adaptive potential according to Baevsky RM (1987). The results were statistically processed for calculating the median (M), the significance was determined by Mann-Whitney U-test; the correlations were estimated using the Kendall rank correlation coefficient; the probability value was assumed to be $p < 0.05$.

Results and discussion. The patients with MAFLD were significantly different in all anthropometric characteristics of obesity, characterized by a higher degree of hypertension, an increase in the right lobe of the liver above normal (158.0 [153.0; 170.0] vs. 145.0 [137.0; 150.0] mm) and portal vein dilation (10.0 [10.0; 10.8] vs. 7.5 [5.9; 10.0] mm, both $p < 0.05$). The liver echogenicity correlated with the obesity parameters, degree of hypertension, cardiovascular risk and aortic root diameter. In addition, the increased echogenicity was associated with a decrease in the total blood cholesterol ($\tau = -0.26$; $p = 0.032$) and an increase in cortisol ($\tau = 0.63$; $p = 0.047$). The increase in both liver sizes significantly correlated with the increase in the heart rate ($\tau = 0.28$; $p = 0.027$), which occurred in parallel with the increase in blood cortisol ($\tau = 0.63$; $p = 0.047$), activation of the sympathetic nervous system according to the Kerdo index ($\tau = 0.29$; $p = 0.021$) and inflammation according to segmental blood neutrophils ($\tau = 0.29$; $p = 0.028$) and seromucoid levels ($\tau = 0.67$; $p = 0.021$).

Conclusions: the changes which were described in metabolically associated fatty liver disease constitute the only vicious circle of pathogenesis, each link of which exacerbates the other and makes the pathological process irreversible.

Key words: metabolically associated liver steatosis, liver echogenicity, correlations, pathogenesis.

Вступ. Метаболічно-асоційована (неалкогольна) жирова хвороба печінки (МАЖХП) стала найбільш розповсюдженим ураженням печінки у всьому світі [1, 2, 3], що нерозривно пов'язано з пандеміями надмірної маси тіла чи ожиріння, цукрового діабету та кардіоваскулярних уражень [4]. Починаючись з метаболічно-асоційованого стеатозу (МАСП), хвороба проходить стадію гепатиту і може завершуватись розвитком цирозу чи гепатоцелюлярної карциноми, коли лікування стає неефективним [5]. Особливу увагу МАСП заслуговує саме зараз у зв'язку з пандемією коронавірусної інфекції, адже описана вища частота його у пацієнтів з ковідом, ніж у загальній популяції, та частіше важкий ускладнений перебіг вірусного ураження у таких осіб [6]. Ефективно лікувати та попереджувати ураження печінки можливо лише на стадії стеатозу [7], для чого слід розуміти та враховувати патогенетичні основи його виникнення та прогресування.

Мета дослідження: описати патогенетичні зв'язки виникнення та прогресування МАСП на основі аналізу кореляційних зв'язків.

Матеріал та методи. До дослідження залучені 36 амбулаторних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), компенсованим гіпотиреозом та надмірною масою тіла/ожирінням, віком 56,0 [50,5; 67,5] років, більшість з яких (92%) становили жінки. Пацієнти поділені на основну групу (n=23) з сонографічно підтвердженим МАСП та контрольну групу (n=13) без нього, які обстежені за стандартними протоколами з додатковим визначенням кортизолу крові (твердофазний імуноферментний аналіз, тест-система Хема, Росія, аналізатор Sunrise, Тесап, Австрія), антропоморфометричних характеристик ожиріння (відношення обводів талії та стегон (ОТ/ОС); загальний об'єм жирової тканини: $ЗОЖТ = (1,36 \times \text{маса тіла}) / (\text{зріст} / 100) - 42$ (л); маса вісцеральної жирової тканини: $МВЖТ = ЗОЖТ \times 0,923$ (кг); відносна частка жиру в організмі (%ЖТ = $МВЖТ / \text{маса тіла} \times 100$ %), адаптаційного потенціалу за Баєвським Р.М. (1987) ($АП = 0,0011(ЧСС) + 0,014(САТ) + 0,008(ДАТ) + 0,009(\text{маса тіла}) - 0,009(\text{ріст}) + 0,014(\text{вік}) - 0,27$; де ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ/ДАТ – систолічний та діастолічний тиски; $АП < 2,1$ і $2,1-4,3$ – задовільна та незадовільна адаптація, $АП > 4,31$ – зрив адаптації). Групи були співставні

за основною та супутньою патологією, їх тривалістю, гендерним та віковим складом, вмістом гормонів та трансаміназ, характером лікуванням (усі $p > 0,05$). Діагностика МАСП проведена за Ferraioli G. та співавт., 2019 [1]. Цифрові дані опрацьовані статистично (Statistica 6.0), перевірені на нормальність розподілу, за умов негаусівського розподілу подані як медіана [нижній; верхній квантилі], істотність визначена за Х.Б.Манном – Д.Р.Уїтні, кореляції оцінені за В.Кендаллом (τ); за поріг істотності прийнято $p < 0,05$; до уваги приймалися лише істотні зв'язки.

Результати та обговорення. Цілоком очікувано пацієнти з МАСП відрізнялись за усіма антропометричними характеристиками ожиріння: індекс маси тіла (ІМТ) у них відповідав ожирінню, тоді як пацієнти без стеатозу мали надмірну масу тіла (32,8 [29,7; 36,6] vs 28,7 [27,5; 31,2] $\text{кг}/\text{м}^2$). Це супроводжувалось вищими загальним об'ємом жирової тканини (31,5 [24,3; 39,8] vs 23,6 [19,8; 27,5] л), масою вісцеральної жирової тканини (29,1 [22,5; 36,7] vs 21,8 [18,3; 25,4] кг), відносною частки жиру в організмі (32,3 [28,1; 37,2] vs 26,9 [24,4; 30,2] %), усі $p < 0,05$. Важливе клінічне значення має те, що у пацієнтів з МАСП був істотно вищим ступінь АГ (2,0 [1,0; 2,0] vs 1,0 [1,0; 2,0], $p < 0,05$). Нещодавній метааналіз (2018) показав, що МАЖХП та АГ є взаємопов'язаними але незалежними компонентами метаболічного синдрому, причому МАСП був асоційований з новою появою АГ, тоді як попередньо існуюча АГ сприяла швидкому переходу МАСП через стадію безсимптомного гепатиту в гепатофіброз і цироз; спільними патогенетичними ланками автори вважають інсулінорезистентність та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інгібітори якої запропоновані для лікування МАЖХП [4].

Основною ознакою МАСП є підвищення ехогенності печінки [1], яке цілоком очікувано асоціювалось з усіма антропометричними критеріями збільшення жирової маси в організмі: з ІМТ ($\tau = 0,34$; $p = 0,004$), ЗОЖТ ($\tau = 0,30$; $p = 0,011$), МВЖТ ($\tau = 0,30$; $p = 0,011$) та %ЖТ ($\tau = 0,31$; $p = 0,008$). Це свідчить про провідну роль ожиріння, передусім вісцерального, у виникненні та подальшому розвитку МАСП. Асоціативні зв'язки ехогенності печінки з кардіоваскулярним ризиком ($\tau = 0,25$; $p = 0,030$), ступенем АГ ($\tau = 0,34$; $p = 0,004$), ДАТ ($\tau = 0,26$; $p = 0,027$)

та діаметром кореня аорти ($\tau=0,47$; $p=0,056$) вказують на патогенетичні зв'язки МАСП з цілим кластером кардіоваскулярних (АГ, атеросклероз та ішемічна хвороба серця зокрема, серцева недостатність, гіпертрофічна кардіоміопатія тощо) уражень, адже за даними літератури, ДАТ істотно асоціюється з прогнозом у пацієнтів з розшаровуючою аневризмою аорти [8] та серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду [9].

Важливо, що зростання ехогенності печінки та посилення МАСП відбувалося пропорційно зменшенню загального холестерину крові (ХС; $\tau=-0,26$; $p=0,032$), що можна вважати несприятливою прогностичною ознакою, оскільки ХС є тригером системного запалення, зокрема через активацію сигнальних шляхів інтерлейкіну ІЛ-2Rбетагамма в лімфоцитах [10], а гіпохолестеринемія збільшує ризик первинного раку печінки [5], особливо у комбінації з гіперглікемією, і є маркером уражень печінки після оперативної корекції гемодинаміки [11]. Поясненням гіпохолестеринемії за умов уражень печінки може бути активація протеїнів ендолізосом в гепатоцитах, які регулюють захоплення ХС, внутрішньоклітинний його транспорт та деградацію [3, 2].

Важливе значення має виявлений прямий зв'язок ехогенності печінки з рівнем кортизолу крові ($\tau=0,63$; $p=0,047$). Він підтверджує дані літератури про новітню мішень лікування жирової хвороби печінки – 11 β -гидрооксистероїд дегідрогеназу-1 – фермент, який перетворює глюкокортикоїд кортизол в активний кортизол, і пригнічення якого бензидин-циклопентановими дериватами в експерименті суттєво покращувало морфологію печінки [7]. Відомо, що гепатоцити є клітинами-мішенями для кортизолу, який активує транскрипцію певних ділянок ДНК, що посилює синтез глюкози печінкою, що поруч зі зменшенням розпаду глюкози у м'язах сприяє збереженню енергетичного балансу організму, а невикористана вироблена глюкоза депонується у печінці у вигляді глікогену, що ще більше порушує мікроархітектоніку печінки. Кортизол є стрес-реалізуючим гормоном, який забезпечує вивільнення енергетичних ресурсів під час гострої потреби [12]. Тому виявлена нами пряма кореляція ехогенності печінки з адаптаційним потенціалом свідчить, що за умов МАСП погіршуються адаптаційні процеси аж до зриву адаптації. На думку науковців [13], ключовим пусковим компонентом запуску та поглиблення МАСП можна вважати активацію стрес-активованих кіназ (stress-activated kinases, *SAPKs*), у тому числі ферментів *p38* та *JNK* у гепатоцитах та клітинах імунної і нервової систем, які і запускають внутрішньоклітинні механізми посиленого захоплення та депонування ліпідних дериватів.

Одночасно з ліпідним дистресом та стресовою гормональною активацією МАСП запускає процеси системного запалення, свідченням чого є пряма істотна кореляція ехогенності печінки з серомукоїдами ($\tau=0,67$; $p=0,021$). Наш попередній огляд літератури показав, що серомукоїди пригнічують експресію прозапальних генів та патологічних шляхів, зменшують продукцію надактивних форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, є імунорегуляторами, наносять, кардіопротекторами та переносниками лікарських препаратів [14]. На нашу думку,

саме цитопротекторними ефектами серомукоїдів, ймовірно, забезпечується тривале безсимптомне існування МАСП та зворотність усіх морфологічних та клінічних проявів, однак поступово відбувається виснаження синтезу серомукоїдів у змінений печінці, що запускає каскад цитокін-асоційованого запалення і переводить стеатоз у гепатит.

Цікавим вбачаються обернені кореляції ехогенності печінки та товщини задньої стінки лівого шлуночка, причому ступінь такого зв'язку зростає (від $\tau=-0,48$; $p=0,053$ до $\tau=-0,63$; $p=0,018$) із приведенням даних до відносних, які розраховуються як відношення подвоєної товщини до кінцево-діастолічного розміру шлуночка. Тобто, МАСП починає впливати на гемодинамічні характеристики роботи серцево-судинної системи. А якщо згадати, що до дослідження залучені пацієнти з АГ, то це безпосередньо вказує на основу для розвитку дилатації лівого шлуночка паралельно з МАСП, що має край несприятливе значення для пацієнтів.

Крім того, цілком логічним є те, що МАСП корелює зі зростанням розмірів жовчного міхура (з довжиною: $\tau=0,58$; $p=0,014$, шириною: $\tau=0,56$; $p=0,017$), у стінці якого також відбувається жирова інфільтрація, а розтягнення його запускає погіршення скоротливої здатності, застій жовчі, біліарний складж та утворення каменів, що ще більше погіршує ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот та холестерину, посилюючи ліпідний дистрес-синдром.

Хоча до класичних ознак МАСП не відносяться збільшення її розмірів [1], в обстежених нами пацієнтів стеатоз супроводжувався збільшенням правої частки печінки понад норму (158,0[153,0;170,0] vs 145,0[137,0;150,0] мм) та розширенням ворітної вени (10,0[10,0;10,8] vs 7,5[5,9;10,0] мм, обидва $p<0,05$), тоді як збільшення розмірів лівої частки не досягло рівня істотності (68,0[62,0;77,0] vs 65,0[61,0;70,0] мм, $p>0,05$). Дійсно, певні сучасні сонографічні виміри для діагностики МАЖХП стосуються передусім правої частки [15] і саме вона переважно є субстратом для трансплантації печінки [16]. Збільшення розміру правої частки печінки істотно корелювало з тахікардією (ЧСС: $\tau=0,28$; $p=0,029$), гіпохолестеринемією (ХС: $\tau=-0,28$; $p=0,022$) та ознаками стеатозу підшлункової залози із збільшенням її ехогенності ($\tau=0,33$; $p=0,040$) та розмірів ($\tau=0,40$; $p=0,037$). Збільшення лівої частки печінки асоціювалось з абдомінальним характером ожиріння за ОТ/ОС ($\tau=0,54$; $p=0,045$), вищим пульсовим артеріальним тиском (ПАТ) переважно за рахунок систолічного і, відповідно, вищою жорсткістю артерій (ПАТ: $\tau=0,25$; $p=0,040$; САТ: $\tau=0,28$; $p=0,020$), з тахікардією ($\tau=0,44$; $p=0,001$), погіршенням адаптації за АП ($\tau=0,30$; $p=0,022$), активацією запалення за відношенням нейтрофілів до лімфоцитів ($\tau=0,28$; $p=0,048$), симпатичною активацією за індексом І.Кердо ($\tau=0,40$; $p=0,002$). Збільшення обох розмірів печінки істотно корелювало зі збільшенням ЧСС ($\tau=0,28$; $p=0,027$), що відбувалось паралельно зростанню вмісту кортизолу крові ($\tau=0,63$; $p=0,047$), активації симпатичної нервової системи за індексом І.Кердо ($\tau=0,29$; $p=0,021$) та запалення за сегментоядерними нейтрофілами крові ($\tau=0,29$; $p=0,028$) та рівнем серомукоїдів ($\tau=0,67$; $p=0,021$).

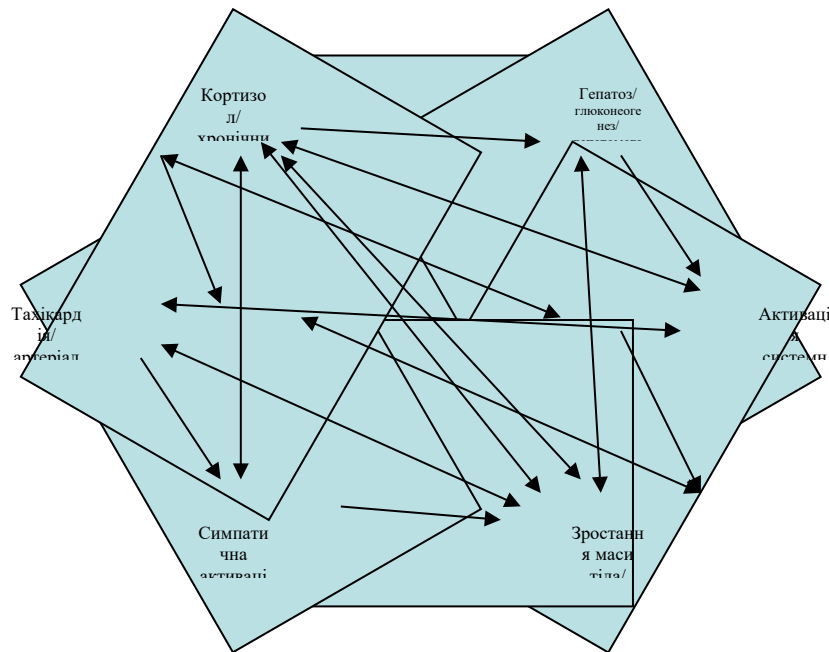


Рис. 1. Патогенетичне коло зв'язків метаболічно-гемодинамічно-запальних змін за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки

Розширення портальної вени може бути наслідком порушеної гемодинаміки в печінці, що спостерігається вже на ранніх стадіях МАСП, хоча воно ще не вказує на портальну гіпертензію. В літературі описано сповільнення кровоплину портальної вени у пацієнтів з МАЖХП, що обернено корелювало зі ступенем стеатозу і проявлялось зміненими доплерографічними характеристиками хвиль у портальній вені [17]. Це, за останніми даними, у кінцевому наслідку призводить до субклінічних та клінічних тромбозів портальної системи [18]. За проведеним нами кореляційним аналізом, зростання діаметру ворітної, крім цілком очікуваних кореляцій з ехогенністю печінки ($\tau=0,48$; $p=0,001$) та її розмірами ($\tau=0,30$; $p=0,043$), істотно асоціювалось з посиленням ліпідного дистрес-синдрому зі зменшенням холестерину ліпопротеїнів високої густини ($\tau=-0,84$; $p=0,040$) та з діастолічною дисфункцією за збільшенням лівого передсердя ($\tau=0,30$; $p=0,043$).

Таким чином, аналіз кореляційних зв'язків характеристик МАСП показує на утворення хибного патогенетичного кола метаболічно-гемодинамічно-прозапальних змін, які маніфестуються у подальшому як ішемічна хвороба серця,

атеросклероз інших артерій, жирова хвороба печінки, жовчного міхура та підшлункової залози, цукровий діабет, ожиріння, АГ, а надмірна активація тої чи іншої ланки призводить до гострих та виражених хронічних розладів мікроциркуляції (інфаркт міокарда, інсульт мозку, діабетичні нефропатія та стопа, серцева недостатність тощо). З клінічної точки зору, формування такого хибного кола вказує на неефективність ізольованого впливу на окремі ланки для лікування усіх хвороб, втягнутих у цю мережу.

Висновки

1. Пацієнти з МАСП відрізнялись вищими антропометричними характеристиками ожиріння, розмірами печінки та діаметром портальної вени.
2. Ехогенність печінки та її розміри істотно корелювали з антропометричними характеристиками ожиріння, гемодинамічними параметрами, показниками ліпідного дистрес-синдрому, запалення, симпатичної активації та маркерами адаптації, включаючи кортизол.
3. Описані зміни за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки взаємопов'язані у хибне коло, кожна ланка якого посилює інші і робить патологічний процес незворотнім.

Перспективи подальших досліджень – аналогічні дослідження у пацієнтів з іншими хворобами.

Конфлікту інтересів нема.

Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

Особисті внесок кожного автора у виконання роботи:

Комариця О.Й. – збір матеріалу досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Сяська Л.В. – збір матеріалу досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Радченко О.М. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062. doi:10.3748/wjg.v25. i40. 6053

2. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;50:101238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238
3. Vos DY, van de Sluis B. Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Mol Metab.* 2021;50:101146. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101146
4. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):979-985. doi: 10.1097/MEG. 0000000000001191
5. Ma X, Cui H, Sun M, Liu Q, Liu X, Li G et al. Fasting Blood Glucose, Cholesterol, and Risk of Primary Liver Cancer: The Kailuan Study. *Cancer Res Treat.* 2021;53(4):1113-1122. doi: 10.4143/crt.2020.817
6. Lin HXJ, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? *Singapore Medical Journal.* 2020;PMID: 33047142. <https://read.qxmd.com/read/33047142/metabolic-associated-fatty-liver-disease-and-covid-19-a-double-whammy>
7. Guan H, Wang Y, Li H, Zhu Q, Li X, Liang G, Ge RS. 5-Bis-(2,6-difluoro-benzylidene) Cyclopentanone Acts as a Selective 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase one Inhibitor to Treat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Pharmacol.* 2021;12:594437. doi: 10.3389/fphar.2021.594437
8. Sari S, Sener K, Calis M, Polat M, Kaya A, Yolcu S. Check the diastolic blood pressure twice in aortic dissection as it is associated with prognosis. *Pak J Med Sci.* 2021;37(2):339-344. doi: 10.12669/pjms.37.2.2877
9. Fuchida A, Suzuki S, Motoki H, Kanzaki Y, Maruyama T, Hashizume N et al. Prognostic significance of diastolic blood pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels.* 2021;36(8):1159-1165. doi:10.1007/s00380-021-01788-0
10. Mulholland M, Jakobsson G, Lei Y, Sundius L, Ljungcrantz I, Rattik S et al. IL-2R β signalling in lymphocytes promotes systemic inflammation and reduces plasma cholesterol in atherosclerotic mice. *Atherosclerosis.* 2021;326:1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.010
11. Lubert AM, Alsaied T, Palermo JJ, Anwar N, Urbina EM, Brown NM et al. Fontan-Associated Dyslipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019578. doi:10.1161/JAHA.120.019578
12. Young Kuchenbecker S, Pressman SD, Celniker J, Grewen KM, Sumida KD, Jonathan N, Everett B, Slavich GM. Oxytocin, cortisol, and cognitive control during acute and naturalistic stress. *Stress.* 2021;24(4):370-383. doi: 10.1080/10253890.2021.1876658
13. Cicuéndez B, Ruiz-Garrido I, Mora A, Sabio G. Stress kinases in the development of liver steatosis and hepatocellular carcinoma. *Mol Metab.* 2021;50:101190. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101190
14. Radchenko OM, Strilchuk LM. Rol seromukoidiv u patohenezi vnutrishnoi patolohii ta diahnostychnykh znachennia yikh vyznachennia. *Praktykuiuchy likar.* 2017;2:45-48
15. Han A, Labye Y, Sy EZ, Boehringer AS, Andre MP, Erdman JW Jr et al. Inter-sonographer reproducibility of quantitative ultrasound outcomes and shear wave speed measured in the right lobe of the liver in adults with known or suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol.* 2018;28(12):4992-5000. doi: 10.1007/s00330-018-5541-9
16. Park J, Choi GS, Gwak MS, Ko JS, Han B, Han S et al. A retrospective analysis of re-exploration after living donor right lobe liver transplantation: incidence, causes, outcomes, and risk factors. *Transpl Int.* 2019;32(2):141-152. doi: 10.1111/tri.13335
17. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, Alcelik A, Korkmaz U. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease *Tohoku J Exp Med.* 2008. 215(1):89-93. doi: 10.1620/tjem.215.89
18. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Yassen AH, Abdelsalam M, Wahba MM et al. De novo Portal Vein Thrombosis in Non-Cirrhotic Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A 9-Year Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:650818. doi: 10.3389/fmed.2021.650818