

ROLUL OXIDULUI NITRIC ÎN PATOGENEZA BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Nitric oxide in the pathogenesis of alcoholic liver disease

Dr. Drd. Ruxandra Deliu¹, Șef Lucr. Dr. Ionuț Donoiu², Prof. Dr. Tudorel Ciurea³

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

²Disciplina Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

³Disciplina Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

REZUMAT

Boala hepatică alcoolică este cea mai frecventă afecțiune asociată consumului de etanol și include trei forme de afectare cu gravitate gradual crescândă: steatoza hepatică, hepatita alcoolică și ciroza. Patogenia complexă a acestei boli cuprinde și disfuncția endotelială în care un factor central este oxidul nitric. Sinteza oxidul nitric sub acțiunea a trei tipuri de sintetaze este modulată de numeroși factori care au implicații patogenice și eventual terapeutice în boala hepatică alcoolică.

Cuvinte cheie: boală hepatică, ciroză, alcool, disfuncție endotelială, oxid nitric

ABSTRACT

Alcoholic liver disease is the most common condition associated with ethanol consumption and includes three forms of injury with gradually increasing severity: hepatic steatosis, alcoholic hepatitis and cirrhosis. The complex pathogenesis of this disease includes endothelial dysfunction which comprises as central factor nitric oxide. Synthesis of nitric oxide by the three types of nitric oxide synthases is modulated by many factors with pathogenic and potentially therapeutic implications in alcoholic liver disease.

Keywords: liver disease, cirrhosis, alcohol, endothelial dysfunction, nitric oxide

INTRODUCERE

Boala hepatică alcoolică este o consecință a consumului cronic sau acut de alcool, cu patogenie multifactorială și impact morfopatologic variabil de la minime modificări de tip steatoză hepatică, la inflamație și leziune hepatocitară (hepatită alcoolică) sau fibroză progresivă până la ciroză alcoolică (1).

Epidemiologia bolii hepatice alcoolice este legată de cea a consumului de alcool care este una dintre cele mai importante cauze de afecțiuni hepatice. De asemenea, printre consumatorii de alcool, boala hepatică este principala cauză de morbiditate și mortalitate. În România, consumul mediu de alcool este de 15,1 litri de alcool pur pe an (23,9 litri/an la bărbați, 7,8 litri/an la femei) cu o rată de deces prin ciroză hepatică standardizată în funcție de vârstă de 48,7/100.000 la bărbați (din care 48% poate fi atribuită consumului de alcool) și 26,1/100.000

la femei (din care 74,2% legată de consumul de alcool) (2).

Alcoolul este metabolizat hepatic prin intermediul alcool dehidrogenazei (ADH), în cea mai mare parte, și prin sistemul de citocromi P450 numit MEOS (sistemul de oxidare microzomală a etanolului) și al catalazelor, într-o proporție mult mai mică. Indiferent de sistemul enzimatic prin care este oxidat etanolul, produsul reacțiilor este acetaldehida, care este toxică, fie în mod direct, fie prin interferența cu procese biocelulare, iar enzima capabilă de a neutraliza acest metabolit – aldehyd dehidrogenaza – se găsește în mitocondria hepatocitului. Astfel se explică efectul nociv al alcoolului asupra ficatului, care se produce prin mai multe căi: prin produși de metabolism ai oxidării etanolului, prin interferența cu procese biochimice și metabolice la nivel celular și prin inducția pe care o realizează la nivelul citocromilor. Metabolizarea prin

Adresa de corespondență:

Dr. Ionuț Donoiu, Centrul de Cardiologie Craiova, Str. Tabaci nr. 1, Craiova

E-mail: ionut.donoiu@umfcv.ro.

sistemul MEOS reduce NADP la NADPH și creează radicali liberi – anion superoxid, peroxidul de hidrogen, radicali hidroxietil, care duc la peroxidarea lipidelor. Etanolul produce creșterea activității citocromului CYP2E1, din familia CYP450, care în urma metabolizării alcoolului produce o cantitate mai mare de radicali liberi decât alte căi de metabolism, ducând astfel la creșterea agresiunii asupra hepatocitului (3). Studiile asupra șoarecilor cu supraexpresia CYP2E1 au demonstrat faptul că daunele induse de etanol asupra ficatului sunt mai severe la aceștia (4), iar inhibiția CYP2E1 conduce la scăderea producției radicalilor liberi și peroxidării lipidelor cu reducerea efectelor negative asupra hepatocitelor.

Steatoza hepatică alcoolică are un prognostic în general bun, fiind reversibilă, cu condiția întreruperii consumului de alcool. Hepatita alcoolică asociază leziuni mai severe: degenerare cu balonizarea hepatocitelor, infiltrare cu neutrofile, prezența corpiilor Mallory-Denk. Există, de asemenea, un grad de fibroză care poate progresa către ciroză hepatică chiar dacă pacienții devin abștinenți (5). Cirroza hepatică are mai multe caracteristici morfo-funcționale între care cele mai importante sunt fibroza ireversibilă pentru ameliorarea căreia resursele terapeutice actuale sunt foarte limitate și disfuncția endotelială manifestată prin creșterea rezistenței vasculare intrahepatice, caracteristică mult studiată în ultimii ani și asupra căreia se preconizează că se poate interveni terapeutic eficient. La o mare parte din pacienți coexistă leziuni de steatoză, hepatită și ciroză.

Prin înțelegerea și studierea patogeniei bolii hepatice alcoolice pot fi identificate noi ținte terapeutice sau tratamente care să intervină în cadrul proceselor celulare și să oprească sau să încetinească evoluția distrucției hepatice. În acest moment, singura terapie eficientă este abștinența totală, despre care se cunoaște că este foarte greu de obținut la un procent mare de pacienți.

DISFUNCȚIA ENDOTELIALĂ ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ – ROLUL OXIDULUI NITRIC

O componentă a patogeniei complexe a afectării hepatice etanolice este disfuncția endotelială. Endotelul vascular deține multe roluri importante: în reglarea tonusului vascular, a permeabilității vasculare, în adeziunea și agregarea celulelor sangvine, în trombogeneză, în inflamație etc. Alterarea funcției endoteliale este implicată în patogeneza unor boli precum ateroscleroza, ciroza hepatică, diabetul

zaharat, hipertensiunea arterială, boala cronică de rinichi. Disfuncția endotelială se manifestă prin dezechilibrul funcțiilor antagonice ale endotelului, funcția vasomotorie fiind cea mai studiată și cu importante implicații etiopatogenice (6, 7).

Mediatorul endotelial principal pentru vasodilație este oxidul nitric (8) (NO), care este sintetizat prin intermediul nitric oxid sintetazei endoteliale (eNOS), din substratul L-arginină, în prezența oxigenului și a NADPH (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat), în mod continuu și în cantități mici la acest nivel (9). Enzima eNOS se găsește în celulele endoteliale la nivelul caveolelor și este activată de calmodulină în prezența calciului (10). NO sintetizat difuzează local și determină vasodilație prin activarea guanilil ciclazei și creșterea GMP ciclic. GMP ciclic induce vasodilație prin trei căi:

- scăderea concentrației de calciu intracelular;
- activarea canalelor de potasiu;
- defosforilarea lanțurilor grele de miozină prin intermediul unei protein-kinaze (11).

Oxidul nitric produce vasodilație și prin mecanisme independente de cGMP, inclusiv activarea canalelor de potasiu calciu-dependente din celulele musculare netede vasculare (12).

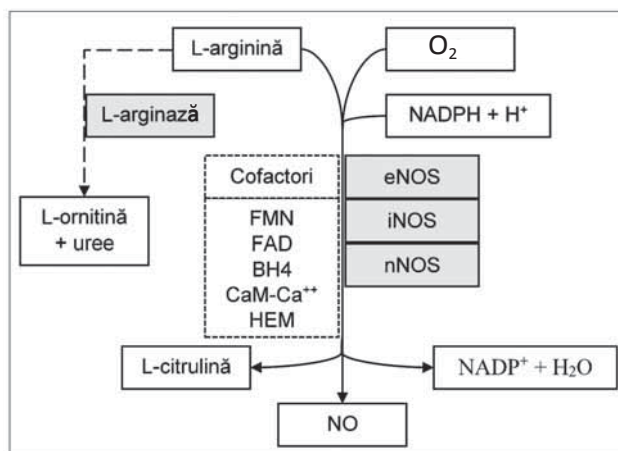


FIGURA 1. Generarea oxidului nitric (FMN: flavin mononucleotid, FAD: flavin adenin dinucleotid, BH4: tetrahidrobiopterina, CaM: calmodulina, NADP: nicotinamid adenin dinucleotid fosfat, NO: oxid nitric, eNOS: izoenzima NO sintetazei de tip endotelial, iNOS: izoenzima NO sintetazei de tip inductibil, nNOS: izoenzima NO sintetazei de tip neuronal)

Există trei izoforme de NO sintetază (13), codificate prin gene diferite și care au secvența de aminoacizi comună în proporție de 50-55% (nomenclatura oficială este dată de ordinea izolării, în paranteze este trecută nomenclatura în funcție de locul izolării originare):

- NOS-1 (nNOS): de tip neuronal, prezentă în neuroni centrali și periferici, endometru, mușchi scheletici și altele;
- NOS-2 (iNOS): de tip inductibil, prezentă în macrofage, ficat, mușchi neted, endoteliu, cord și alte zone;
- NOS-3 (eNOS): de tip endotelial, prezentă în endoteliu, creier, inimă și altele.

Reglarea eNOS se face prin mai multe căi:

- prin intermediul modulării expresiei genei eNOS;
- prin modificări co-translaționale și post-translaționale: myristoilare, palmitoilare, localizare în caveole – principalul mecanism.
- homodimerizare;
- prin intermediul disponibilității cofactorilor (BH₄, NADPH, FAD);
- modularea activității enzimatice;
- translocare subcelulară.

Așadar, activitatea optimă a eNOS este influențată de foarte mulți factori, formarea adecvată de NO depinzând de localizarea enzimei și de procesele ce duc la activarea ei – myristoilare, cistein-palmitoilare a enzimei, localizare în caveole – zone plasmalemale căptușite cu proteine implicate în semnalizarea celulară, precum caveolina-1 și care formează vezicule de transport intracelular. Legarea eNOS de caveolina-1 duce la inhibarea activității enzimei prin scăderea legării de calmodulină, sugerând că cele două proteine concurează în ceea ce privește interacțiunea cu eNOS (14). Pe model experimental de ciroză hepatică a fost demonstrat că reducerea activității eNOS este asociată cu interacțiunea crescută cu caveolina-1, în defavoarea calmodulinei (15), precum și că în ficatul cirotic caveolina-1 este intens exprimată, astfel caveolina-1 fiind plasată în centrul reglării activității eNOS și disponibilității NO în ciroza hepatică. Pe de altă parte, caveolina-1 scade generarea de iNOS prin inhibarea receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) și a cascadei semnalizării activatorului de transcripție-3 (STAT-3) și reduce astfel formarea de specii reactive de nitrogen și implicit scade injuria asupra țesutului hepatic, ceea ce face din această proteină una cu dublu rol în patogenia bolii hepatice (16,17).

Un cofactor important al eNOS este molecula numită tetrahidrobiopterină (BH₄), a cărei administrare în cazul cirozei hepatice duce la creșterea activității eNOS și implicit a nivelurilor de NO și cGMP și determină astfel ameliorarea disfuncției endoteliale și a presiunii portale (18,19). În condiții de deficiență de BH₄ sau în cazul oxidării acesteia, calea de formare a NO din L-arginină prin intermediul eNOS este perturbată și în loc să genereze NO,

formează radicali liberi de oxigen, anion superoxid (O₂⁻), agravând disfuncția endotelială. Studiile au demonstrat că administrarea de BH₄ la șoarecii cu ciroză hepatică indusă a ameliorat presiunea portală prin vasodilație intrahepatică, astfel încât această moleculă poate fi o nouă țintă terapeutică.

Reglarea iNOS are ca mecanism principal modularea expresiei genei prin intermediul factorilor de transcripție (NF- κ B – *nuclear factor-kappa B*, STAT-1 α – *signal transducer and activator of transcription-1 α* , IRF-1 – *interferon regulatory factor-1* etc.); reglarea activității enzimatice se face prin disponibilitatea substratului și a cofactorilor (20).

La nivelul ficatului, din punct de vedere fiziologic și patogen, este importantă activitatea eNOS și iNOS. În general, oxidul nitric produs de eNOS în celulele endoteliale sinusoidale din ficat este protector, pe când cel derivat din iNOS este promotor al procesului patologic (21). Diferența aceasta între efectele celor două izoenzime are mai multe cauze. eNOS este exprimată constitutiv la suprafața celulelor endoteliale sinusoidale și celulelor endoteliale din arterele hepatice, vena portă, vena centrală și limfatice, și produce NO în cantități mici ca răspuns la stres mecanic (*shear stress*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), bradikinină etc. Prin comparație, iNOS este absentă în condiții normale, sinteza ei fiind indusă de stimuli imuni, este localizată în citosolul celulelor Kupffer, al celulelor sinusoidale, hepatocitelor, al celulelor stelate, și poate produce în condiții patologice cantități mari de NO cu efect toxic, acesta fiind sursă de radicali liberi.

Radicalii liberi sau speciile reactive de oxigen și azot (nitrogen) (SRO/SRN) sunt substanțe apărute în urma reacțiilor de oxidare la nivel celular și sunt necesare fiind folosite în diverse procese precum respirația celulară, creșterea și apoptoza celulară. Atunci când nivelul speciilor reactive devine superior sistemelor antioxidante celulare intervine dezechilibrul, stresul oxidativ, SRO/SRN devenind nocive prin promovarea inflamației, apoptozei, fibrozei, modificarea proteinelor și chiar a ADN-ului.

În urma interacțiunii oxidului nitric cu speciile reactive de oxigen (SRO) se formează specii reactive de nitrogen (SRN), una dintre cele mai toxice pentru celulă fiind peroxinitritul (ONOO⁻) care inhibă fosforilarea oxidativă în mitocondrie, oxidează bazele ADN, lipidele membranare și substanțele cu efect antioxidant ce conțin gruparea tiol – glutationul și cistein-tiolul (22,23). Depleția glutationului din hepatocite face parte din patogenia bolii hepatice alcoolice și este determinată de alterarea oxidativă a lipidelor membranei mitocondriale (24). De asemenea, stresul oxidativ scade nivelul cofac-

torului principal al eNOS – BH4, ceea ce duce la perturbarea funcționării eNOS care formează anioni superoxizi și exacerbează astfel stresul oxidativ celular (25,26).

În boala hepatică alcoolică, distrugerea hepatocitelor se realizează în mare parte prin stresul oxidativ, principalii furnizori celulari de radicali liberi fiind citocromii CYP2E1 asupra cărora alcoolul are rol de inductor, NADPH oxidază și mitocondria. Activarea NADPH oxidazei prin agenți hepatotici duce la acumularea de specii pro-oxidante în hepatocite urmate de inflamație și fibroză (27). Agresiunea hepatică produsă de alcool duce la apariția unor anomalii mitocondriale precum megamitocondria și la creșterea activității citocromului CYP2E1 (3), iar aceste modificări duc la rândul lor la creșterea nivelului de stres oxidativ, astfel că se creează un cerc vicios generat de efectul alcoolului, care este centrul tuturor modificărilor patogenetice în boala hepatică alcoolică.

Nitric oxid sintetizat de endotelială joacă un rol foarte important în homeostazia vasculară, activitatea ei fiind redusă în insuficiența hepatică de orice cauză. Consecința acestui fapt este scăderea producției de NO ce duce la dezechilibrul între factorii vasoconstrictori și vasodilatatori și implicit la evoluția bolii cu apariția hipertensiunii portale (28). eNOS este în mod fiziologic activată de stresul parietal vascular, astfel că orice creștere a presiunii intravasculare duce la o augmentare a producției de NO care să limiteze această creștere. În ficatul cirotic, răspunsul vasodilatator este mult scăzut la agoniștii nitric oxid sintetizei, variind în funcție de severitatea afectării (7,15).

În ciroza hepatică există pe de o parte vasodilație splanhnică și sistemică datorată excesului de producție de NO (29,30), iar, pe de altă parte, rezistența vasculară este crescută în patul vascular hepatic, cauzată în parte de nivelul redus de NO, ducând la hipertensiune portală. Așadar, disfuncția endotelială joacă rol central în patogenia cirozei hepatice și hipertensiunii portale, nu numai datorită alterării producției de NO, ci și prin intermediul unor factori vasoconstrictori precum endotelina-1, agenți prostanoizi și tromboxan A2 (31). În susținerea rolului central al oxidului nitric în ciroza hepatică și hipertensiunea portală vin diverse studii care au demonstrat faptul că tratamentul cu inhibitori ai sintezei de NO în ciroza hepatică, la animale, crește tensiunea arterială și scade hipervolemia în tratamentul cronic (32,33) și, de asemenea, a fost demonstrat faptul că în ciroză producția de NO în endoteliul mezenteric este crescută înainte de a se instala circulația hiperdinamică (34). De asemenea, cercetă-

țile în domeniu au arătat că prin inhibarea sintezei de NO crește presiunea portală și răspunsul la substanțe vasoconstrictoare, NO devenind astfel opoantul principal al creșterii presiunii intravasculare hepatice (35).

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN CURS DE DEZVOLTARE

Studii recente relevă faptul că relaxina, un hormon peptidic care face parte din familia peptidelor relaxin (*relaxin family peptide*), crește nivelul de oxid nitric intrahepatic, fără a modifica nivelul acestuia în circulația sistemică, se pare că prin creșterea numărului de receptori pentru relaxină la nivelul celulelor stelate hepatice (36).

De asemenea, a fost cercetat efectul nanoparticulelor polimerice cuplate cu vitamina A și încărcate cu un donor de NO asupra presiunii portale, demonstrându-se că ameliorează hipertensiunea portală, dar fără a se putea demonstra dacă această ameliorare se datorează legării nanoparticulelor strict de receptorii celulelor stelate sau prin alte căi (37).

Unele substanțe folosite cu rol de medicament în tratarea diverselor afecțiuni influențează procesele fiziopatologice la nivelul ficatului, intervenind chiar în procesele ce reglează biodisponibilitatea oxidului nitric. De exemplu, statinele, inhibitoare ale HMGCoA reductazei, au efect benefic la pacienții cirofici, simvastatina ameliorează disfuncția endotelială prin creșterea nivelului de NO și implicit scade presiunea portală (38), iar atorvastatina scade inflamația și activitatea celulelor stelate hepatice responsabile de depunerea de collagen în matricele extracelulare și fibroză (39). De asemenea, substanțe cu rol antiinflamator precum N-acetil cisteina și pentoxifilina au rol benefic în ciroza hepatică decompensată, prin reducerea translocării bacteriene și apariției peritonitei spontane bacteriene la șoarecii cu ciroză decompensată și ascită (40).

Deși rolul beta-blocantelor în ciroza hepatică de orice etiologie necesită probabil a fi studiat mai în detaliu, totuși sunt anumite lucruri deja demonstrate. Carvedilolul, un beta blocant neselectiv, are acțiune antioxidantă scăzând stresul oxidativ și inflamația mediată de NF- κ B în cadrul afecțiunilor hepatice cronice (41). Pe de altă parte, nebivololul, un beta blocant selectiv, ce crește biosinteza NO, a fost demonstrat că determină vasodilație splanhnică și crește presiunea portală, independent de efectele benefice asupra sistemului cardiovascular (42).

În concluzie, deși a fost studiat rolul multor substanțe în progresia și consecințele bolii hepatice

cronice, nu a fost identificată până acum aceea care să aibă beneficiile scontate și care să poată fi folo-

sită pe scară largă în reducerea progresiei bolii sau ameliorarea prognosticului.

BIBLIOGRAFIE

- Rogoveanu I., Gheonea D., Ciurea T. Hepatita alcoolică – aspecte etiopatogenice și clinico-evolutive. *Med Interna* (Bucur) 2007; 7(3):37–41.
- World Health Organisation. WHO Regions Country Profiles. 2014; 1–202.
- Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_2.pdf?ua=1
- Koop D.R. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *FASEB J* 1992; 6(2):724–30.
- Tsutsumi M., Takada A., Wang J.S. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994; 107(5):1430–5.
- Chalasan N., Szabo G. Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside. *Springer*; 2015.
- Strisciunglio T., De Luca S., Capuano E., et al. Endothelial dysfunction: Its clinical value and methods of assessment. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2014; 16(6).
- Gupta T.K., Toruner M., Chung M.K., Groszmann R.J. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28(4 1):926–31.
- Ganz P., Vita J.A. Testing Endothelial Vasomotor Function: Nitric Oxide, a Multipotent Molecule. *Circulation* 2003; 108(17):2049–53.
- Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988; 333(6174):664–6.
- Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest* 1997; 100:2146–52.
- Hristov M., Erl W., Weber P.C. Nitric Oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 1990; 16(5):477–83.
- Bolotina V.M., Najibi S., Palacino J.J., Pagano P.J., Cohen R.A. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368(6474):850–3.
- Murad F. Nitric Oxide and Cyclic GMP in Cell Signaling and Drug Development. *N Engl J Med* 2006; 355(19):2003–11.
- Michel J.B., Feron O., Sacks D., Michel T. Reciprocal regulation of endothelial nitric oxide synthase by Ca²⁺-calmodulin and caveolin. *J Biol Chem* 1997; 272(25):15583–6.
- Shah V., Toruner M., Haddad F., et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117(5):1222–8.
- Lo H.W., Hsu S.C., Ali-Seyed M., et al. Nuclear interaction of EGFR and STAT3 in the activation of the iNOS/NO pathway. *Cancer Cell* 2005; 7(6):575–89.
- Gao L., Zhou Y., Zhong W., et al. Caveolin-1 is essential for protecting against binge drinking-induced liver damage through inhibiting reactive nitrogen species. *Hepatology* 2014; 60(2):687–99.
- Matei V., Rodríguez-Vilarrupla A., Deulofeu R., et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl₄ cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44(1):44–52.
- Matei V., Rodríguez-Vilarrupla A., Deulofeu R., et al. Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases in vivo hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl₄ cirrhotic rats. *J Hepatol* 2008; 49(2):192–7.
- Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21(4):319–25.
- Iwakiri Y., Kim M.Y. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(8):524–36.
- Gutierrez J., Ballinger S.W., Darley-Usmar V.M., Landar A. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: The emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ. Res.* 2006; 99(9):924–32.
- Brown G.C., Borutaite V. Inhibition of mitochondrial respiratory complex I by nitric oxide, peroxynitrite and S-nitrosothiols. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658(1-2):44–9.
- Fernandez-Checa J.C., Garcia-Ruiz C., Ookhtens M., Kaplowitz N. Impaired uptake of glutathione by hepatic mitochondria from chronic ethanol-fed rats tracer kinetic studies in vitro and in vivo and susceptibility to oxidant stress. *J Clin Invest* 1991; 87(2):397–405.
- Vásquez-Vivar J., Kalyanaraman B., Martásek P., et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(16):9220–5.
- Xia Y., Tsai A.L., Berka V., Zweier J.L. Superoxide generation from endothelial nitric oxide synthase: A Ca²⁺/calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. *J Biol Chem* 1998; 273(40):25804–8.
- Beier J.I., McClain C.J. Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease. *Biol. Chem.* 2010; 391(11):1249–64.
- Laleman W., Landeghem L., Wilmer A., Fevery J., Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25(6):1079–90.
- Mookerjee R.P. Acute-on-chronic liver failure: the liver and portal haemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(2):170–6.
- Schrier R.W., Arroyo V., Bernardi M., Epstein M., Henriksen J.H., Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8(5):1151–7.
- Rockey D.C. Cellular pathophysiology of portal hypertension and prospects for management with gene therapy. *Clin Liver Dis* 2001; 5(3):851–65.
- Pizcueta P., Piqué J.M., Fernández M., et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103(6):1909–15.
- Lee F.Y., Colombato L.A., Albillos A., Groszmann R.J. N omega-nitro-L-arginine administration corrects peripheral vasodilation and systemic capillary hypotension and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1993; 17(1):84–90.
- Wiest R., Shah V., Sessa W.C., Groszmann R.J. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276(4 Pt 1):G1043–51.
- Mittal M.K., Gupta T.K., Lee F.Y., Sieber C.C., Groszmann R.J. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol* 1994; 267(3 Pt 1):G416–22.
- Fallowfield J.A., Hayden A.L., Snowdon V.K., et al. Relaxin modulates human and rat hepatic myofibroblast function and ameliorates portal hypertension in vivo. *Hepatology* 2014; 59(4):1492–504.
- Duong H.T.T., Dong Z., Su L., et al. The use of nanoparticles to deliver nitric oxide to hepatic stellate cells for treating liver fibrosis and portal hypertension. *Small* 2015; 11(19):2291–304.
- Abraldes J.G., Albillos A., Bañares R., et al. Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2009; 136(5):1651–8.
- Moreno M., Ramalho L.N., Sancho-Bru P., et al. Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296(2):G147–56.
- Corradi F., Brusasco C., Fernández J., et al. Effects of pentoxifylline on intestinal bacterial overgrowth, bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats with ascites. *Dig Liver Dis* 2012; 44(3):239–44.
- Hamdy N., El-Demerdash E. New therapeutic aspect for carvedilol: Antifibrotic effects of carvedilol in chronic carbon tetrachloride-induced liver damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 261(3):292–9.
- Reiberger T., Payer B.A., Schwabl P., et al. Nebivolol treatment increases splanchnic blood flow and portal pressure in cirrhotic rats via modulation of nitric oxide signalling. *Liver Int* 2013; 33(4):561–8.