

[DOI:10.26104/NTTIK.2023.47.88.015](https://doi.org/10.26104/NTTIK.2023.47.88.015)

Каршина О.О., Абдилазизова Э.А.

УЛГАЙГАН ЖАШТАГЫ ЖАНА КАРЫ АДАМДАРДЫН БООР СИСТЕМАСЫНДАГЫ КУРАКТЫК ӨЗГӨРҮҮЛӨР

Каршина О.О., Абдилазизова Э.А.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

O. Karshina, E. Abdilazizova

AGE-RELATED CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE ELDERLY AND SENILE AGE

УДК: 612.35-053.9

Боордун структуралык жана функционалдык өзгөрүүлөрү жана улгайган пациенттерде гепатобилиардык системадагы өзгөрүүлөрдүн клиникалык мааниси жөнүндө адабият маалыматтарына сереп берилген. Картаюу көптөгөн өнөкөт оорулардын өнүгүүсүнүн негизги факторлорунун бири болуп саналат. Акыркы жылдарда олуттуу социалдык-экономикалык өнүгүүнүн жана медициналык жактан тейлөөнү жаакыртуунун аркасында элдин жашоо узактыгы кыйшаюусуз жогорулап жатат. Натыйжада, боордун өнөкөт оорулары дүйнө жүзү боюнча улгайган адамдарда көбүрөөк кездешет. Карылык кан агымын, көлөмүн, морфологиясын жана боордун кадимки физиологиясын өзгөртөт. Бул гериатриялык бейтаптарды кээ бир өнөкөт боор ооруларына алып келет. Мындан тышкары, оорулардын клиникалык жүрүшү жана башкаруусу улгайган пациенттерде жаш пациенттерге салыштырмалуу айырмаланат.

Негизги сөздөр: карылык, курактык өзгөрүүлөр, боор, боор оорулары, оорулар, салыштыруу, бейтаптар.

Представлен обзор литературных данных о структурно-функциональных изменениях печени и клиническое значение изменений гепатобилиарной системы у лиц пожилого и старческого возраста. Старение является одним из основных факторов риска многих хронических заболеваний. Благодаря значительному социально-экономическому развитию и усовершенствованию медицинской помощи в течение последних лет, продолжительность жизни людей неуклонно увеличивается. В связи с этим во всем мире хронические заболевания печени все чаще диагностируются у людей пожилого возраста. Пожилой возраст приводит к изменениям кровотока, объема, морфологии и нормальной физиологии печени. Это предрасполагает гериатрических пациентов к развитию некоторых хронических заболеваний печени. Кроме того, клиническое течение и лечение заболеваний различаются у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами.

Ключевые слова: старение, возрастные изменения, печень, болезнь печени, заболевание, сравнение, пациенты.

A review of the literature data on structural and functional changes in the liver and the clinical significance of changes in the hepatobiliary system in elderly and senile persons is presented. Aging is a major risk factor for many chronic diseases. Due to significant socio-economic development and improvement of medical care during the last years, the life expectancy of people is steadily increasing. Consequently, chronic liver diseases are increasingly being diagnosed in the elderly worldwide. Older age leads to changes in blood flow, volume, morphology and normal physiology of the liver. This predisposes geriatric patients to develop some chro-

nic liver diseases. In addition, the clinical course and treatment differ in elderly patients compared to younger patients.

Key words: aging, age-related changes, liver, liver disease, disease, comparison, patients.

Введение. Старение является одним из основных факторов риска многих хронических заболеваний. Благодаря значительному социально-экономическому развитию и усовершенствованию медицинской помощи в течение последних лет, продолжительность жизни людей значительно повышается. Это привело к резкому увеличению пожилого населения в мире, и общее число людей в возрасте 65 лет и старше составило 524 миллиона человек, что составляет примерно 8% от общей численности населения планеты [1]. Старение также может увеличивать риски различных заболеваний печени и играет роль неблагоприятного прогностического фактора, вызывая увеличение смертности [2,3,4]. Снижение интенсивности большинства обменных процессов в период старения обуславливает возрастные изменения функций различных органов и систем, в том числе и гепатобилиарной. Инволютивные изменения организма в процессе старения предполагают более высокую уязвимость к экзогенным и эндогенным факторам, в том числе к триггерам окружающей среды (особенно окислительному стрессу), снижению скорости кровотока в печени, снижению емкости митохондрий и нарушению иммунитета, что может иметь важное клиническое значение в геронтологии. В этом обзоре обобщены достижения в области геронтологической гепатологии, особое внимание уделено инволютивным изменениям желчевыводящей и вакуольной системе печени, требующие со стороны врача персонализированного подбора терапии для лечения хронических заболеваний печени у пациентов гериатрического возраста.

Структурно-функциональные изменения гепатобилиарной системы у лиц пожилого и старческого возраста. В процессе старения у лиц пожилого и старческого возраста постепенно нарастают регрессивные морфологические трансформации пищеварительного тракта. Атрофические изменения слизистой

оболочки и подслизистого слоя стенки желудка и кишечника становятся более выраженными, уменьшается количество основных и париетальных клеток, снижается желудочная секреция, экзокринная функция, тонус желчного пузыря, гипотония кишечника. Процесс старения организма характеризуется естественной, непрерывной функциональной и органической перестройкой всех систем и органов, в том числе гепатобилиарной системы [5].

Печень – единственный внутренний орган человека, способный к естественной регенерации утраченных тканей, и достаточно 25% печени, которая может регенерировать, в целую печень. Этапы старения предрасполагают к функциональным и структурным нарушениям печени и метаболическому риску. Именно поэтому понимание того, как старение может влиять на молекулярную патологию заболеваний печени, особенно важно, и в настоящее время существует недостаточно исследований этого сложного процесса.

С возрастом постепенно уменьшаются кровоток и объем печени. По оценкам, печеночный кровоток снижается на 35-50% у пожилых людей и согласно исследованиям с использованием ультразвука, объем печени уменьшается на 20-40% с возрастом [5,6,7]. Старение связано с постепенным изменением структуры и функции печени, а также различными изменениями в клетках печени, включая печеночные синусоидальные эндотелиальные клетки [7, 8]. Желчные и сосудистые компоненты в печени стали важными факторами, определяющими некоторые формы заболеваний печени.

Ускорению процессов инволютивных изменений в печени способствуют неблагоприятные экологические факторы, нерациональное питание, прием препаратов для лечения сопутствующих хронических заболеваний. Также, значимому ускорению процессов старения печени способствуют продолжительно протекающие вирусные и невирусные заболевания гепатобилиарной системы, хронические воспалительные заболевания других органов и систем, процессы, в результате которых происходит нарушение кровообращения, лечение которых часто без заметного позитивного эффекта. Печень претерпевает характерные гистоморфологические изменения, часть которых имеет компенсаторный характер, обеспечивая достаточное функционирование органа в позднем периоде онтогенеза. Печень стареет в медленном темпе, что обусловлено морфофункциональной полноценностью гепатоцитов в течение длительного времени, а также сохранностью иммунной системы. Общеизвестно, что после 50 лет масса печени постепенно уменьшается, с соотношением масса печени к массе тела. В добавление к этому более значимые изменения наблюдаются у женщин (уменьшение более чем

на 44%), чем у мужчин [7]. У людей старше 70 лет печень теряет около 150 или 200 г. В основе этого процесса лежит возрастная атрофия. Процессы атрофии печени наблюдаются у многих людей к 80 годам и, как правило, не достигает резкой выраженности у долгожителей [9].

В пожилом и старческом возрасте главным образом преобладают печеночные клетки нормальной величины, характерно также появление гепатоцитов меньшего и большего размера. У долгожителей преобладают гепатоциты, уменьшенные в размерах, значительно снижается численность гипертрофированных клеток, где эндоцитоз лежит в основе гипертрофии гепатоцитов. Изменяется размер митохондрий, растет число лизосом. Однако следует отметить, что функциональное состояние крупных состарившихся гепатоцитов не нарушается. Они содержат больше ДНК и белка, включая альбумин, причем их дыхательная активность не изменяется.

В биоптатах гепатоцитов у пожилых людей выявляются широкие синусоиды в периферической зоне, что характерно для нормального процесса старения. Обнаружение подобной картины не свидетельствует о затруднении оттока по печеночной вене, так как наряду с расширением синусоид увеличен диаметр центральной вены, наблюдаются фиброз стенок и выраженное венозное полнокровие. У людей пожилого возраста образуются прямые пути оттока крови от междольковых и септальных разветвлений воротной вены в центральную вену. Морфологически это выражается в образовании крупнопетливой сети синусоид, путем их редукции. При старении человека внутри долек печени разрастается соединительная ткань. В доступной литературе не было найдено данных о возможном изменении фибробластов. В печени пожилых наблюдается ограниченное утолщение и склероз прослоек соединительной ткани около триад. При этом стенки артерии (особенно), вен и желчных протоков обычно утолщены, фиброзированы [9].

В результате накопления липофусцина, это пигмент старения в лизосомах клеток печени, у людей пожилого и старческого возраста печень приобретает бурый цвет. Липофусцин продукт окисления липидов и частично протеинов, накапливающихся из-за недостатка лизосомных ферментов. Липофусцины представляют собой агрегированные белки, не поддающиеся разложению, которые образуются, когда белки, поврежденные и денатурированные окислительным стрессом, не разлагаются внутри клеток печени. Такие липофусцины вызывают повышенную генерацию активных форм кислорода (АФК) в клетках и снижают выживаемость клеток [10].

В результате старения полиплоидия гепатоцитов имеет тенденцию возникать чаще с течением времени, что сопровождается уменьшением количества и

дисфункцией митохондрий и приводит к снижению уровня АТФ [11]. Кроме того, площадь гладкого эндоплазматического ретикулума уменьшается, что приводит к снижению генерации гладкого эндоплазматического ретикулума и снижению синтеза микросомальных белков в печени [7]. Отложение пигмента отмечается как в атрофированных, так и в обычных гепатоцитах. В настоящее время предполагается, что он может участвовать во внутриклеточных биохимических реакциях. Обновление печеночных клеток происходит не более 1 или 2 раза в течение всей жизни человека. Накопление пигмента, по-видимому, является возрастной особенностью гепатоцитов и не является аномальным процессом и не воздействует на печень.

Несмотря на то, что печень стареет, она не утрачивает своих функциональных способностей, а отсутствие специфических возрастных болезней печени, обнаруживаемых во многих других органах, возможно, связано с непрерывной стимуляцией купферовских клеток. Функция купферовских клеток заключается в удалении комплексов антиген-антитело или нано-частиц, таких как фрагменты стареющих клеток в синусоидальной сосудистой системе печени. С возрастом количество и уровень активации клеток Купфера увеличиваются [11]. Хотя количество десмин-позитивных звездчатых клеток увеличивается с возрастом, наблюдается, что количество α -гладкомышечных актин-позитивных клеток Ито сохраняется на том же уровне [12]. Между тем, в исследовании Verma S и соавторов, анализирующее длину теломер у 73 доноров, показало, что вызванное старением уменьшение длины теломер было ограничено только теломерами в клетках Купфера и печеночных звездчатых клетках, а длина теломер в холангиоцитах и гепатоцитах не уменьшалась [13].

С возрастом снижается масса печени, уменьшаются функциональные возможности клеток печени, приводящее к снижению на 30% скорости синтеза печеночных белков, уменьшается ее участие в жировом, углеводном, пигментном, водно-электролитном обмене, угнетаются детоксикационная функция и синтез витаминов. Функции печеночных мезенхимальных клеток нарушаются в большей степени. Особенно заметно ослабляется фагоцитоз клеток Купфера и эндцитоз эндотелиальных клеток. В старческом возрасте активность лизосомных ферментов неравномерно колеблется.

По данным литературы было выяснено, что функциональные возможности печени в период старения изменяются мало. В то же время метаболизм липопротеидов низкой плотности снижается на 35%. Уровни γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышаются с возрастом, в то

время как уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови постепенно снижаются с возрастом, независимо от компонентов метаболического синдрома, аминотрансфераза в сыворотке поддерживает нормальный уровень. У людей пожилого возраста наблюдается незначительное снижение концентрации альбумина в сыворотке или сохраняется нормальный уровень в процессе естественного старения [3,39]. Обнаружено повышение уровня билирубина, а именно появление и увеличение содержания конъюгированного билирубина на 19,5% в среднем возрасте, на 33,4% - в пожилом и на 43% - в старческом. Возможно, это связано со снижением экскреторной функции печеночных клеток [9,14].

Возраст – ассоциированные структурные изменения могут существенно повлиять на морфологию, физиологию и окислительную способность печени [15]. По мнению автора Klotz U., первичное поглощение лекарств через печень (фаза I) у пожилых людей снижается, возможно, из-за уменьшения объема печени и печеночного кровотока, что приводит к снижению метаболизма препаратов в печени [16]. Изменения объема и кровотока в сочетании со снижением уровня цитохрома P450 могут влиять на метаболизм лекарств, повышая восприимчивость к лекарственному поражению печени и приводя к увеличению частоты побочных эффектов [17].

Стоит отметить, что старение связано с физиологическим увеличением накопления липидов в неадипозных тканях, включая печень. Как и в случае с другими органами, накопление липидов в печени может нарушить их нормальную функциональность, способствуя органоспецифическим токсическим реакциям, также известным как липотоксичность [18].

Таким образом, инволютивное влияние на структуры и функциональную активность печени требуют особого подхода в выборе тактики ведения пациентов с гепатобилиарной патологией, особенно в пожилом и старческом возрасте.

Клиническое значение возрастных изменений гепатобилиарной системы у лиц пожилого и старческого возраста. Высокая уязвимость к экологическим факторам (особенно окислительному стрессу), снижение скорости кровотока в печени, снижение емкости митохондрий и нарушение иммунитета – все это механизмы, которые, возможно, участвуют в более быстром возраст - ассоциированном прогрессировании заболеваний печени [19]. Широко распространенным заболеванием печени, поражающим треть населения во всем мире, является метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая характеризуется внутрипе-

ченочным отложением липидов [20]. НАЖБП – это клинический синдром, который, по прогнозам, станет следующей глобальной эпидемией, затрагивающей миллионы людей во всем мире, особенно гериатрическое население [21]. Старение сравнительно быстро увеличивает распространенность метаболического синдрома в мире [22]. Накопленные данные также указывают на увеличение с возрастом распространенности НАЖБП [23]. НАЖБП может развиваться в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в присутствии окислительного стресса и воспаления. НАСГ является серьезным фактором риска заболеваний печени, которые приводят к смерти и/или инвалидизации пациентов, такие как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Клиническое исследование Nouredin M. и соавторов показало, что пожилой возраст благоприятствует НАЖБП, НАСГ, что согласуется с теорией воспалительного старения, согласно которой при старении развивается воспаление [24]. Однако гораздо более масштабное популяционное исследование, описывающее распространенность НАЖБП у пожилых людей (Роттердамское исследование), определило четкую тенденцию о снижении заболеваемости НАЖБП у людей старческого возраста по мере старения [25]. НАЖБП – это патологическое состояние печени, неинфекционной природы, характеризуемое отложением липидов в гепатоцитах, и встречается у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем. НАЖБП охватывает широкий спектр состояний, начиная от доброкачественного гепатоцеллюлярного стеатоза и заканчивая воспалительным неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом. Подтверждение диагноза НАЖБП удостоверяется при накоплении триглицеридов (ТГ) в количестве более 5-10% массы в клетках печени или при наличии более 5% гепатоцитов, содержащих накопления липидов [26].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложило определение для НАСГ, это клинически прогрессирующая форма НАЖБП с исходами, включающими кардиоваскулярные события, цирроз или ГЦК [27]. Однако является ли более высокая распространенность НАЖБП, наблюдаемая у пожилых людей, результатом инволютивных изменений, или это отражает возрастную компенсацию факторов, связанных с образом жизни, таких как ожирение и гиподинамия, этот вопрос требует более детального рассмотрения и изучения.

Распространенность НАЖБП демонстрирует тенденцию к увеличению с возрастом. Однако у пожилых людей показатели распространенности НАЖБП различаются. По данным мета-анализа 2016 года, в котором использовалась возрастная стратификация, глобальная распространенность НАЖБП составила 28,9% в воз-

расте 60-69 лет и 34,0% в возрасте 70-79 лет [20]. В некоторых исследованиях сообщается о “перевернутой U-образной кривой”, т.е. распространенность достигает пика в позднем взрослом возрасте и с этого момента снижается, в результате чего в старших когортах пациентов распространенность НАЖБП ниже, чем в некоторых более молодых когортах. На примере исследования Golaby P., в котором приняли участие 3271 человек пожилого возраста из США, распространенность была несколько ниже у лиц в возрасте 75 лет и старше, по сравнению с более молодой группой, включавшей пациентов в возрасте от 60 до 74 лет (39,2% против 40,3% соответственно) [28].

У людей пожилого и старческого возраста при наличии абдоминального ожирения и/или избыточного содержания висцерального жира, увеличивается риск развития резистентности к инсулину и повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и, впоследствии, приводит к метаболическим синдромам и сахарному диабету 2 типа [29].

При резистентности к инсулину секреция свободных жирных кислот усиливается из-за липолиза в жировых тканях, тогда как синтез нейтрального жира усиливается в печени из-за повышенного потребления свободных жирных кислот. Молекулярные механизмы накопления избыточного жира в печени и повреждения печеночных клеток вследствие старения включают повышенное образование активных форм кислорода (АФК), повреждение ДНК, укорочение теломер [30], снижение аутофагии [31], усиление воспалительных реакций макрофагов M1 [31] и активацию путей, связанных с транскрипционным фактором NF-κB (англ. nuclear factor κB) [3]. Кроме того, в другом исследовании Aravinthan A. и другие, сообщалось, что у пациентов с НАЖБП наблюдалась более короткая длина теломер, увеличенная площадь ядра и повышенная экспрессия p21 по сравнению с контрольной группой, и что эти маркеры старения клеток печени коррелируют с прогрессированием НАЖБП [30].

Заключение. В процессе старения организм человека постепенно теряет способность поддерживать гомеостаз из-за структурных изменений или дисфункции и впоследствии становится уязвимым к внешнему стрессу или повреждению [32]. Старение является физиологическим клеточным процессом с колоссальным диагностическим, прогностическим и терапевтическим потенциалом при заболеваниях печени. Особенно это важно в аспекте нынешних демографических процессов, происходящих в мире, по данным ВОЗ численность людей в возрасте 60 лет и старше в 2030 г. будут составлять 1/6 населения планеты [1]. Понимание структурных и функциональных процессов старения поможет расширить терапевтические

возможности в правильном выборе тактике ведения пациентов пожилого и старческого возраста.

Литература:

- World Health Organization. Ageing and health: .2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (дата обращения 24.07.2023).
- Floreani A. Liver disease in the elderly: an update // *Dig Dis*. 2007 25(2). P. 138-143.
- Sheedfar F., Di Biase S., Koonen D., Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? // *Aging Cell*. 2013 Dec. 12(6). P.950-954. doi: 10.1111/acel.12128.
- Ghavimi S., Azimi H., Patel N., Shulik O. Geriatric Hepatology: The Hepatic Diseases of the Elderly and Liver Transplant// *J Dig Dis Hepatol* 3. 2019. P. 167. DOI:10.29011/2574-3511.000067
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Возрастные изменения печени. // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017. Т. 9. - № 1. - С. 110-116.
- Li C.H., Ge X.L., Pan K., Wang P.F. et al. Laser speckle contrast imaging and Oxygen to See for assessing microcirculatory liver blood flow changes following different volumes of hepatectomy // *Microvasc Res*. 2017 Mar (110). - P.14-23.
- Schmucker D.L. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? / D.L. Schmucker // *Exp Gerontol*. 2005. Vol. 40. P. 650-659.
- Le Couteur D.G., Warren A., Cogger V.C., Smedsrød B., et al. Old age and the hepatic sinusoid// *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Jun;291(6). P.672-683. doi: 10.1002/ar.20661.
- Лазебник Л. Б. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) / Л.Б. Лазебник, Л.Ю. Ильченко. / *Клиническая геронтология*. 2007. - Т.13. - №1. - С. 3-8.
- Höhn A. Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy // *Redox Biol*. 2013 Jan 19;1(1). - P. 140-144. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.006.
- Hilmer S.N., Cogger V.K., Le Couter D.G. The basal activity of Kupffer cells increases with age // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62. P. 973-978.
- Warren A., Cogger V.C., Fraser R., Deleve L.D., et al. The effects of old age on hepatic stellate cells // *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;439835. <https://doi.org/10.1155/2011/439835>
- Verma S., Tachtatzis P., Penrhyn-Lowe S., et al. Sustained telomere length in hepatocytes and cholangiocytes with increasing age in normal liver // *Hepatology*. 2012 Oct;56(4). P. 1510-1520. doi: 10.1002/hep.25787.
- Калинин А.Л. Морфологические и патофизиологические особенности печени у пожилых пациентов // *Проблемы здоровья и экологии*. 2016.№. 1 (47). - С. 13-17.
- Gan L., Chitturi S., Farrell G.C. Mechanisms and implications of age-related changes in the liver: nonalcoholic Fatty liver disease in the elderly // *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011; 2011: 831536. doi:10.1155/2011/831536.
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly // *Drug Metab Rev*. 2009.41(2). - P. 67-76. doi: 10.1080/03602530902722679.
- Wauthier V., Verbeeck R.K., Calderon P.B. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly // *Curr Med Chem*. 2007;14(7). - P. 745-57. doi: 10.2174/092986707780090981.
- Slawik M., Vidal-Puig A. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging // *Ageing Res Rev*. 2006 May; 5(2). P.144-164. doi: 10.1016/j.arr.2006.03.004.
- Poynard T., Ratziu V., Charlotte F., Goodman Z., et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis // *J Hepatol*. 2001 May;34(5). - P. 730-739. doi: 10.1016/s0168-8278(00)00097-0
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016 Jul;64(1). P. 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Sherif Z.A., Saeed A., Ghavimi S., et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations // *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5). - P. 1214-1225. doi: 10.1007/s10620-016-4143-0.
- Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. 2002. Jan 16; 287(3). - P.356-359. doi: 10.1001/jama.287.3.356.
- Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., и другие. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. - № 9. - С. 40-49.
- Noureddin M., Yates K.P., Vaughn I.A., et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients // *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(5). - P. 1644-1654.
- Koehler E.M., Schouten J.N., Hansen B.E., et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study // *J. Hepatol*. 57. - P. 1305-1311.
- Rotonya M. Carr, Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management // *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Dec; 45(4). - P. 639-652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management for non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol*. 2016; 64. - P. 1388-1402.
- Golaby P., Pike J., Reddy R. et al. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly people from the United States // *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1). - P. 56. doi:10.1186/s12876-019-0972-6.
- Barzilai N., Huffman D.M., Muzumdar R.H., Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging // *Diabetes*. 2012 Jun; 61(6). - P. 1315-1322. doi: 10.2337/db11-1300.
- Aravinthan A., Scarpini C., Tachtatzis P. et al Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease // *J Hepatol*. 2013. Mar; 58(3). - P. 549-556.
- Amir M., Czaja M.J. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr; 5(2). - P.159-166. doi: 10.1586/egh.11.4
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // *Cell*. 2013;153(6). P. 1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039/