



Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени

Д.В. Гарбузенко

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора: Представить данные литературы о роли ангиогенеза в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени, возможностях ее антиангиогенной терапии с описанием ингибирующих ангиогенез препаратов и механизма их действия.

Основные положения. Для поиска научных публикаций применяли базы данных PubMed, РИНЦ, поисковую систему Google Scholar, а также пристатейные списки литературы. Статьи, соответствующие цели обзора, отбирали за период с 2000 по 2017 г. по следующим терминам: «цирроз печени», «портальная гипертензия», «патогенез», «ангиогенез», «антиангиогенная терапия». Критерии включения ограничивались антиангиогенной терапией портальной гипертензии.

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе цирроза печени, лежит в основе развития связанной с ним портальной гипертензии и является причиной характерных для нее осложнений. Экспериментальные исследования позволили изучить механизм действия ингибирующих его препаратов и их влияние на портальную гипертензию. В настоящее время лишь ингибиторы тирозинкиназ были апробированы у больных циррозом печени в качестве антиангиогенной терапии портальной гипертензии.

Заключение. Антиангиогенная терапия, избирательно направленная на необычно растущие вновь образованные сосуды, может быть патогенетически обоснованным методом лечения портальной гипертензии при циррозе печени в ее субклиническую стадию.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, патогенез, ангиогенез, антиангиогенная терапия

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):35–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-45>

Prospects of Antiangiogenic Therapy for Portal Hypertension in Liver Cirrhosis

Dmitry V. Garbuzenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. This paper is aimed at reviewing existing literature that investigates the role of angiogenesis in portal hypertension pathogenesis in liver cirrhosis and the possibilities of its antiangiogenic therapy, along with the description of angiogenesis inhibiting drugs and their action mechanisms.

Key points. A relevant literature and reference list search was performed using PubMed and RSCI and Google Scholar, and covered the 2000–2017 period. The following keywords were used: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, angiogenesis, antiangiogenic therapy. The inclusion criteria were limited to the antiangiogenic therapy of portal hypertension.

Angiogenesis is shown to play an important role in the pathogenesis of liver cirrhosis. Angiogenesis is the basis for the development of associated portal hypertension that causes its characteristic complications. The experimental studies reviewed in this paper investigate the action mechanism of angiogenesis inhibiting drugs and their effect on portal hypertension. It is shown that, so far, only tyrosine kinase inhibitors have been tested in patients with liver cirrhosis as an antiangiogenic therapy for portal hypertension.

Conclusion. Antiangiogenic therapy, selectively directed at unusually growing newly-formed vessels, can be a pathogenetically justified method for treating portal hypertension in liver cirrhosis on its subclinical stage.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, angiogenesis, antiangiogenic therapy

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Garbuzenko D.V. Prospects of Antiangiogenic Therapy for Portal Hypertension in Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):35–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-35-45>

Актуальной проблемой современной гепатологии является разработка лекарственных средств, направленных на эффективную коррекцию характерных для цирроза печени (ЦП) гемодинамических нарушений, способствующих развитию портальной гипертензии (ПГ) и связанных с ней осложнений. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями препаратами выбора являются неселективные β -адреноблокаторы [1]. Однако их влияние на портальное давление вариабельно: в ряде исследований они не приводили к клинически значимому его снижению, а в отдаленном периоде ослабление лечебного действия отмечалось в 50–70 % случаев. Также окончательно не решен вопрос о целесообразности применения неселективных β -адреноблокаторов у пациентов декомпенсированным ЦП [2].

В идеале фармакотерапия ПГ должна сглаживать выраженность морфофункциональных нарушений в печени, способствуя редукции сосудистого сопротивления портальному кровотоку, и успешно корректировать гипердинамический циркуляторный статус. При этом следует стремиться к сни-

жению градиента печеночного венозного давления (ГПВД), наиболее точного эквивалента портального давления, до значений менее 12 мм рт. ст., или на 20 % ниже исходных. Кроме того, не допуская артериальной гипотензии, необходимо уменьшить приток спланхической крови в воротную вену, сохранив неизменным портальный кровоток, участвующий в перфузии печени [3].

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний печени, включая фиброз, ЦП и гепатоцеллюлярную карциному [4]. Он также может сопровождать ПГ, причем лежать как в основе ее развития, так и быть причиной связанных с ней осложнений. Действительно, новообразованные сосуды, несущие кровь в обход синусоидов при ЦП в ответ на грубую морфофункциональную перестройку печени, не в состоянии обеспечить кислородом и питательными веществами ее ткани, что ухудшает течение заболевания и содействует повышению печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку [5]. Дальнейшее прогрессирование ПГ также является следствием сложных процессов ангиогенеза,

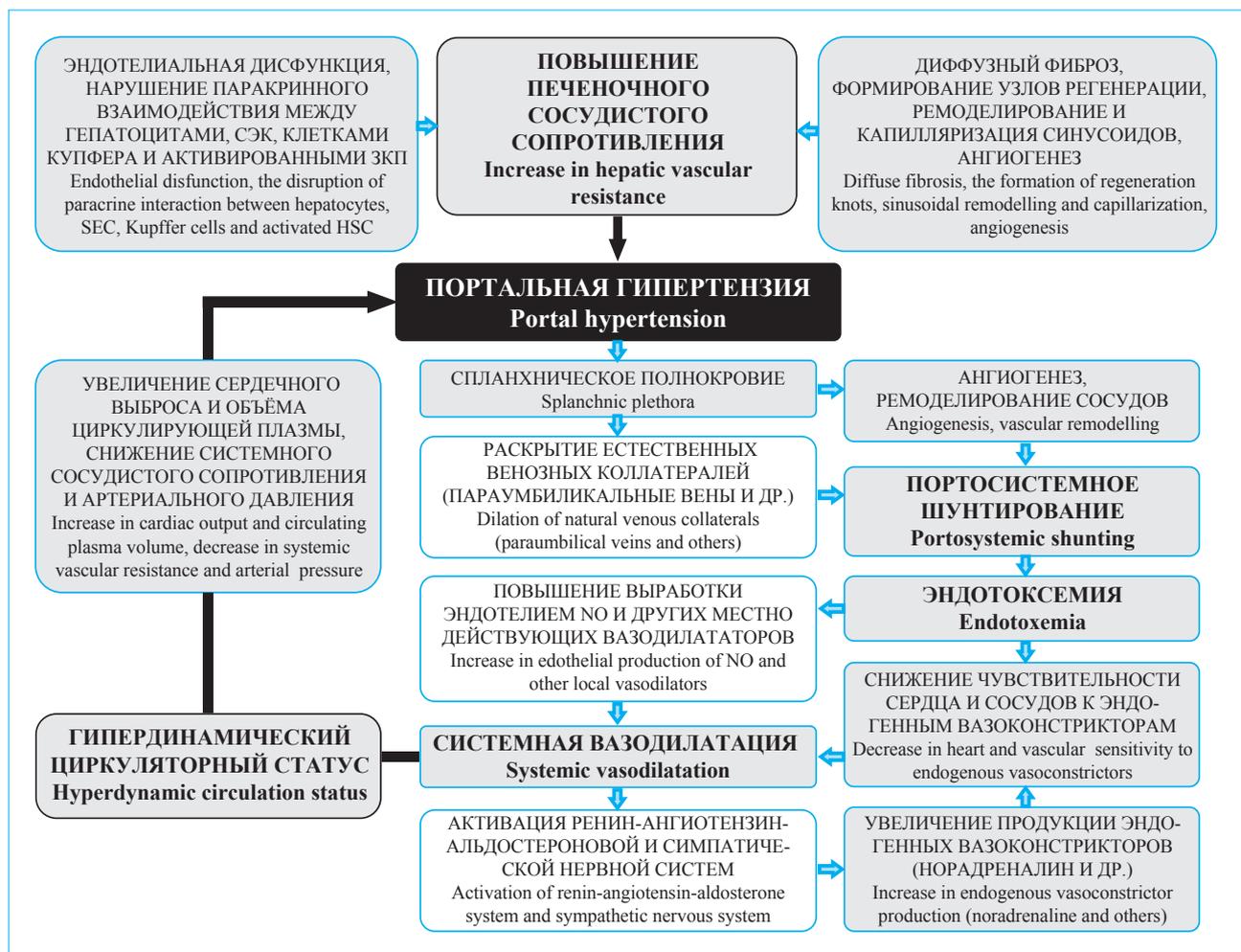


Рис. 1. Потенциальные механизмы патогенеза портальной гипертензии при циррозе печени

Fig. 1. Potential mechanisms of portal hypertension pathogenesis in liver cirrhosis

сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции, которые способствуют спланхническому полнокровию, формированию естественных портосистемных шунтов и установлению гипердинамического циркуляторного статуса [6] (рис. 1). Исходя из этого, можно предположить, что антиангиогенная терапия, избирательно направленная на необычно растущие вновь образованные сосуды, является патогенетически обоснованным методом лечения ПГ и связанных с ней осложнений [7].

Попытки разработать ингибиторы ангиогенеза начались в 70-х годах прошлого века в лаборатории Гарвардского университета под руководством J. Folkman, и спустя десятилетие после получения первых из них они стали активно внедряться в клиническую практику [8].

ИНГИБИТОРЫ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО АНГИОГЕНЕЗА

Один из двух основных механизмов формирования новых кровеносных сосудов в цирротически измененной печени связан с повышенной экспрессией проангиогенных факторов роста, цитокинов

и матриксных металлопротеиназ на фоне хронического воспаления [9]. Провоспалительные медиаторы, вырабатываемые клетками Купфера, тучными клетками, а также лейкоцитами, могут проявлять ангиогенный ответ за счет индукции и увеличенной транскрипционной активности гипоксия-индуцибельного фактора-1 α (HIF-1 α) [10]. HIF-1 α активирует звездчатые клетки печени (ЗКП), что приводит к выработке различных ангиогенных и фиброгенных факторов, содействуя как развитию ангиогенеза, так и прогрессированию фиброза печени [11]. С другой стороны, диффузный фиброз, формирование узлов регенерации, а также капилляризация синусоидов вызывают увеличение печеночного сосудистого сопротивления и ухудшают доставку кислорода клеткам печени [12]. Накопление HIFs, в частности HIF-1 α , повышает экспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ангиопоэтина первого типа (Ang1) и их родственных рецепторов на активированных ЗКП. Это приводит к рекрутингу и стимуляции синусоидальных эндотелиальных клеток (СЭК), что стабилизирует новообразованные сосуды и обеспе-

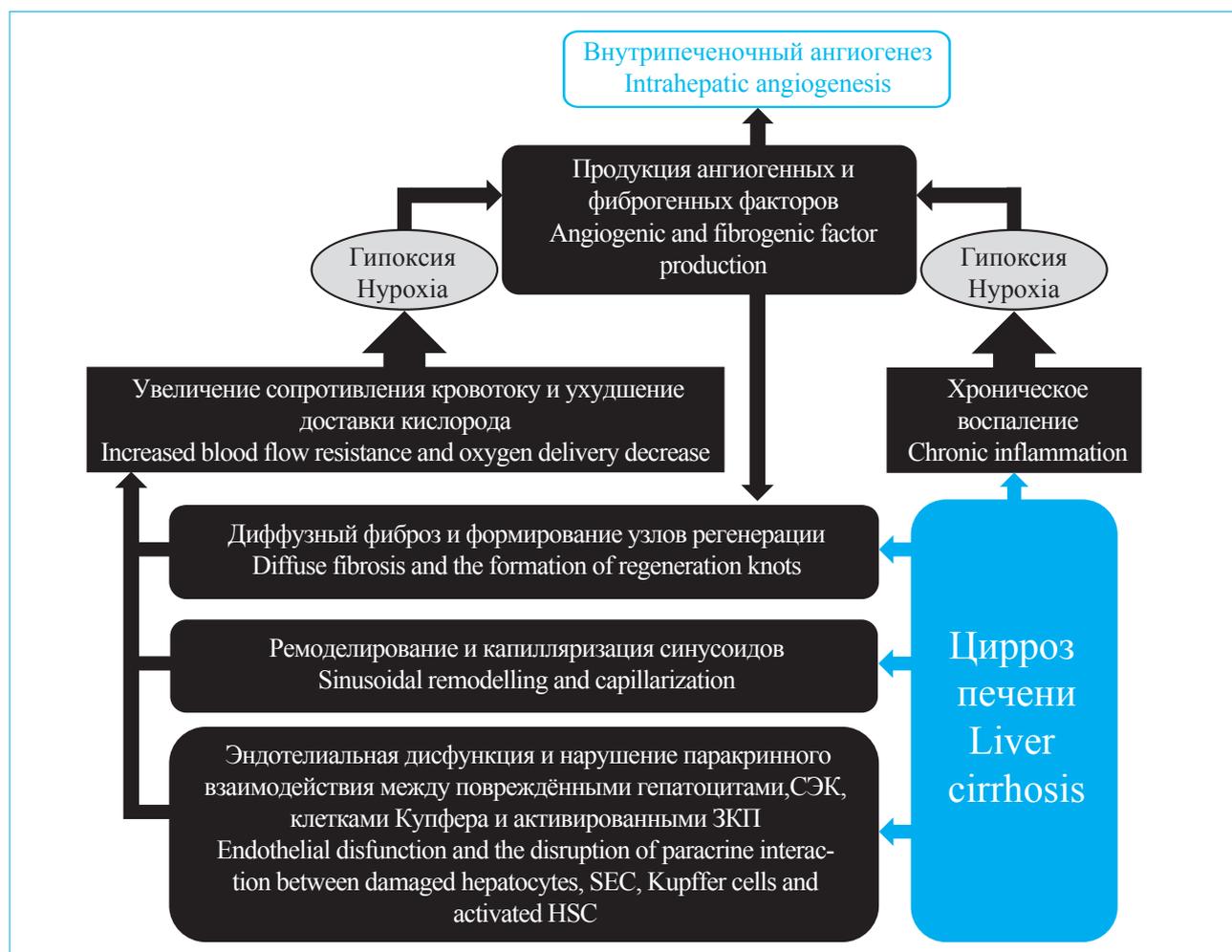


Рис. 2. Два основных пути внутрипеченочного ангиогенеза при циррозе печени

Fig. 2. Two main pathways of intrahepatic angiogenesis in liver cirrhosis

чивает их прочность. В свою очередь, СЭК вырабатывают тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), способствуя вербовке и миграции ЗКП — процессу, который включает в себя опосредованную реактивными формами кислорода активацию внеклеточных сигналов регулируемых киназ ERK и c-Jun-NH2-терминальной протеинкиназы (JNK) с последующим HIF-1 α -зависимым синтезом VEGF [13] (рис. 2).

Ингибиторы тирозинкиназ

Внедрение антиангиогенной терапии в гепатологическую практику началось с лечения гепатоцеллюлярной карциномы — хорошо васкуляризированной опухоли, нуждающейся для своего развития в интенсивной ангиогенной активности [14]. Наиболее изученным препаратом, применяемым с этой целью, является *сорафениб* — мультитаргетный ингибитор рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ, ответственных за передачу клетке различных сигналов, включая стимулы к пролиферации. Его противоопухолевый и антиангиогенный эффект реализуется главным образом подавлением Raf/MEK/ERK-киназного сигнального каскада и блокадой передачи сигналов с рецепторов VEGF (VEGFR), PDGF (PDGFR) и c-kit [15].

Экспериментальные исследования показали антиангиогенное влияние сорафениба на ранней стадии фиброза печени [16]. У животных с различными моделями ЦП он позитивно действовал на некоторые патогенетические звенья фиброгенеза и ангиогенеза печени, блокируя расположенные на поверхности ЗКП рецепторы с тирозинкиназной активностью, экспрессия которых, особенно VEGFR и PDGFR, повышена [17] (рис. 3):

- подавлял пролиферацию и стимуляцию апоптоза активированных ЗКП;
- ингибировал циклин D1 и циклин-зависимую киназу 4 (Cdk-4) с одновременным повышением выраженности Fas, Fas-L, Caspase-3 и уменьшением соотношения Bcl-2 к Bax;
- увеличивал отношение матричных металлопротеиназ к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ, а также снижал синтез коллагена ЗКП;
- тормозил фосфорилирование ERK, Akt и рибосомной протеинкиназы S6 с молекулярной массой 70 кДа (p70S6K) [18];
- нарушал молекулярную триаду: Крупшель-подобный фактор 6 (KLF6) — Ang1 — фибронектин [19].

Вызванное сорафенибом уменьшение выраженности воспалительных, фиброгенных и ангиогенных процессов у крыс с моделью билиарного ЦП приводило к редукции печеночного сосудистого сопротивления портальному кровотоку [20].

Менее изучен другой мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор *сунитиниб*, способный блокировать передачу сигналов с VEGFR1/2/3,

PDGFR- α/β , рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) и c-kit [21]. Кроме того, исследование *in vitro*, проведенное S. Majumder и соавт. [22], показало, что он может на 47 % замедлять синтез коллагена ЗКП, на 65 % уменьшать их сократимость, на 28 % снижать клеточную миграцию, равно как угнетать ангиогенную способность синусоидальных эндотелиальных клеток (СЭК).

Двойной ингибитор передачи сигналов с VEGFR и FGFR *бриваниб* заметно подавлял внутрипеченочный ангиогенез и редуцировал ПГ у крыс с моделью билиарного ЦП [23]. Помимо этого, он улучшал кровоток в печени и препятствовал образованию асцита у крыс с моделью ЦП вследствие неалкогольного стеатогепатита [24].

Статины

Положительный эффект статинов на фибро- и ангиогенез в цирротически измененной печени связан с индукцией KLF2 в СЭК [25]. KLF2 является членом семейства широкоэкспрессируемых транскрипционных факторов, которые регулируют рост клеток и развитие тканей. Он хорошо представлен в эндотелии сосудов и необходим для их нормального развития. Вдобавок является известным антиангиогенным фактором, модулирующим выраженность множества эндотелиальных вазопротекторных генов [26]. KLF2 может эффективно подавлять HIF-1 α , снижая уровень таких проангиогенных факторов, как VEGF и Ang2 [27].

Механические стимулы, генерированные напряжением сдвига, являются основным физиологическим импульсом для запуска и поддержания экспрессии эндотелиального KLF2 [28]. В цирротически измененной печени она повышена как в СЭК [29], так и активированных ЗКП [30]. Это служит компенсаторным механизмом, направленным на устранение сосудистой дисфункции и предотвращение образования новых сосудов за счет подавления пролиферации и миграции СЭК, а также формирования трубчатых структур путем супрессии сигнального пути ERK1/2 [31].

В исследовании *in vitro*, проведенном Q. Miao и соавт. [32], *симвастатин* устранял проангиогенное окружение TGF- β -активированных ЗКП посредством KLF2 в результате:

- уменьшения миграции и пролиферации клеток;
- ингибирования выраженности α -гладкомышечного актина и содействия повышению уровня мРНК и белка KLF2 в ЗКП;
- увеличения продукции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и подавления экспрессии ряда проангиогенных белков, таких как VEGF, HIF-1 α и провоспалительного ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в ЗКП;
- снижения гиперактивности интерферона γ , принимающего участие в ангиогенезе.

В эксперименте на крысах с моделью ЦП, индуцированного CCL₄, также отмечалось, что статины (аторвастатин, мевастатин, симвастатин и ловастатин),

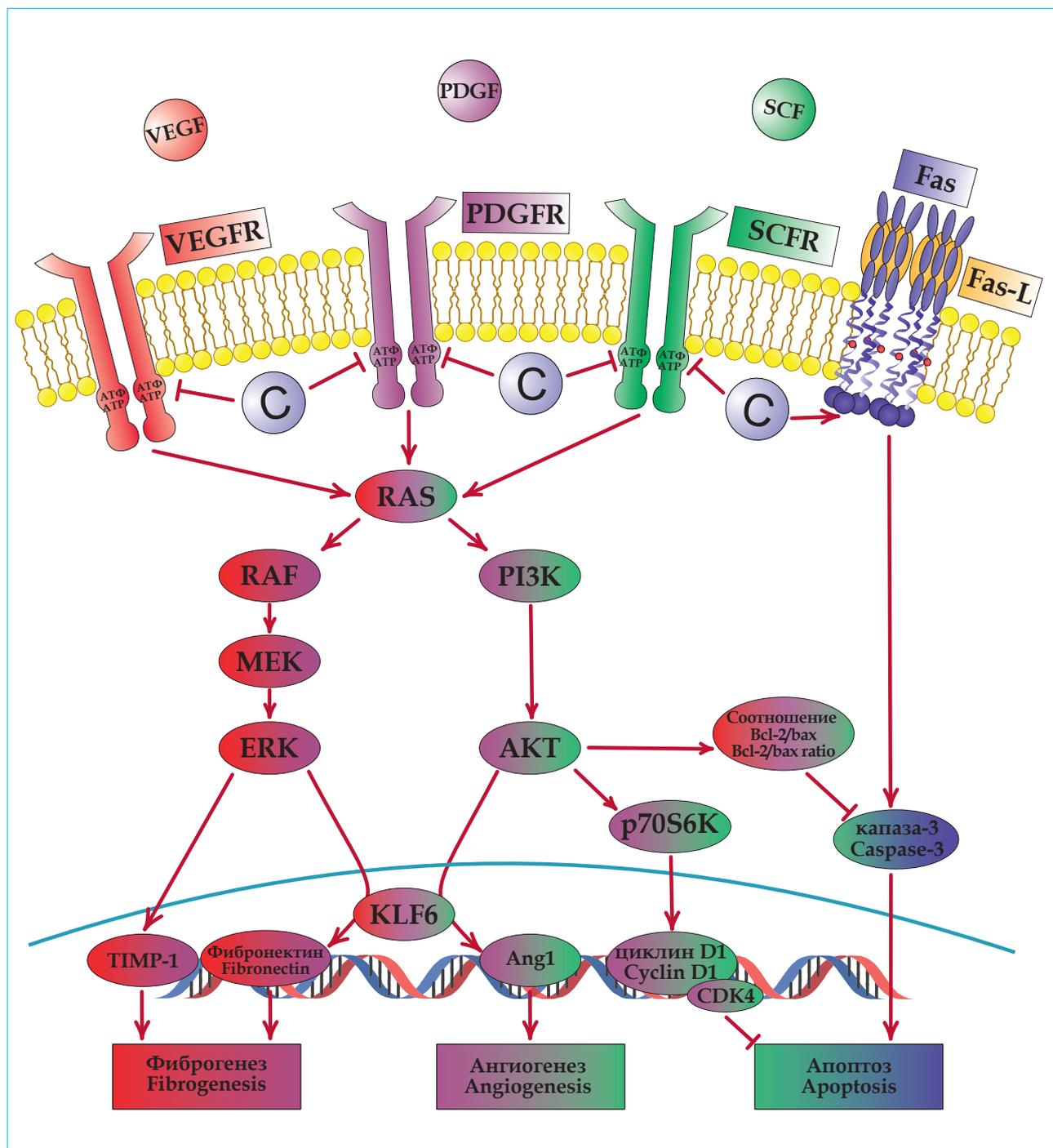


Рис. 3. Положительные эффекты сорафениба на некоторые патогенетические механизмы фиброгенеза и ангиогенеза в печени. Сорафениб (С) блокирует связывающий АТФ участок рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и тирозинкиназы c-kit (SCFR), расположенных на поверхности звездчатых клеток печени (ЗКП), тем самым ингибируя два основных клеточных сигнальных пути белка RAS. В то же время сорафениб увеличивает экспрессию Fas с его лиганда. В совокупности эти процессы приводят к уменьшению выраженности фиброгенеза и ангиогенеза и увеличению апоптоза, снижая печеночное сосудистое сопротивление портальному кровотоку

Fig. 3. Positive effects of Sorafenib on some pathogenetic fibrogenesis and angiogenesis mechanisms in the liver. Sorafenib (S) blocks the ATP binding site of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) and c-kit tyrosine kinase (SCFR), located on the surface of hepatic stellate cells (HSC), thus inhibiting two main cell signalling pathways of Ras protein. At the same time, Sorafenib increases Fas ligand expression. In combination, these processes lead to a decrease in fibrogenesis and angiogenesis manifestation, and an increase in apoptosis, thus lowering the hepatic vascular resistance to portal blood flow

усиливая действие KLF2, деактивировали СЭК и уменьшали выраженность фиброза и ассоциированного с ним ангиогенеза, тем самым оказывали позитивное влияние на ПГ [33].

Рифаксимин

Известно, что эндотоксемия вследствие транслокации грамотрицательных бактерий из кишечника играет важную роль в патогенезе как ЦП, так и связанных с ним осложнений [34]. Хотя при развитии ЦП это обусловлено непосредственным влиянием бактериального липополисахарида на клетки Купфера и ЗКП, первыми его воздействию подвергаются СЭК. Расположенные на их поверхности толл-подобные рецепторы 4 (TLR4), способные связывать липополисахарид клеточной стенки бактерии, вовлечены в ассоциированный с фиброзом ангиогенез. Эти свойства они проявляют через родственный цитозольный адаптерный белок MyD88, который участвует в продукции внеклеточной протеазы, регулирующей инвазивную способность СЭК [35].

В эксперименте на мышах с моделью билиарного ЦП было показано, что неабсорбирующийся антибиотик с широкой антимикробной активностью против аэробных и анаэробных грамотрицательных бактерий *рифаксимин* в результате ингибирования связывания бактериального липополисахарида с TLR4 уменьшал выраженность фиброза и ангиогенеза печени и, как следствие, редуцировал ПГ [36]. Этот препарат уже применяется для лечения печеночной энцефалопатии с приемлемым профилем безопасности у пациентов с хроническими заболеваниями печени и одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [37]. Данное экспериментальное исследование может служить основой для потенциальной оценки рифаксимины при других осложнениях ЦП.

Ларгазол

Ингибитор гистондеацетилазы *ларгазол* является природным соединением, полученным из морских цианобактерий *Symploca sp.* Оказывая сильное антипролиферативное и цитотоксическое действие, он обладает широкой спектральной, но дифференциальной активностью против нескольких различных линий раковых клеток [38]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* ларгазол ослаблял выраженность фиброза печени и ассоциированного с ним ангиогенеза через многочисленные независимые механизмы:

- уменьшение продукции VEGF ЗКП;
- подавление стимулированной VEGF пролиферации ЗКП;
- ингибирование индуцированного TGF- β 1 и VEGF фосфорилирования Akt в активированных ЗКП и VEGFR2-зависимого фосфорилирования p38MAPK в СЭК;

• снижение экспрессии CD34, VEGF и VEGFR2 [39].

Способность ларгазола воздействовать на основные фиброгенные и ангиогенные пути в цирротически измененной печени может служить основанием для проверки его эффективности при ПГ.

Рибавирин

Рибавирин помимо противовирусной активности в отношении некоторых ДНК- и РНК-содержащих вирусов может оказывать положительное влияние на морфологические изменения, лежащие в основе развития ЦП [40]. Кроме того, в терапевтических концентрациях он способен ингибировать ангиогенез как *in vitro*, так и *in vivo*, что связано с подавлением активности инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы 1 и уменьшением уровня тетрагидробиопртеина, NO и цГМФ в СЭК [41].

ИНГИБИТОРЫ ВНЕПЕЧЕНОЧНОГО АНГИОГЕНЕЗА

Нарушения органной и системной гемодинамики, а также развитие портосистемного коллатерального кровообращения при ПГ начинаются со спланхнической вазодилатации и неоваскуляризации из-за гипоксии слизистой оболочки тонкой кишки при участии провоспалительных цитокинов, хемокинов и ангиогенных факторов, таких как VEGF, PDGF, плацентарного фактора роста (PIGF) и др. [42]. Традиционно считалось, что естественные портосистемные шунты образуются путем открытия и расширения предсуществующих сосудов на участках эмбриональной связи между порталным и системным циркуляторным руслом на фоне повышенного порталного давления. Эта догма была оспорена М. Fernandez и соавт., впервые сообщившими об их формировании вследствие активного ангиогенеза. В экспериментальных исследованиях на животных с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, было показано, что блокада VEGFR2 анти-VEGFR2 моноклональными антителами на протяжении 5–7 дней и торможение VEGF/VEGFR2 сигнализации использованием ингибитора аутофосфорилирования VEGFR2 в течение 5 дней после операции приводили к 50%-му снижению образования портосистемных коллатеральных сосудов [43, 44]. Также этому способствовала блокада NAD(P)H в связи с уменьшением спланхнической экспрессии VEGF, VEGFR2 и CD31 [45].

Следует отметить, что VEGF имеет наибольшее значение лишь в начальных стадиях неоангиогенеза, активируя пролиферацию эндотелиальных клеток и последующее формирование эндотелиальных трубочек. Созревание сосудов модулируется в основном PDGF, который регулирует внедрение эндотелиальных трубочек в популяцию интрамуральных клеток и перицитов, стабилизируя таким образом новообразованную сосудистую сеть [46]. Очевидно, что одновременное подавление сигнала

лизации, вызываемой VEGF и PDGF, выглядит более перспективным, чем каждой в отдельности.

Ингибиторы тирозинкиназ

В эксперименте на крысах с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, с хорошо выраженным портосистемным коллатеральным кровообращением М. Fernandez и соавт. [47] изучили комбинированное влияние *рапамицина* (ингибитора mTOR) и *гливека* (ингибитора тирозиновой протеинкиназы) соответственно на VEGF и PDGF сигнализацию. Было отмечено, что их совместное использование в результате снижения экспрессии VEGF, VEGFR2, CD31, PDGF, PDGFR- β и α -гладкомышечного актина заметно уменьшало спланхническую неоваскуляризацию и охват перипитами новых сосудов. Кроме того, имела место редукция кровотока по верхней брыжеечной артерии и портального давления соответственно на 30 и 40 % от исходного уровня.

Аналогичные результаты были получены М. Mejias и соавт. [20], которые обнаружили, что мультикиназный ингибитор *сорафениб*, вызывая блокаду VEGF и PDGF путей сигнальной трансдукции и Raf/MEK/ERK-киназного сигнального каскада, способствовал значительному уменьшению внутриорганного и системного кровотока, на 80 % выраженности спланхнической неоваскуляризации и на 18 % степени портосистемного шунтирования. Вместе с вызванной им редукцией печеночного сосудистого сопротивления это приводило к снижению портального давления на 25 % от исходного уровня. Также отмечалось, что положительный эффект сорафениба на ПГ был более значимым при его комбинации с пропранололом [48].

Соматостатин и его синтетические аналоги

Соматостатин является циклическим 14-аминокислотным пептидом, который секретируется нервными, эндокринными и энтероэндокринными клетками в гипоталамусе и пищеварительной системе (в желудке, кишечнике и δ -клетках поджелудочной железы). Он и его синтетические аналоги (октреотид, вапреотид и др.) применяются у больных ЦП для лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, оказывая влияние как на внутри-, так и внепеченочные механизмы ПГ [49].

Обнаруженная способность *октреотида* ингибировать клеточную пролиферацию и неоваскуляризацию через высокоаффинный рецептор соматостатина 2 подтипа (SSTR2) послужила толчком для изучения его антиангиогенных свойств при различных заболеваниях [50]. В исследованиях на крысах с моделью внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, октреотид существенно ослаблял экспрессию VEGF и CD31 во внутренних органах, на 64 % редуцировал развившуюся спланхническую неоваскуляризацию и на 16 % — выраженность портосистемного коллатерального

кровообращения. Вместе с тем, его ангиоингибирующий эффект проявлялся лишь в первые четверо суток эксперимента, а спустя неделю полностью исчезал, что, возможно, связано с уменьшением экспрессии SSTR2 в слизистой оболочке и сосудах кишечника, а также портосистемных коллатералей по мере прогрессирования ПГ [51].

Спиронолактон

В основе возникновения асцита при ЦП лежат патофизиологические нарушения, свойственные ПГ, когда сопутствующие ей спланхническая и системная артериальная вазодилатация наряду с активацией различных звеньев нейрогуморальной регуляции, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывают дисфункцию почек, что сопровождается задержкой Na^+ и воды, а также снижением скорости клубочковой фильтрации. Препаратом выбора для его лечения служит *спиронолактон*, который является антагонистом альдостерона — минералокортикоида, опосредующего реабсорбцию Na^+ и воды в дистальных отделах нефрона [52]. Также установлено, что помимо важной роли в поддержании водно-солевого обмена альдостерон обладает ангиогенными свойствами. В частности, активируя ангиотензин II сигнализацию, он усиливает индуцированную ишемией неоваскуляризацию [53], стимулирует патологический ангиогенез в сетчатке [54], способствует пролиферации эндотелиальных клеток сердца [55]. В то же время его антагонист спиронолактон ингибирует эти процессы как *in vitro*, так и *in vivo* [56]. Кроме того, у крыс с моделью билиарного ЦП он значительно уменьшал выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования в результате супрессии VEGF пути сигнальной трансдукции [57].

N-ацетилцистеин

Поскольку основным индуктором ангиогенеза как в физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях служит гипоксия, его ингибиторами могут быть препараты, обладающие антиоксидантными свойствами. Одним из них является *N-ацетилцистеин*, представляющий собой производное аминокислоты цистеина, тиольные группы которого напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов. Он также может усиливать активность глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе «оксиданты — антиоксиданты» [58].

При длительном применении у крыс с моделью билиарного ЦП N-ацетилцистеин ослаблял оксидативный стресс в брыжееке тонкой кишки, уменьшал уровень циркулирующих воспалительных цитокинов и в результате снижения экспрессии ангиогенных маркеров (VEGF, VEGFR2, Ang1 и CD31) ингибировал брыжеечный ангиогенез, что

в итоге способствовало улучшению спланхнической и системной гемодинамики.

Кроме того, в исследовании *in vitro* N-ацетилцистеин подавлял индуцированное VEGF образование эндотелиальных трубочек и миграцию эндотелиальных клеток путем супрессии фактора некроза опухолей α (TNF- α) и Akt/eNOS/NO ангиогенного сигнального каскада. Он также уменьшал реактивные виды кислорода (включая реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты и малондиальдегид) и воспалительные цитокины в супернатанте эндотелиальных клеток пупочной вены человека [59].

Блокаторы эндотелиновых рецепторов

Одним из медиаторов, синтез которых усиливается в условиях тканевой гипоксии, является эндотелин-1 (ЭТ-1). Он относится к семейству эндотелинов, включающему три гомологичных олигопептида (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), которые представляют собой продукты протеолиза их предшественника «большого эндотелина» под влиянием эндотелинпревращающего фермента. Они действуют через два типа рецепторов, сопряженных с G белком: тип А (ЭТ_А) и тип В (ЭТ_В); причем ЭТ_В имеют две изоформы: ЭТ_{В1} и ЭТ_{В2}. Эндотелиновые рецепторы типа ЭТ_А располагаются в основном на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, тогда как эндотелиновые рецепторы типа ЭТ_В — как эндотелиальных, так и гладкомышечных клеток.

ЭТ-1 — наиболее изученный сильнодействующий вазоконстриктор, который продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Он принимает непосредственное участие во внутри- и внепеченочных механизмах патогенеза ЦП, причем его циркулирующий уровень при ЦП увеличен из-за гиперпродукции «большого эндотелина» и повышенной экспрессии эндотелинпревращающего фермента [60]. Экспериментальные исследования показали, что ЭТ-1 индуцирует ангиогенные реакции в культивируемых эндотелиальных клетках через эндотелиновые рецепторы типа ЭТ_В и в сочетании с VEGF стимулирует неоваскуляризацию *in vivo* [61]. При этом неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов *бозентан* и селективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ЭТ_А *амбризентан* у крыс с моделью билиарного ЦП уменьшали выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования посредством супрессии индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы 2, VEGF и VEGFR2, а также подавления Akt сигнализации [62].

Пиоглитазон

Известно, что мощный селективный агонист гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), *пиоглитазон* может снижать уровень системного воспаления у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Он блокирует активность провоспалительных генов посредством посттранскрипционной модификации их продуктов присоединением к ним небольших белков SUMO и подавляет экспрессию NF- κ B путем трансрепрессии. Все изомеры PPAR (PPAR- α , PPAR- β / δ и PPAR- γ) являются противовоспалительными ядерными транскрипционными факторами — антагонистами NF- κ B. Доминант негативная мутация PPAR- γ приводит к активации системного воспаления и бурному развитию связанных с ним заболеваний: артериальной гипертензии, атеросклерозу, сахарному диабету 2-го типа, неалкогольному стеатогепатиту, псориазу, а также преждевременному старению [63].

Помимо уменьшения системного воспаления агонисты PPAR- γ также способны ингибировать оксидативный стресс и ангиогенез [64]. Установлено, что у крыс с моделями билиарного ЦП и внепеченочной ПГ, вызванной частичным лигированием воротной вены, пиоглитазон в результате супрессии ангиогенных и провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (VEGF, PDGF и PlGF) на 22–30 % снижал степень портосистемного шунтирования [65].

Талидомид

Талидомид, производное глутаминовой кислоты с антиангиогенными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, способен нарушать продукцию TNF- α /интерлейкина-1 β активированными иммунными клетками [66]. Также было показано, что у крыс с моделью билиарного ЦП в результате подавления повышенной экспрессии инфламмасом в тканях кишечника и его брыжейки он блокировал TNF α -VEGF-NOS-NO путь, ослабляя выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования [67].

Полифенолы

Возможность влиять на патогенетические механизмы внепеченочного ангиогенеза была обнаружена у полифенолов — химических веществ растительного происхождения, обладающих сильным антиоксидантным эффектом.

Так, входящие в состав зеленого чая из сушеных листьев камелии китайской *катехины* за счет уменьшения экспрессии HIF-1 α , подавления Akt сигнализации и синтеза VEGF снижали выраженность брыжеечного ангиогенеза и портосистемного шунтирования у крыс с моделью билиарного ЦП [68].

Содержащийся в цитрусовых *2'-гидроксифлавоноид*, подавляя апоптоз, препятствовал образованию новых спланхнических сосудов и портосистемных коллатералей у крыс с моделью ЦП, индуцированного тиацетамидом [69].

Выделенный из корня куркумы полифенол *куркумин* при длительном применении у крыс с моделью билиарного ЦП улучшал течение ПГ путем позитивного воздействия на фиброз печени, уменьшения портального притока в результате ингибирования ангиогенеза брыжейки и восстановления

сократимости ее сосудов, снижения степени портосистемного коллатерального кровообращения, а также ослабления гипердинамического циркуляторного статуса. При этом его благоприятные эффекты на спланхничный и системный кровотоки были обусловлены, в частности, супрессией VEGF, циклооксигеназы 2 и eNOS [70].

ОПЫТ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Действие большинства описанных выше препаратов изучалось только в экспериментах на животных, и лишь ингибиторы тирозинкиназ были апробированы у больных ЦП в качестве антиангиогенной терапии ПГ.

R. Coriat и соавт. [71] первыми оценили влияние сорафениба на портальную и системную гемодинамику у семи больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой. Пятеро из них относились к Child-Turcotte-Pugh (СТР) классу А, двое — СТР классу В. Препарат назначался в течение 1 месяца в дозе 400 мг два раза в день. У одного пациента из-за появления побочных эффектов она была уменьшена сначала до 400 мг один раз в день, а затем до 400 мг каждые 2 дня. Во время лечения авторы отметили снижение кровотока в воротной вене не менее чем на 36 % при отсутствии его изменений в непарной вене и брюшной аорте.

В пилотном исследовании M. Pinter и соавт. [72] изучили эффекты сорафениба на ГПВД и системную гемодинамику, а также экспрессию мРНК генов, участвующих в фиброгенезе, ангиогенезе и воспалении печени у 13 больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой (СТР класса А — 10, В — 3). Препарат назначался в течение двух недель в дозе 400 мг два раза в день. Из 11 пациентов, имеющих ПГ (8 — клинически

значимую ПГ), у 4 наблюдалась редукция ГПВД более чем на 20 % от исходных значений и, кроме того, снижение уровня мРНК VEGF, PDGF, IGF, RhoA киназы и TNF- α .

Вместе с тем результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния трехмесячного приема сорафениба в дозе 400 мг дважды в день на ГПВД, включающего 9 больных, страдающих ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой, не были столь оптимистичными [73].

Главным недостатком ингибиторов тирозинкиназ служит гепатотоксичность. Изучение возможностей их селективной доставки в клетки-мишени, в частности, ЗКП, кажется многообещающим направлением в решении данной проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в понимании патогенеза ПГ при ЦП стимулировали разработку новых способов ее фармакотерапии. В настоящее время препаратами выбора являются неселективные β -адреноблокаторы. Тем не менее они не рекомендуются в субклиническую стадию заболевания, когда наиболее оправданы этиотропные и патогенетические методы лечения, например, влияющие на фибро- и ангиогенез печени, а также ангиогенные процессы, лежащие в основе формирования естественных портосистемных шунтов. Учитывая важную роль эндотоксемии в патогенезе ЦП, связанной с ним ПГ и характерных для нее осложнений, интерес могут представлять препараты, нормализующие кишечную микрофлору и препятствующие ее транслокации.

Комплексный подход в коррекции патофизиологических нарушений, способствующих развитию ПГ, может быть залогом успеха в профилактике связанных с ней осложнений.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. 2016;26(4):71–102 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Rus J gastroenterol, hepatol, coloproctol. 2016;26(4):71–102 (In Rus.)].
- Гарбузенко Д.В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. Тер арх. 2016;88(2):101–8 [Garbuzenko D.V. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis. Ter Arkh. 2016;88(2):101–8 (In Rus.)].
- Berzigotti A., Bosch J. Pharmacologic Management of Portal Hypertension. Clin Liver Dis. 2014;18(2):303–17.
- Coulon S., Heindryckx F., Geerts A., Van Steenkiste C., Colle I., Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. Liver Int. 2011;31(2):146–62.
- Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. Тер арх. 2014;86(2):90–5 [Garbuzenko D.V. Morphofunctional rearrangement of the hepatic vasculature in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis. Ter Arkh. 2014;86(2):90–5 (In Rus.)].
- Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. Вестн РАМН. 2013;(1):52–7 [Garbuzenko D.V. The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension. Vestn RAMN. 2013;(1):52–7 (In Rus.)].
- Rosmorduc O. Antiangiogenic therapies in portal hypertension: a breakthrough in hepatology. Gastroenterol Clin Biol. 2010;34(8–9):446–9.
- Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(4):273–86.
- Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: Геотар-Медиа, 2011. 168 с. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. Moscow: Geotar-Media, 2011. 168 p. (In Rus.)].
- Chaparro M., Sanz-Cameno P., Trapero-Marugan M., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Mechanisms of angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. Ann Hepatol. 2007;6(4):208–13.

11. Lemoine S., Cadoret A., El Mourabit H., Thabut D., Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):948–54.
12. Yokomori H., Oda M., Yoshimura K., Hibi T. Enhanced expressions of apelin on proliferative hepatic arterial capillaries in human cirrhotic liver. *Hepato Res*. 2012;42(5):508–14.
13. Novo E., Povero D., Busletta C., Paternostro C., di Bonzo L.V., Cannito S., et al. The biphasic nature of hypoxia-induced directional migration of activated human hepatic stellate cells. *J Pathol*. 2012;226(4):588–97.
14. Dufour J.F. Anti-angiogenic therapy for HCC. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58(1):81–6.
15. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
16. Liu L., You Z., Yu H., Zhou L., Zhao H., Yan X., et al. Mechanotransduction-modulated fibrotic microniches reveal the contribution of angiogenesis in liver fibrosis. *Nat Mater*. 2017;16(12):1252–61.
17. Qu K., Huang Z., Lin T., Liu S., Chang H., Yan Z., et al. New Insight into the Anti-liver Fibrosis Effect of Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors: From Molecular Target to Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2016;6:300.
18. Wang Y., Gao J., Zhang D., Zhang J., Ma J., Jiang H. New insights into the antifibrotic effects of sorafenib on hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):132–44.
19. Thabut D., Routray C., Lomberk G., Shergill U., Glaser K., Huebert R., et al. Complementary vascular and matrix regulatory pathways underlie the beneficial mechanism of action of sorafenib in liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;54(2):573–85.
20. 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(4):1245–56.
21. Tuques S., Fernandez-Varo G., Muñoz-Luque J., Ros J., Arroyo V., Rodés J., et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2007;46(6):1919–26.
22. Majumder S., Piquet A.C., Dufour J.F., Chatterjee S. Study of the cellular mechanism of Sunitinib mediated inactivation of activated hepatic stellate cells and its implications in angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2013;705(1–3):86–95.
23. Lin H.C., Huang Y.T., Yang Y.Y., Lee P.C., Hwang L.H., Lee W.P., et al. Beneficial effects of dual vascular endothelial growth factor receptor/fibroblast growth factor receptor inhibitor brivanib alaninate in cirrhotic portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1073–82.
24. Yang Y.Y., Liu R.S., Lee P.C., Yeh Y.C., Huang Y.T., Lee W.P., et al. Anti-VEGFR agents ameliorate hepatic venous dysregulation/microcirculatory dysfunction, splanchnic venous pooling and ascites of NASH-cirrhotic rat. *Liver Int*. 2014;34(4):521–34.
25. Bieker J.J. Kruppel-like factors: three fingers in many pies. *J Biol Chem*. 2001;276(37):34355–8.
26. Taniguchi H., Jacinto F.V., Villanueva A., Fernandez A.F., Yamamoto H., Carmona F.J., et al. Silencing of Kruppel-like factor 2 by the histone methyltransferase EZH2 in human cancer. *Oncogene*. 2012;31(15):1988–94.
27. Kawanami D., Mahabeleshwar G.H., Lin Z., Atkins G.B., Hamik A., Haldar S.M., et al. Kruppel-like factor 2 inhibits hypoxia-inducible factor 1 α expression and function in the endothelium. *J Biol Chem*. 2009;284(31):20522–30.
28. Doddaballapur A., Michalik K.M., Manavski Y., Lucas T., Houtkooper R.H., You X., et al. Laminar shear stress inhibits endothelial cell metabolism via KLF2-mediated repression of PFKFB3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):137–45.
29. Gracia-Sancho J., Russo L., Garcia-Calderó H., Garcia-Pagán J.C., Garcia-Cardena G., Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut*. 2011;60(4):517–24.
30. Das A., Shergill U., Thakur L., Sinha S., Urrutia R., Mukhopadhyay D., et al. Ephrin B2/EphB4 pathway in hepatic stellate cells stimulates Erk-dependent VEGF production and sinusoidal endothelial cell recruitment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G908–15.
31. Zeng X.Q., Li N., Pan D.Y., Miao Q., Ma G.F., Liu Y.M., et al. Kruppel-like factor 2 inhibit the angiogenesis of cultured human liver sinusoidal endothelial cells through the ERK1/2 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;464(4):1241–7.
32. Miao Q., Zeng X., Ma G., Li N., Liu Y., Luo T., et al. Simvastatin suppresses the proangiogenic microenvironment of human hepatic stellate cells via the Kruppel-like factor 2 pathway. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(2):63–71.
33. Marrone G., Russo L., Rosado E., Hide D., Garcia-Cardena G., Garcia-Pagan J.C., et al. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol*. 2013;58(1):98–103.
34. Гарбузенко Д.В., Микуров А.А. Роль эндотоксемии в развитии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени. *Рос мед журн*. 2011;(6):47–9 [Garbuzenko D.V., Mikurov A.A. The role of endotoxemia in the development of the bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Ros med zhurn*. 2011;(6):47–9 (In Rus.)].
35. Jagavelu K., Routray C., Shergill U., O'Hara S.P., Faubion W., Shah V.H. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. *Hepatology*. 2010;52(2):590–601.
36. Zhu Q., Zou L., Jagavelu K., Simonetto D.A., Huebert R.C., Jiang Z.D., et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol*. 2012;56(4):893–9.
37. DuPont H.L. Biologic properties and clinical uses of rifaximin. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(2):293–302.
38. Liu Y., Salvador L.A., Byeon S., Ying Y., Kwan J.C., Law B.K., et al. Anticancer activity of largazole, a marine-derived tunable histone deacetylase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(2):351–61.
39. Liu Y., Wang Z., Wang J., Lam W., Kwong S., Li F., et al. A histone deacetylase inhibitor, largazole, decreases liver fibrosis and angiogenesis by inhibiting transforming growth factor- β and vascular endothelial growth factor signalling. *Liver Int*. 2013;33(4):504–15.
40. Fontaine H., Vallet-Pichard A., Equi-Andrade C., Nalpas B., Verkarre V., Chaix M.L., et al. Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation*. 2004;78(6):853–7.
41. Michaelis M., Michaelis R., Suhan T., Schmidt H., Mohamed A., Doerr H.W., et al. Ribavirin inhibits angiogenesis by tetrahydrobiopterin depletion. *FASEB J*. 2007;21(1):81–7.
42. Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S121–30.
43. Fernandez M., Vizzutti F., Garcia-Pagan J.C., Rodes J., Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004;126(3):886–94.
44. Fernandez M., Mejias M., Angermayr B., Garcia-Pagan J.C., Rodés J., Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2005;43(1):98–103.
45. Angermayr B., Fernandez M., Mejias M., Gracia-Sancho J., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats. *Gut*. 2007;56(4):560–4.
46. Fernández M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009;50(3):604–20.
47. Fernandez M., Mejias M., Garcia-Pras E., Mendez R., Garcia-Pagan J.C., Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and plate-

- let-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*. 2007;46(4):1208–17.
48. D'Amico M., Mejias M., Garcia-Pras E., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C., Fernandez M., et al. Effects of the combined administration of propranolol plus sorafenib on portal hypertension in cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(10):1191–8.
 49. Гарбузенко Д.В. Лечение больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. *Врач*. 2015;(10):15–21 [Garbuzenko D.V. Treatment of patients with liver cirrhosis with bleeding from esophageal varices. *Vrach*. 2014;(1):17–20 (In Rus.)].
 50. Woltering E.A. Development of targeted somatostatin-based antiangiogenic therapy: a review and future perspectives. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18(4):601–9.
 51. Mejias M., Garcia-Pras E., Tiani C., Bosch J., Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med*. 2008;12(5A):1690–9.
 52. Гарбузенко Д.В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложненным асцитом. *Клин мед*. 2017;95(9):789–96 [Garbuzenko D.V. The principles of management of patients with liver cirrhosis complicated by ascites. *Klin med*. 2017;95(9):789–96 (In Rus.)].
 53. Michel F., Ambroisine M.L., Duriez M., Delcayre C., Levy B.I., Silvestre J.S. Aldosterone enhances ischemia-induced neovascularization through angiotensin II-dependent pathway. *Circulation*. 2004;109(16):1933–7.
 54. Wilkinson-Berka J.L., Tan G., Jaworski K., Miller A.G. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ Res*. 2009;104(1):124–33.
 55. Gravez V., Tarjus A., Pelloux V., Ouvrard-Pascaud A., Delcayre C., Samuel J., et al. Aldosterone promotes cardiac endothelial cell proliferation in vivo. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001266.
 56. Mitermiquie-Grosse A., Griffon C., Siegel L., Neuville A., Weltin D., Stephan D. Antiangiogenic effects of spironolactone and other potassium-sparing diuretics in human umbilical vein endothelial cells and in fibrin gel chambers implanted in rats. *J Hypertens*. 2006;24(11):2207–13.
 57. Hsu S.J., Wang S.S., Huo T.I., Lee F.Y., Huang H.C., Chang C.C., et al. The Impact of Spironolactone on the Severity of Portal-Systemic Collaterals and Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355(1):117–24.
 58. Чикина С.Ю. Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011;(32):19–24 [Chikina S.Yu. Antioxidant effects of N-acetylcysteine in modern clinical practice. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2011;(32):19–24 (In Rus.)].
 59. Lee P.C., Yang Y.Y., Huang C.S., Hsieh S.L., Lee K.C., Hsieh Y.C., et al. Concomitant inhibition of oxidative stress and angiogenesis by chronic hydrogen-rich saline and N-acetylcysteine treatments improves systemic, splanchnic and hepatic hemodynamics of cirrhotic rats. *Hepatol Res*. 2015;45(5):578–88.
 60. Гарбузенко Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Клин персп гастроэнтерол гепатол*. 2010;(6):11–20 [Garbuzenko D.V. Pathophysiological mechanisms and new directions of therapy of portal hypertension at liver cirrhosis. *Klin persp gastroenterol gepatol*. 2010;(6):11–20 (In Rus.)].
 61. Salani D., Taraboletti G., Rosanò L., Di Castro V., Borsotti P., Giavazzi R., et al. Endothelin-1 induces an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Am J Pathol*. 2000;157(5):1703–11.
 62. Hsu S.J., Lin T.Y., Wang S.S., Chuang C.L., Lee F.Y., Huang H.C., et al. Endothelin receptor blockers reduce shunting and angiogenesis in cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(6):572–80.
 63. Герасименко Н.Д., Дегтярь Н.И., Расин М.С. Системное воспаление и старение: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (Обзор литературы). *Пробл старения и долголетия*. 2016;25(4):554–61 [Gerasimenko N.D., Degtyar N.I., Racin M.S. Systemic inflammation and aging: the role of nuclear transcription factors and therapeutic possibilities (Review of the literature). *Probl starenija i dolgoletija*. 2016;25(4):554–61 (In Rus.)].
 64. Dana N., Javanmard S.H., Rafiee L. Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma in antiangiogenic effect of pomegranate peel extract. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(1):106–10.
 65. Schwabl P., Payer B.A., Grahovac J., Klein S., Horvatits T., Mitterhauser M., et al. Pioglitazone decreases portosystemic shunting by modulating inflammation and angiogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2014;60(6):1135–42.
 66. Enomoto N., Takei Y., Hirose M., Ikejima K., Miwa H., Kitamura T., et al. Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF- α production. *Gastroenterology*. 2002;123(1):291–300.
 67. Li T.H., Huang C.C., Yang Y.Y., Lee K.C., Hsieh S.L., Hsieh Y.C., et al. Thalidomide Improves the Intestinal Mucosal Injury and Suppresses Mesenteric Angiogenesis and Vasodilatation by Down-Regulating Inflammation-Related Cascades in Cirrhotic Rats. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147212.
 68. Hsu S.J., Wang S.S., Hsin I.F., Lee F.Y., Huang H.C., Huo T.I., et al. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(9):633–44.
 69. Hsin I.F., Lee J.Y., Huo T.I., Lee F.Y., Huang H.C., Hsu S.J., et al. 2'-Hydroxyflavone ameliorates mesenteric angiogenesis and portal-systemic collaterals in rats with liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):1045–51.
 70. Hsu S.J., Lee J.Y., Lin T.Y., Hsieh Y.H., Huang H.C., Lee F.Y., et al. The beneficial effects of curcumin in cirrhotic rats with portal hypertension. *Biosci Rep*. 2017;37(6):1–13.
 71. Coriat R., Gouya H., Mir O., Ropert S., Vignaux O., Chaussade S., et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One*. 2011;6(2):e16978.
 72. Pinter M., Sieghart W., Reiberger T., Rohr-Udilova N., Ferlitsch A., Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma — a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):83–91.
 73. Garcia-Tsao G., Fallon M., Reddy K., Loo N., Bari K., Augustin S., et al. Placebo-controlled, randomized, pilot study of the effect of sorafenib on portal pressure in patients with cirrhosis, portal hypertension and ablated hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatology*. 2015;62(Suppl S1):580A.

Сведения об авторе

Гарбузенко Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Контактная информация: garb@inbox.ru; 454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Information about the author

Dmitry V. Garbuzenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University. Contact information: garb@inbox.ru; 454092, Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

Поступила: 19.02.2018

Received: 19.02.2018