

Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н.

## **Состояние системы ремоделирования сосудов и ангиогенеза печени при хронических формах ее патологии**

ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр.1

*Обзор посвящен анализу работ в области патофизиологии сосудистого русла печени, мезентериальных сосудов, а также особенностей ангиогенеза при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Делается заключение, что наиболее перспективным направлением является изучение растворимых рецепторов васкулоэндотелиального фактора роста, их роли в прогнозе и терапии заболеваний, протекающих с выраженными нарушениями ангиогенеза, в том числе и при ХЗП.*

**Ключевые слова:** хронические заболевания печени; ангиогенез; синусоидальные эндотелиальные клетки печени; ангиоархитектоника печени; васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF)

**Для цитирования:** Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Состояние системы ремоделирования сосудов и ангиогенеза печени при хронических формах ее патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60(1): 73–78.

Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N.

## **Current status of vascular remodeling and angiogenesis in chronic liver diseases**

FSBI «SCCH» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia

*The review focuses on the analysis of researches on the pathophysiology of liver vascular bed, mesenteric vessels, as well as the characteristics of angiogenesis in CLD. The results of this review shows that one of the most important areas of research is soluble vascular endothelial growth factor receptors, disclosing their importance for prognosis and treatment of diseases that occur with severe disorders of angiogenesis, including in CLD.*

**Key words:** chronic liver diseases (CLD); angiogenesis; liver sinusoidal endothelial cells; liver angioarchitecture; vascular endothelial growth factor (VEGF)

**For citation:** Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. Current status of vascular remodeling and angiogenesis in chronic liver diseases. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016; 60(1): 73–78. (in Russian)

**For correspondence:** Batyrova Anna, e-mail: annbatyrova@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Известно, что при хронических заболеваниях печени (ХЗП) во внутрипеченочной и периферической сосудистых сетях, а также в брыжеечном сосудистом русле происходят значительные изменения, приводящие к повышению внутрипеченочной сосудистой резистентности и портальной гипертензии, при этом резистентность печеночной артерии снижена. Повреждение печени приводит к нарушению функции эндотелия, при котором эндотелиальные клетки синусоидов печени (СЭКП) снижают продукцию вазодилататоров, например, NO, что сопровождается повышением синтеза вазоконстрикторов (эндотелина-I, ангиотензина-II) другими клетками синусоидов. В брыжеечных сосудистых сетях происходит вазодилатация за счет снижения синтеза вазоконстрикторов,

усиления фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), активации и синтеза NO, повышения экспрессии ангиогенных факторов: васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), прежде всего VEGF-A, тромбоцитарного фактора роста (PDGF), плацентарного фактора роста (PLGF) [1]. Это приводит к снижению сосудистой резистентности, артериальной вазодилатации, истончению стенки артерий, снижению реакции сосудов на вазоконстрикторы и усилению кровотока в воротной вене. При истончении артериальной стенки снижается ее сократительная способность, что в дальнейшем может способствовать повышению проницаемости, развитию отеков и асцита [1, 2]. В качестве одной из гипотез, объясняющих клеточные и молекулярные механизмы

**Для корреспонденции:** Батырова Анна Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики отделения инструментальной и лабораторной диагностики Консультативно-диагностического центра ФГБУ НИЦЗД Минздрава России, e-mail: annbatyrova@yandex.ru

истончения сосудистой стенки рассматривают усиленный апоптоз гладкомышечных клеток брыжеечных артерий [3].

В периферических сосудистых сетях повышенная активность eNOS и соответственно усиленная продукция NO, как правило, приводят к снижению сосудистой резистентности, падению системного артериального давления, гипердинамическому состоянию кровотока, что характерно для пациентов с циррозом печени (ЦП) любой этиологии [1].

Следует также отметить, что печеночные сосудистые клетки, такие, как СЭКП и перицитоподобные печеночные стеллатные клетки (ПСК-клетки ИТО) тесно связаны друг с другом и имеют паракринное и аутокринное влияние друг на друга и на самих себя. Образцовым примером является паракринное влияние NO на гладкомышечные клетки и стеллатные клетки. В данном случае источниками NO являются СЭКП [1]. По сравнению с другими эндотелиальными клетками печени и других органов фенотип СЭКП по-своему разнообразен [4]. Возможно, одним из самых уникальных особенностей фенотипа СЭКП является их организация по типу решетчатой пластинки и наличие в них фенестр, функция которых до сих пор не выяснена. Считается, что они облегчают о транспорт макромолекул из синусоидального просвета в пространство Дриссе, обеспечивая доступ этих молекул к гепатоцитам. Кроме того, *in vivo* потеря СЭКП базальной мембраны способствует в дальнейшем усиленному транспорту макромолекул [5, 6].

Недавний инновационный структурный анализ СЭКП показал, что формирование фенестр может регулироваться микродоменами липидного бислоя клеточных мембран, обогащенных холестерином и сфинголипидами [7]. Интересно, что распределение фенестр находится в обратной зависимости от регионов данных микродоменов. Последние могут служить платформой для многих мембранных белков, например, кавеолина-1. Имеются сведения о том, что усиление взаимодействия кавеолина-1 с eNOS снижает активность данного фермента. При этом, соответственно, снижается производство NO СЭКП, а чувствительность данных клеток к эндогенным вазоконстрикторам, таким как эндотелин, норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, лейкотриен, тромбоксан A<sub>2</sub>, повышается. Кроме того, стимуляция эндотелином-1 рецепторов киназ, сопряженных с G-белками класса 2, приводит к ингибированию фосфорилирования протеинкиназой B (Akt) и гипопродукции NO [8].

При изучении клеточных молекулярных сигнальных путей, приводящих к нарушению образования фенестр, выявлено [9], что длительное пребывание VEGF на поверхности СЭКП повышает их формирование за счет существенного снижения количества

регионов микродоменов данного фактора в поддержании фенестр. Авторы также показали, что сниженное образование фенестр может быть связано с повышенными концентрациями кавеолина-1, которые экспрессируются СЭКП при возникновении фиброза [9]. Регуляция фенотипа СЭКП, в основном, происходит за счет растворимых факторов (например, факторов роста) или механического воздействия («напряжение сдвига»). Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что VEGF является самой важной молекулой, участвующей в формировании фенестр, определяя их количество в СЭКП. В эксперименте с клеточными культурами удаление данного фактора из питательной среды приводило к потере фенестр, а повторное внесение VEGF в среду — к их восстановлению [10, 11]. Помимо VEGF, существуют и другие факторы роста, регулирующие фенотип СЭКП, а именно: активаторы тирозинкиназного рецептора, ангиопоэтины, эфрины и факторы роста фибробластов [12]. Наиболее выраженный эффект так называемого «напряжения сдвига» проявляется в виде модуляции активности eNOS в СЭКП и высвобождения NO, что регулирует поток крови и сосудистый тонус в синусоидах [13]. Таким образом, разнообразные изменения фенотипов клеток или изменения в сигнальных путях могут приводить к портальной гипертензии, что объясняет их роль в печеночном фиброгенезе [1].

Соседние по отношению к СЭКП клетки также способны изменять их фенотип. Например, в эксперименте *in vitro* было показано, что обработка клеток печени насыщенными свободными жирными кислотами, которые в данном исследовании имитировали накопление липидов при стеатозе, вызывает высвобождение из них микровезикул, обладающих проангиогенной активностью, способностью к миграции и формированию полости сосуда эндотелиальными клетками [14]. Хотя на сегодняшний день эффекты микровезикул, выделенных из гепатоцитов, точно не определены, данный пример позволяет предположить, что взаимодействие между гепатоцитом и СЭКП индуцирует ангиогенез [1].

По-видимому, процесс ремоделирования синусоидов, включающий сложные взаимодействия печеночных клеток, также способствует повышению внутрипеченочной сосудистой резистентности. Например, при циррозе печени (ЦП) активация печеночных стеллатных клеток (ПСК) приводит к накоплению белков внеклеточного матрикса и таким образом создается сплошная базальная мембрана вокруг синусоидов. В свою очередь, такое интенсивное «обертывание» синусоидов активированными ПСК способствует как раз повышению внутрипеченочной сосудистой резистентности [15]. К тому же при повреждении пе-

чени сниженная продукция NO СЭКП проявляется стимуляцией клеточной пролиферации, положительной регуляцией различных артериальных поверхностных маркеров. Это способствует снижению образования фенестр в СЭКП, что в результате приводит к новой дифференцировке клеток, капилляризации микрососудов печени. Данные процессы являются ранними признаками внутривенечной портальной гипертензии [1, 16].

Ангиогенез — сложный физиологический процесс образования новых кровеносных сосудов из ранее существующих. Он осуществляется посредством активации эндотелиальных клеток, экспрессии в них протеаз, разрушения внеклеточного матрикса, пролиферации, миграции и образования ими первичных высокопроницаемых сосудистых структур, которые после стабилизации и «взросления» за счет привлечения перититов и гладкомышечных клеток, трансформируются в трехмерную сосудистую сеть [17]. В настоящее время ангиогенез печени рассматривают в контексте различных воспалительных, фиброзных и ишемических состояний, хотя ранее его связывали только с опухолевыми процессами [1].

Основным индуктором ангиогенеза как в физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях является гипоксия. Клетки реагируют на недостаток кислорода несколькими механизмами, в том числе накоплением факторов, индуцированных гипоксией (HIFs), что стимулирует экспрессию ангиогенных факторов роста. Семейство HIFs включает три  $\alpha$ -субъединицы, которые сопряжены с общей  $\beta$ -субъединицей (HIF-1 $\beta$ ). Если HIF-1 $\alpha$  присутствует повсеместно, то HIF-2 $\alpha$  обнаружен в ограниченном типе клеток, в частности, в сосудистых эндотелиоцитах, гепатоцитах, пневмоцитах II типа и макрофагах. Роль HIF-3 $\alpha$  в гипоксических состояниях пока изучена недостаточно [8].

NADPH-оксидаза важный медиатор ангиогенной сигнализации. Повышенная ее экспрессия в результате фосфорилирования цитозольного компонента p47<sup>phox</sup> приводит к увеличению формирования реактивных форм кислорода (ROS), что способствует индукции HIF-1 $\alpha$ , активации VEGFR и трансактивации рецепторов эндотелиальных факторов роста (EGF) [18]. Известно, что связывание VEGF-A с VEGFR-2 и повышение проницаемости сосудов посредством NO запускают процессы ангиогенеза и васкулогенеза.

В отличие от VEGF, плацентарный фактор роста (PLGF), соединенный с VEGFR-1, индуцирует исключительно патологический ангиогенез, прямо или опосредовано влияя на многочисленные типы клеток, в том числе на эндотелиоциты. Кроме того, предполагают, что, нарушая связь VEGF с VEGFR-1, PLGF

делает VEGF более доступным к соединению с VEGFR-2. Поскольку PLGF и VEGF индуцируют фосфорилирование тирозиновых остатков VEGFR-1, можно предположить, что именно через него они передают определенные ангиогенные сигналы [8].

В ряде работ было показано, что при ХЗП, в частности, при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) и ЦП вирусной этиологии, имеются признаки повреждения и дисфункции эндотелия, выраженность которых зависит от тяжести патологического процесса [19, 20]. Было обнаружено [21], что тромбомодулин, являющийся маркером повреждения эндотелиоцитов у пациентов с ХВГ С, повышается в зависимости от интенсивности прогрессирования фиброза печени. Было также показано, что концентрация тромбомодулина в сыворотке крови положительно коррелирует с фактором Виллебранда, что может свидетельствовать о сочетанном влиянии этих показателей на выраженность дисфункции эндотелия, возникающей в результате воспалительных изменений в печени. Это согласуется с данными о том, что тромбомодулин и фактор Виллебранда могут быть предикторами нарушений функции эндотелиальных клеток при повреждении печени, вызываемом вирусами гепатита В и С у детей [22].

Таким образом, важную роль в повышении печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку играет дисфункция эндотелия и нарушение паракринного взаимодействия между активированными ПСК и СЭКП, а также ремоделирование и капилляризация синусоидов. При этом развитие внутривенечной ангиогенеза можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на декомпрессию портальной системы. Вместе с тем, новообразованные сосуды, несущие кровь в обход синусоидов, не способны обеспечить кислородом и питательными веществами ткани печени, что приводит к прогрессированию заболевания [1].

Портосистемный коллатеральный кровоток развивается из ранее существующих сосудов в ответ на повышение портального давления [23]. В первую очередь изменения затрагивают кишечную микроциркуляцию, и лишь затем артерии внутренних органов [24]. Получены данные о возможности образования в этих сосудистых сетях различных ангиогенных факторов (VEGF и PLGF), стимулирующих ангиогенез и способствующих формированию портосистемных коллатералей, функция которых заключается в снижении давления в портальной системе. Однако в большинстве случаев давление в системе портальных вен остается повышенным из-за усиленного тока крови в сосудах внутренних органов, что вызвано вазодилатацией. Кроме того, портосистемные коллатера-

ли вызывают такие серьезные осложнения как варикозное расширение вен и/или печеночную энцефалопатию. Экспериментальные исследования на моделях с портальной гипертензией и ЦП показали, что портосистемные коллатерали могут быть уменьшены в количественном плане с помощью различных подходов, включающих ингибирование самого VEGF антителами к VEGFR2 или комбинацией антител к VEGF (рапамицин) и тромбоцитарному фактору роста PDGF (гливек), а также ингибирование PLGF [25], апелина [26], сорафениба [27, 28] и канабиноидного сигналинга [29]. Следует отметить, что сокращение сосудистых коллатералей незначительно изменяет портальный кровоток, поэтому не всегда приводит к снижению тонуса сосудов до нормального уровня [30].

В ряде работ были продемонстрированы изменения в эндотелиальных клетках с формированием характерных капиллярных структур в воспаленных портальных трактах при ХВГ [31—33]. Предполагают, что данный процесс оказывает положительное влияние на тканевое восстановление и регенерацию после повреждения печени [32]. К настоящему времени молекулярные механизмы ангиогенеза при этих заболеваниях до конца не выяснены, но по накопленным данным зарубежной литературы ангиогенез играет важную роль в прогрессировании ХВГ [34]. Есть предположение, что ангиогенез представляет собой фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при ХВГ С [35]. Однако в экспериментах *in vitro* на клетках больных людей и на животных было показано, что многие из молекул, участвующих в ангиогенном ответе, избыточно экспрессируются в печени. Это свидетельствует об их потенциальной роли в развитии ангиогенеза, хотя причинно-следственная связь во всех случаях не была продемонстрирована. Локальная продукция NO, вызванная чрезмерной экспрессией eNOS в печени у пациентов с ХВГ В и С, может участвовать в ангиогенном ответе, вызывая расширение кровеносных сосудов и, скорее всего, вызывая постепенное развитие неоангиогенеза [32, 36, 37]. VEGF и фактор роста гепатоцитов (HGF), экспрессия которых увеличивается при ХВГ, могут способствовать усилению сосудистой проницаемости [31]. Эффекты HGF заключаются в снижении и перераспределении VE-кадгерина, участвующего в межклеточных контактах,  $\beta$ -катенина и плакоглобина, связывающих молекулы VE-кадгерина и актина цитоскелета клетки) в эндотелиальных клетках. Кроме того, вирусные белки также могут играть определенную роль в индукции нарушения межэндотелиальных контактов через механизмы, в которых принимают участие Src-киназы, молекулы, требующиеся для сосудистой проницаемости во время ангиогенеза.

У пациентов с ХВГ связь между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом может быть изменена. Наличие интегрина  $\alpha v \beta 3$  указывает на повышенную тканевую экспрессию при ХВГ С. Интересно, что когда HGF индуцирует эндотелиальные клетки к миграции,  $\alpha v \beta 3$  интегрин начинает, скапливается у переднего края клеток. Скопление данных молекул можно расценивать как «зону сцепления», необходимую для «напряжения сдвига» клетки [31].

Некоторые авторы сообщают, что у взрослых пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным билиарным циррозом (ПБЦ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) в печени отмечается сокращение перибиллярного капиллярного сплетения [38, 39]. Данный факт обусловлен деструкцией сосудистых структур под действием аутоиммунных механизмов, которые затрагивают изменения и в желчных протоках при ПБЦ и ПСХ. При этом имеются данные о возникновении ангиогенеза при ПБЦ и АИГ. В данном случае ангиогенез может возникнуть на поздней стадии заболевания в ответ на гипоксию, вызванную истощением существующих сосудов, хотя точная кинетика процесса до настоящего времени не уточнена [38]. АИГ является хроническим прогрессирующим заболеванием печени, характеризующимся серологическими изменениями (гипергаммаглобулинемией, положительными титрами печеночных специфических аутоантител) и наличием гистологического сходства с гепатитами другой этиологии. Тубулярная структура сосудов, отражающая формирование новых сосудов, наблюдается в воспаленных портальных трактах у пациентов с АИГ [40]. Так же, как и при ПБЦ и ХГС, положительная регуляция индуцированной eNOS при АИГ приводит к усилению продукции NO. Это может указывать на участие данного процесса в ангиогенезе [41]. Тем не менее, информация о механизмах ангиогенеза при АИГ все еще очень скудна.

Сведений о лабораторных данных, которые свидетельствовали бы о дисфункции эндотелия у детей с болезнями накопления (гликогеновая болезнь, болезнь Вильсона—Коновалова, наследственный гемохроматоз), протекающими с поражением печени, а также при АИГ, ПСХ в доступной литературе нами не обнаружено.

Представленные в обзоре сведения свидетельствуют о необходимости и целесообразности дальнейших углубленных исследований в области изучения процессов ремоделирования сосудов и ангиогенеза при ХЗП, поскольку это могло бы способствовать разработке новых подходов к лечению данных заболеваний и профилактике осложнений. Раннее выявление нарушений ангиоархитектоники печени позволит своевременно определить степень прогрессирования заболе-

ваний печени, а ангиогенные молекулы могут быть использованы в качестве потенциальных маркеров, реагирующих на терапевтические агенты.

## References

- Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis — Current status and future directions. *J. Hepatol.* 2014; 61 (4): 912-24.
- Fernandez-Varo G., Morales-Ruiz M., Ros J., Tuges S., Munoz-Luque J., Casals G. et al. Impaired extracellular matrix degradation in aortic vessels of cirrhotic rats. *J. Hepatol.* 2007; 46 (3): 440-6.
- Tashiro K., Utsumi T., Chen T., Iwakiri Y. EMMPRIN/CD147 induction in the adventitia of superior mesenteric arteries facilitates thinning of arteries in cirrhotic rats with portal hypertension. *Hepatology.* 2012; 56: 305A.
- Wisse E., De Zanger R.B., Jacobs R., McCuskey R.S. Scanning electron microscope observations on the structure of portal veins, sinusoids and central veins in rat liver. *Scanning Microsc.* 1983; Pt 3:1441-52.
- Iwakiri Y., Grisham M., Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: report of a single-topic symposium. *Hepatology.* 2008; 47 (5): 1754-63.
- Bhunchet E., Fujieda K. Capillarization and venularization of hepatic sinusoids in porcine serum-induced rat liver fibrosis: a mechanism to maintain liver blood flow. *Hepatology.* 1993; 18 (6):1450-8.
- Svistounov D, Warren A., McNerney G. P., Owen D.M., Zencak D., Zykova S.N. et al. The relationship between fenestrations, sieve plates and rafts in liver sinusoidal endothelial cells. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e46134
- Garbuzenko D.V. Morphofunctional rearrangement of the hepatic vasculature in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (2): 90-5. (in Russian)
- Shah V., Toruner M., Haddad F., Cadelina G., Papatropoulos A., Choo K. et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology.* 1999; 117: 1222-8.
- Funyu J., Mochida S., Inao M., Matsui A., Fujiwara K. VEGF can act as vascular permeability factor in the hepatic sinusoids through upregulation of porosity of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280: 481-5.
- May D., Djonov V., Zamir G., Bala M., Safadi R., Sklair-Levy M. et al. A transgenic model for conditional induction and rescue of portal hypertension reveals a role of VEGF-mediated regulation of sinusoidal fenestrations. *P.LoS One.* 2011; 6:e 21478.
- Zou L., Cao S., Kang N., Huebert R. C. , Shah V. H. Fibronectin induces endothelial cell migration through beta1 integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines. 653/654 and 766. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 7190-202.
- Shah V., Haddad F. G., Garcia-Cardena G., Frangos J.A., Mennone A., Groszmann R. J. et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J. Clin Invest.* 1997; 100: 2923-30.
- Povero D., Eguchi A., Niesman I. R., Andronikou N., de Mollerat du Jeu X, Mulya A. et al. Lipid-induced toxicity stimulates hepatocytes to release angiogenic micro-particles that require Vanin-1 for uptake by endothelial cells. *Science signaling.* 2013; 6(296): ra88.
- 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: 976-80.
- De Spiegelaere W, Cornillie P, Van den Broeck W, Plendl J, Bahramsoltani M. Angiopoietins differentially influence in vitro angiogenesis by endothelial cells of different origin. *Clin Hemorheol. Microcirc.* 2011; 48: 15-27.
- Folkman J. Angiogenesis: in organizing principle for drug discovery? *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2007; 6(4): 273-86.
- Brandes R.P., Miller F.J., Beer S. et al. Vascular NADPH oxidase subunit p47phox is involved in redox-mediated gene expression. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 32(11): 1116-22.
- Shchekotova A.P. *Clinical and laboratory parameters and endothelial dysfunction in liver diseases and their diagnostic, prognostic significance and the possibility of using in evaluation the effectiveness of therapy [Kliniko-laboratornye pokazateli i endotelial'naya disfunktsiya pri zabolevaniyakh pecheni, ih diagnosticheskaja, prognosticheskaja znachimost' i vozmozhnosti ispol'zovanija dlja ocenki jeffektivnosti terapii]: diss.* Perm; 2012. (in Russian)
- Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Tret'iakova Ju.I. Endothelial dysfunction in chronic diffuse liver disease [Disfunkcii jendotelija pri hronicheskikh diffuznyh zabolevaniyakh pecheni]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal.* 2009; 90(1): 46-8. (in Russian)
- Osada M., Kaneko M., Sakamoto M., Endoh M., Takigawa K., Suzuki-Inoue K. et al. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infections. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2013; 18 (3): 272-280.
- Kulwas A., Szaflarska-Szczepanik A., Czerwionka-Szaflarska M, Kotschy M. Von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of endothelial cell functions in children with chronic viral hepatitis. *Med. Wieku. Rozwoj.* 2004; 8(1):107-114.
- Sieber C.C., Sumanovski L.T., Stumm M., van der Kooij M., Bategay E. In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of basic fibroblast growth factor and nitric oxide. *J Hepatol.* 2001; 34: 644-650.
- Abraldes J.G., Iwakiri Y., Loureiro-Silva M., Haq O., Sessa W.C., Groszmann R.J.. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 290: G980-G987.
- Van Steenkiste C., Trachet B., Casteleyn C., van Loo D., Van Hoorebeke L., Segers P. et al. Vascular corrosion casting: analyzing wall shear stress in the portal vein and vascular abnormalities in portal hypertensive and cirrhotic rodents. *Lab. Invest.* 2010; 90: 1558-72.
- Tiani C., Garcia-Pras E., Mejias M., de Gottardi A., Berzigotti A., Bosch J. et al. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *J Hepatol.* 2009; 50: 296-305.
- Mejias M., Garcia-Pras E., Tiani C., Miquel R., Bosch J., Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology.* 2009; 49:1245-1256.
- Reiberger T., Angermayr B., Schwabl P., Rohr-Udi-lova N., Mitterhauser M., Gangl A. et al. Sorafenib attenua-

tes the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol.* 2009; 51: 865-873.

29. Huang HC, Wang SS, Hsin IF, Chang CC, Lee FY, Lin HC, et al. Cannabinoid receptor 2 agonist ameliorates mesenteric angiogenesis and portosystemic collaterals in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2012; 56: 248-258.

30. Van Steenkiste C, Ribera J, Geerts A, Pauta M, Tugues S, Casteleyn C. et al. Inhibition of placental growth factor activity reduces the severity of fibrosis, inflammation, and portal hypertension in cirrhotic mice. *Hepatology.* 2011; 5: 1629-40.

31. Medina J., Arroyo A.G., Sanchez-Madrid F., Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology.* 2004; 39(5): 1185-95.

32. Garcia-Monzon C., Sanchez-Madrid F., Garcia-Buey L., Garcia-Arroyo A., Garcia-Sanchez A., Moreno-Otero R. Vascular adhesion molecule expression in viral chronic hepatitis: evidence of neoangiogenesis in portal tracts. *Gastroenterology.* 1995; 108: 231-241.

33. Mazzanti R., Messerini L., Monsacchi L., Buzzelli G., Zignego A., Foschi M. et al. CVH induced by hepatitis C but not hepatitis B virus infection correlates with increased liver angiogenesis. *Hepatology.* 1997; 25: 229-234.

34. Elpek G.O. Angiogenesis and liver fibrosis. *World J Hepatol.* 2015; 7(3): 377-91.

35. Ohmori S, Shiraki K, Sugimoto K, Sakai T, Fujikawa K, Wagayama H, et al. High expression of CD34-positive sinusoidal endothelial cells is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated chronic liver diseases. *Hum Pathol.* 2001; 32: 1363-70.

36. Majano P.L., Garcia-Monzon C., Lopez-Cabrera M., Lara-Pezzi E., Fernandez-Ruiz E., Garcia-Iglesias C. et al. Inducible nitric oxide synthase expression in chronic viral hepatitis. Evidence for a virus-induced gene upregulation. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1343-1352.

37. Majano P., Lara-Pezzi E., Lopez-Cabrera M., Apolinario A., Moreno-Otero R., Garcia-Monzon C. Hepatitis B virus X protein transactivates inducible nitric oxide synthase gene promoter through the proximal nuclear factor kappaB-binding site: evidence that cytoplasmic location of X protein is essential for gene transactivation. *Hepatology.* 2001; 34: 1218 -24.

38. Washington K., Clavien P., Killenberg P. Peribiliary vascular plexus in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Hum Pathol.* 1997; 28: 791-795.

39. Matsunaga Y., Terada T. Peribiliary capillary plexus around interlobular bile ducts in various chronic liver diseases: an immunohistochemical and morphometric study. *Pathol. Int.* 1999; 49: 869-73.

40. Medina J., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Review article: immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 1-16.

41. Sanz-Cameno P., Medina J., Garcia-Buey L., Garcia-Sanchez A., Borque M., Martin-Vilchez S. et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2002; 37: 723-29.

Поступила 11.11.15

#### Сведения об авторах:

Баканов Михаил Иванович, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга лабораторного отдела НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД Минздрава России

Сурков Андрей Николаевич, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения Консультативно-диагностического центра ФГБУ НЦЗД Минздрава России, e-mail: surkov@nczd.ru