

УДК (616.149-008.341.1)-02:616.36-004

Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени

Д.В. Гарбузенко

Челябинская государственная медицинская академия

Гарбузенко Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней и урологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава». Контактная информация для переписки: garb@inbox.ru; 454080, г. Челябинск, а/я 12317

Цель обзора. Представить данные литературы о патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени и новых направлениях ее терапии.

Основные положения. В основе свойственных циррозу печени нарушений кровообращения лежит увеличение печеночного сосудистого сопротивления с последующим развитием гипердинамического циркуляторного статуса, что, несмотря на формирование естественных портосистемных шунтов, способствует прогрессированию портальной гипертензии. Кроме того, важную роль в патогенезе последней играет перестройка сосудистого русла и ангиогенез. Отсюда следует, что стратегическими направлениями терапии портальной гипертензии при циррозе печени являются селективное уменьшение печеночного сосудистого сопротивления при сохранении или увеличении портального кровотока, а также коррекция гипердинамического циркуляторного статуса и патологического ангиогенеза.

Заключение. В последние годы отмечен существенный прогресс в понимании патофизиологических механизмов гемодинамических нарушений при циррозе печени, что привело к разработке корректирующих их лекарственных средств. Хотя большинство препаратов были изучены лишь на молекулярном, клеточном уровне, а также в экспериментах на животных, можно ожидать, что внедрение новых методов в клиническую практику позволит повысить эффективность консервативных мероприятий, направленных на профилактику и лечение осложнений портальной гипертензии.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, патогенез, терапия.

Pathophysiological mechanisms and new directions of therapy of portal hypertension at liver cirrhosis

D.V. Garbuzenko

The aim of review. To present literature data on pathogenesis of portal hypertension at liver cirrhosis and new trends of therapy.

Original positions. Characteristic disorders of circulation in liver cirrhosis are based on increase of hepatic vascular resistance with subsequent development of hyperdynamic circulatory status, that, despite of development of natural portosystemic shunts, promotes progression of portal hypertension. Important role in its pathogenesis is played by rearrangement of vascular bed and angiogenesis. As a result, strategic directions of therapy of portal hypertension at liver cirrhosis include selective decrease of hepatic vascular resistance at preservation or increase of portal blood flow, and correction of hyperdynamic circulatory state and pathological angiogenesis.

Conclusion. At the last years essential progress in knowledge of pathophysiological mechanisms of hemodynamic disorders at liver cirrhosis took place that has resulted in development of new pharmaceu-

ticals for their correction. Though the majority of agents have been investigated only at molecular, cellular level, and also in animal experiments, it is possible to expect, that introduction of new methods in clinical practice will allow to increase efficacy of conservative approach for prophylaxis and treatment of complications of portal hypertension.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, pathogenesis, therapy.

Портальная гипертензия (ПГ) возникает главным образом вследствие цирроза печени (ЦП) и характеризуется рядом тяжелых осложнений, среди которых наиболее частым и опасным являются кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Патфизиологические механизмы свойственных ЦП нарушений кровообращения многообразны и сложны [51]. В их основе лежит увеличение печеночного сосудистого сопротивления с последующим развитием гипердинамического циркуляторного статуса, что, несмотря на формирование естественных портосистемных шунтов, способствует прогрессированию ПГ. Кроме того, в последние годы было установлено, что важную роль в ее патогенезе играет перестройка сосудистого русла и ангиогенез.

Механизмы повышения печеночного сосудистого сопротивления при циррозе печени

Факторы, способствующие повышению печеночного сосудистого сопротивления при ЦП, делятся на анатомические и функциональные, причем большое значение здесь придается звездчатым клеткам печени, выполняющим роль перицитов [31]. В зависимости от определенной патобиологической ситуации они могут происходить либо из гемопоэтических, либо из мезенхимальных клеток-предшественников, произведенных стволовыми клетками костного мозга. При ЦП плотность покрытия синусоидов звездчатыми

клетками повышается. В результате изменения структуры мембраны и под влиянием *трансформирующего фактора роста- β_1* (TGF- β_1) и *тромбоцитарного фактора роста* (PDGF) подвижность их увеличивается, что способствует ремоделированию и капилляризации синусоидов. Параллельно с этим активированные звездчатые клетки печени продуцируют внеклеточный матрикс, приводя к грубым нарушениям архитектоники органа. В дальнейшем прогрессирующая гипоксия при участии *фактора роста сосудистого эндотелия* (VEGF) индуцирует патологический ангиогенез [44].

Кроме того, выделяемые эндотелиальными клетками синусоидов вазоактивные субстанции воздействуют на звездчатые клетки печени и вызывают их сокращение и/или расслабление. Располагаясь в пространстве Диссе, благодаря своим длинным ветвящимся цитоплазматическим отросткам они тесно контактируют с нервными окончаниями, содержащими нейрорепептиды, такие как субстанция P, нейрорепептид Y, соматостатин и кальцитонин ген-связанный пептид. В сокращении звездчатых клеток принимает участие миозин II типа, а сам процесс регулируется как Ca²⁺-зависимыми, так и Ca²⁺-независимыми (посредством активации Rho-киназы и протеинкиназы C) механизмами. Их расслаблению способствуют *циклический аденозинмонофосфат* (цАМФ) и *циклический гуанозинмонофосфат* (цГМФ) [63]. Предполагается, что активированные звездчатые клетки печени индуцируют в стенке синусоидов значительную экспрессию активатора транскрипции β -катенина и гладкомышечно-

го α -актина, которые, связываясь между собой, приводят к их сокращению [37].

Дисфункция эндотелия синусоидов при ЦП нарушает баланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, вызывая повышение печеночного сосудистого сопротивления. В настоящее время исследовано много веществ, регулирующих синусоидальный кровоток, однако наибольшее значение придается *эндотелину-1* (ЭТ-1) и *оксиду азота* (NO) [39].

ЭТ-1. Эндотелины – это семейство трех гомологичных олигопептидов (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), являющихся продуктами протеолиза их предшественника «большого эндотелина» под влиянием эндотелинпревращающего фермента. Они действуют через два типа рецепторов, сопряженных с G-белком: тип А (ЭТ_A) и тип В (ЭТ_B), причем ЭТ_B имеют две изоформы – ЭТ_{B1} и ЭТ_{B2}. Гепатоциты и звездчатые клетки печени содержат оба типа рецепторов, тогда как в эндотелиальных клетках синусоидов и клетках Купфера локализованы исключительно ЭТ_B. Следует отметить, что в цирротически измененной печени содержание эндотелиновых рецепторов повышено.

ЭТ-1 – наиболее изученный сильнодействующий вазоконстриктор, циркулирующий уровень которого у больных ЦП увеличен, что связано как с гиперпродукцией его предшественника, так и с повышением экспрессии эндотелинпревращающего фермента. Если в здоровой печени ЭТ-1 образуется прежде всего в эндотелиальных клетках синусоидов, то при ЦП основным местом его синтеза служат чувствительные к нему активированные звездчатые клетки, а стимуля-

ция рецепторов ЭТ_A приводит к их сокращению и пролиферации [61].

NO – это продуцируемый эндотелием релаксирующий фактор, который является ключевым в развитии гемодинамических нарушений, обусловленных ЦП и ПГ. В целом его биологические эффекты многогранны и включают вазорелаксацию, нейротрансмиссию и цитотоксичность. NO происходит из L-аргинина посредством одной из трех изоформ *NO-синтазы* (NOS): *эндотелиальной* (eNOS), *нейрональной* (nNOS) и *индуцибельной* (iNOS). Причем, если nNOS и eNOS традиционно рассматриваются как конститутивные изоформы, то iNOS образуется *de novo* в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов, звездчатых клетках печени, гепатоцитах после индукции провоспалительными цитокинами и/или липополисахаридами. Однажды экспрессированная iNOS в течение длительного периода времени продуцирует большое количество NO независимо от влияния каких-либо гемодинамических и механических факторов. Напротив, активация eNOS способствует кратковременному синтезу NO в ответ на эндо- и экзогенные воздействия, а также на стимуляцию рецепторов, сопряженных с G-белком, агонистами типа ацетилхолина, брадикинина, катехоламинов. NO, произведенный эндотелиальными клетками синусоидов, необходим для сохранения постоянства микроциркуляции печени [79].

Дисфункция эндотелия синусоидов при ЦП приводит к снижению продукции NO, несмотря на стабильные значения мРНК eNOS. Причин этого феномена несколько. Известно, что кавеолин-1, белок с молекулярной массой 20 кД, локализующийся в кавеолярной мембране, связываясь с молекулой eNOS, делает ее неактивной и соответственно уменьшает образование NO [67]. Супероксиддисмутаза, играющая важную роль в антиоксидантной защите различных типов

клеток, катализируя дисмутацию супероксида в кислород и перекись водорода, может рассматриваться как «NO-сберегающий фермент». При ЦП в результате редукции ее активности биодоступность NO снижается [77]. Кроме того, в эндотелиальных клетках синусоидов поврежденной печени из-за повышенной активации Rho-киназы снижается фосфорилирование серин/треонин протеинкиназы B (Akt), что существенно ингибирует Akt-eNOS сигнализацию [6]. Было показано, что при ЦП вследствие подавления экспрессии ферментов цистатионин-γ-лиазы и цистатионин-β-синтазы повышается сывороточный уровень гомоцистеина, серосодержащей аминокислоты, являющейся продуктом переработки незаменимой аминокислоты метионина. В итоге развивающаяся дисфункция эндотелия синусоидов способствует уменьшению биодоступности NO в печеночной микроциркуляции [19]. К этому же приводит снижение уровня тетрагидробиоптерина, кофактора активации eNOS [52].

Монооксид углерода (CO) – газообразная молекула, образующаяся при разрушении гема под влиянием гемоксигеназы (HO). Активируя растворимую гуанилатциклазу, он способствует продукции цГМФ и таким образом способствует ослаблению гладкомышечных клеток сосудов. Среди трех изоформ HO (-1, -2, -3) наибольшее значение придается HO-1 – индуцибельной изоформе, также известной как белок теплового шока с молекулярной массой 32 кДа (Hsp32). Она распространена повсеместно, и ее активность стимулируется клеточным стрессом. Конститутивная изоформа HO-2 представлена главным образом в головном мозге и яичках. HO-3 малоактивна и ее функция остается неясной.

Предполагают, что CO, подобно NO, может играть роль в регуляции внутрипеченочного кровотока, однако его участие в патогенезе ПГ в настоящее время до конца не изучено. Гиперпродукция CO

клетками Купфера в результате паракринного влияния как на звездчатые, так и на эндотелиальные клетки вызывает расширение синусоидов и тем самым уменьшение печеночного сосудистого сопротивления [78].

Сероводород (H₂S) – третий газ, регулирующий микроциркуляцию в нормальной и цирротически измененной печени. В ее клетках H₂S образуется из метионина и L-цистеина при участии ферментов цистатионин-γ-лиазы и цистатионин-β-синтазы, субстратом которых является цистеин. Хотя индуцированная им вазорелаксация эндотелий-независима, его продукция вызывает ослабление звездчатых клеток печени. Из-за уменьшения активности цистатионин-γ-лиазы и цистатионин-β-синтазы в цирротически измененной печени выработка H₂S снижается, что способствует сокращению синусоидов и росту печеночного сосудистого сопротивления [25].

Ангиотензин II (AT II) приводит к сокращению гладкомышечных клеток сосудов при связывании с двумя родственными рецепторами, известными как AT₁ и AT₂. Его главным источником в печени являются звездчатые клетки, на поверхности которых расположены AT₁-рецепторы. При ЦП в результате повышенной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента синтез гормона увеличивается, индуцируя сокращение и пролиферацию звездчатых клеток печени [50].

Уротензин II – циклический полипептид, который по своему аминокислотному составу подобен соматостатину. Помимо мощного сосудосуживающего действия, он обладает митогенным и фиброгенным потенциалом. Экспрессия как уротензина II, так и его рецептора GPR14 (рецептор, сопряженный с G-белком) у больных ЦП с ПГ повышена, причем местом синтеза метаболита в печени являются клетки, выстилающие синусоиды, что позволяет предполагать его

патофизиологическую связь с ПГ [47].

Вазоконстрикторное влияние на микроциркуляцию печени оказывает и фактор, активирующий тромбоциты, продукция которого клетками Купфера в цирротически измененной печени увеличена. При этом его потенциальными эффекторами являются звездчатые клетки [11].

Норадреналин. Катехоламины оказывают свое действие, связываясь с рецепторами, сопряженными с G-белком, классифицированными как α и β . Произведенный звездчатыми клетками печени норадреналин способен повышать сосудистое сопротивление через расположенные в воротной вене α_1 -адренорецепторы [64].

Помимо дисбаланса между вырабатываемыми эндотелиальными клетками биологически активными субстанциями, влияющими на синусоидальный кровоток, повышение печеночного сосудистого сопротивления при ЦП обусловлено их гиперчувствительностью к циркулирующим вазоконстрикторам, таким как ЭТ-1, норадреналин, лейкотриен D_4 , как следствие недостаточной биодоступности NO. Кроме того, этому способствует связывание этих веществ с рецепторами, сопряженными с G-белком, что приводит к выделению арахидоновой кислоты и при участии циклооксигеназы продукции клетками Купфера ее метаболитов – простагландина $F_{2\alpha}$, тромбоксана A_2 и лейкотриена D_4 [30].

[Механизмы развития гипердинамического циркуляторного статуса](#)

Увеличение печеночного сосудистого сопротивления вызывает гемодинамическую перегрузку в спланхническом сосудистом русле и нарушение микроциркуляции в стенке тонкой кишки, где происходит перераспределение кровотока по направлению от слизистой оболочки к мышечной. Возникшая гипоксия слизистой оболочки сти-

мулирует выработку VEGF и как следствие Akt-зависимой фосфорилизации активацию eNOS [3]. Это может быть ранним молекулярным сигналом, который запускает каскад событий, ведущих к развитию гипердинамического статуса. Дальнейшее повышение уровня мРНК eNOS под влиянием «напряжения сдвига» [англ. Shear stress] и увеличения активности белка теплового шока с молекулярной массой 90 кДа (Hsp90) приводит к вазодилатации и внутриорганным венозному застою [15]. Кроме того, гиперпродукция VEGF и NO при участии NADPH-оксидазы (главного источника реактивных видов кислорода), HO-1 и гипоксия-индуцибельного фактора способствует индукции спланхнического ангиогенеза [7].

По мере роста портального давления формируются портосистемные коллатерали, дренирующие воротный кровоток в систему нижней полой вены. Долгое время считали, что их развитие является исключительно следствием открытия предсуществующих сосудистых каналов. Работами последних лет установлена роль ангиогенеза в этом процессе, причем его механизмы существенно отличаются от спланхического. Из-за большой разницы давления между портальной и кавальной системами под влиянием «напряжения сдвига» на поверхности активированных эндотелиальных клеток происходит адгезия моноцитов. Они продуцируют факторы роста и протеиназы типа тканевого активатора плазминогена или матриксных металлопротеиназ, способствуя миграции и делению гладкомышечных клеток. Содействуют росту коллатеральных сосудов провоспалительные цитокины, вовлекающие моноциты в этот процесс (хемотаксический для макрофагов белок 1, фактор, стимулирующий колонии макрофагов – гранулоцитов, TGF- β_1 , фактор некроза опухоли α – TNF- α , плацентарный фактор роста, стимулирующий рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток, основ-

ной фактор роста фибробластов через повышенную регуляцию экспрессии рецептора PDGF, а также взаимодействие VEGF с его рецептором 2-го типа. В то же время противовоспалительные цитокины, например интерлейкин-10, ингибируют развитие коллатерального кровообращения [10].

Вероятно, этим можно объяснить образование так называемого «панкреатического сифона» после дистального спленоренального шунтирования. В результате уменьшения давления в шунтированном участке селезеночной вены операция эффективно разгружает гастроспленальную сосудистую территорию. Одновременно в гепатопортальной зоне возникают сложные гемодинамические изменения. Так как портальное давление остается повышенным, даже если его начальные значения уменьшаются при снижении селезеночного кровотока, достичь длительного разделения двух венозных систем высокого и низкого давления посредством селективного шунтирования практически невозможно. Гипертензия в портomesентериальной зоне спустя некоторое время способствует формированию выраженной коллатеральной циркуляции через поджелудочную железу по направлению к области низкого давления – гастроспленальной сосудистой территории. Это приводит к уменьшению портального кровотока с высокой вероятностью тромбоза воротной вены [68].

Развитие портосистемного коллатерального кровообращения является компенсаторным механизмом, направленным на декомпрессию повышенного портального давления. Однако этого не происходит. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние кровотока, сопровождающееся усилением сердечного выброса, уменьшением периферического сосудистого сопротивления и раскрытием артериовенозных коммуникаций. Причиной этих нарушений может быть как поступление через сеть

портосистемных шунтов сосудорасширяющих веществ, в частности глюкагона, эндоканнабиноидов, предсердного натрийуретического пептида, эндотоксина, так и увеличение выработки эндотелием местнодействующих вазодилаторов, например NO, CO, простациклина, гиперполяризующего фактора, произведенного эндотелием, адrenomедулина, H₂S [28].

Глюкагон, гормон α -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, способствуя спланхнической вазодилатации, участвует в развитии гипердинамического синдрома при ЦП. Возможно, это связано с возбуждением глюкагоновых рецепторов 2-го типа, что ведет к росту концентрации внутриклеточного инозитолтрифосфата, снижению содержания внутриклеточного Ca²⁺ и расслаблению гладкомышечных клеток сосудов [56].

Эндоканнабиноиды – это собирательный термин для нового класса эндогенных липидных лигандов. Одним из них является анандамид, который через связывание с его каннабиноидным CB1 рецептором приводит к гипотонии. Поскольку при ЦП продукция анандамида моноцитами увеличена, его воздействие на активированные CB1 рецепторы, присутствующие в эндотелиальных клетках брыжеечных артерий, стимулирует eNOS и повышает продукцию NO, способствуя спланхнической вазодилатации и гипердинамической циркуляции [60].

Предсердный натрийуретический пептид – гормон белковой природы, синтезируемый в миоцитах предсердий как прогормон в ответ на их растяжение. Несмотря на то что первичным органом-мишенью для предсердного натрийуретического пептида служат почки, он также действует на периферическое сосудистое сопротивление. Повышение его циркулирующего уровня коррелирует с концентрацией цГМФ в плазме и вносит вклад в спланхническую вазодилатацию при ПГ [55].

P. Vallance и S. Moncada [76] выдвинули гипотезу, что свойственная ЦП эндотоксемия в результате перемещения бактерий через слизистую оболочку кишечника прямо или опосредованно через цитокиновый каскад (при участии интерлейкинов 1 и 6, TNF- α) стимулирует iNOS эндотелия сосудов, способствуя выработке NO. Однако дальнейшие исследования показали, что ведущую роль в этом процессе играет прежде всего eNOS, нежели iNOS. Бактериальная транслокация стимулирует гуанозин-5'-трифосфат-циклогидролазу I, которая, в свою очередь, генерирует образование тетрагидробиоптерина, кофактора активации eNOS, что приводит к продукции NO в брыжеечном артериальном ложе [35].

Предполагается, что ряд других циркулирующих гуморальных биологически активных веществ, включая аденозин, гистамин, желчные соли, кальцитонин ген-связанный пептид и субстанцию P, могут также играть роль в артериальной вазодилатации при ПГ.

CO, образующийся при разрушении гема под влиянием NO, вызывает вазодилатацию за счет активации растворимой гуанилатциклазы гладкомышечных клеток сосудов. Это преимущественно связано с повышенной регуляцией индуцибельной изоформы NO-1 в системной и спланхнической циркуляции. Предполагается, что факторами, запускающими ее экспрессию при ПГ, так же как и eNOS, служат провоспалительные цитокины, эндотоксины, «напряжение сдвига» [71].

Простациклин – это метаболит арахидоновой кислоты, который образуется преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов при участии циклооксигеназ. Он оказывает сосудорасширяющее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, способствуя повышению активности аденилатциклазы и гиперпродукции в них цАМФ, а также возможного влияния на K⁺_{АТФ} каналы и гиперпо-

ляризацию клеток. Хотя у больных ЦП с ПГ уровень циркулирующего простациклина повышен, вполне вероятно, что его эффект в развитии гипердинамического циркуляторного статуса обусловлен исключительно взаимодействием с NO [81].

Гиперполяризующий фактор, произведенный эндотелием, получил свое название из-за способности вызывать гиперполяризацию и расслабление гладкомышечных клеток артерий. Его природа изучена недостаточно, однако предполагается, что главными молекулами, которые объясняют индуцированную им вазодилатацию, являются одновалентные катионы калия, метаболиты арахидоновой кислоты, промежуточные соединения и перекись водорода. Гиперполяризующий фактор, произведенный эндотелием, наиболее выражен в мелких артериях и артериолах и играет важную роль при отсутствии NO. Активация K⁺_{АТФ} каналов, расположенных в плазматической мембране эндотелиальных и гладкомышечных клеток артерий, способствует мембранной гиперполяризации, которая может быть причиной системной и спланхнической артериальной вазодилатации при ПГ.

Адреномедулин является мощным эндогенным вазодилатором, состоящим из 52 аминокислотных остатков. Предполагается, что он вовлечен в активацию Akt и eNOS в артериях спланхнической и системной циркуляции при ПГ [38].

H₂S. Недавно было установлено, что H₂S посредством открытия K⁺_{АТФ} каналов оказывает сосудорасширяющее действие на брыжеечные артерии и аорту независимо от цГМФ пути. Вместе с тем его роль в гемодинамических нарушениях, вызванных ЦП, изучена плохо [27].

Спланхническое полнокровие, возникшее вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя, снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что

вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Однако, несмотря на повышенный уровень циркулирующих эндогенных вазоконстрикторов (норадреналина, ЭТ-1, АТ II), чувствительность к ним сосудов значительно снижена [13].

До настоящего времени молекулярные механизмы этого феномена полностью не исследованы. Установлено, что уменьшение контрактильного ответа на α_1 -адренергические агонисты и другие сосудосуживающие агенты продолжается после удаления эндотелия или фармакологического ингибирования продукции эндогенного NO. Кроме того, сосудистая гиперреактивность не была обусловлена пониженной регуляцией рецепторов к большинству эндогенных вазоконстрикторов или уменьшением их родства [46]. Вместе с тем нарушенный ответ на контрактильные агонисты, встречающийся при ПГ, был выявлен под влиянием рецептор-десенсибилизирующих протеинов – G-белок-связанной рецепторной киназы 2 и β -аррестина 2. В частности, как следствие их повышенной регуляции в аорте крыс с моделью ЦП уменьшалась чувствительность рецепторов ангиотензина II [34].

Было показано, что при ПГ наблюдается существенная атрофия симпатической нервной системы на всей брыжеечной сосудистой территории, вызывающая прогрессирование спланхической вазодилатации. Возможным объяснением этого может быть локальная пониженная регуляция нейротрофинов, таких как фактор роста нервов и нейротрофин-3, в результате активации преганглионарных нейрональных сигналов или сосудистых медиаторов [14].

Нитергические (nNOS-содержащие) нервы, расположенные вокруг сосудов, играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса, способствуя нейрогенной вазодилатации под влиянием NO. Повышенная экспрессия nNOS при

участии HSP-90 в периваскулярных нейронах брыжеечных артерий может быть дополнительным фактором релаксации гладких мышц сосудов брыжейки при ПГ [54].

Гиперпродукция нейропептида Y при ПГ является компенсаторным механизмом, направленным на восстановление эффективности эндогенных катехоламинов, особенно в местах с высокой α -адренергической активностью. Сам по себе он не вызывает вазоконстрикции, а потенцирует действие норадреналина через Y1 рецепторы гладкомышечных клеток сосудов брыжейки [80].

Стратегические направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени

Неселективные β -адреноблокаторы, в частности пропранолол, являются единственными препаратами, оцененными для лечения больных с ПГ. Было установлено, что вазоконстрикция в спланхическом артериальном ложе (блокада β_2 -адренорецепторов) и, возможно, уменьшение сердечного выброса (блокада β_1 -адренорецепторов) приводят к редукции портального притока, способствуя снижению кровотока по портосистемным коллатералям и давления в пищеводных варикозах [49]. Вместе с тем клинический эффект неселективных β -адреноблокаторов при ПГ варьирующ. В ряде исследований градиент печеночного венозного давления не снижался больше чем на 20% от исходных значений, а в отдаленный период уменьшение лечебного действия отмечалось у 50–70% больных. Кроме того, блокада β -адренорецепторов способна привести к ряду осложнений, среди которых наиболее клинически значимыми являются бронхоспазм, остановка сердца, импотенция [16].

Органические нитраты, как потенциальные вазодилататоры с преимущественным влиянием на венозную систему, действу-

ют на специфические нитратные рецепторы гладкомышечного слоя стенки сосудов, расслабляя их. Назначение препаратов этой группы в высоких дозах, вызывающих артериальную гипотонию вследствие стимуляции «барорецепторов высокого давления», способствует редукции печеночного сосудистого сопротивления и расширению портосистемных коллатералей. Напротив, их низкие дозы снижают портальное давление за счет уменьшения притока крови в систему воротной вены, возникшего в результате рефлекторной спланхической вазоконстрикции в ответ на венозную застой. Наиболее изученным препаратом этой группы для лечения ПГ является изосорбид-5-мононитрат. Однако применение его в качестве монотерапии оказалось малоубедительным [57].

Неудовлетворенность эффективностью известных методов консервативной терапии, а также успехи в понимании причин развития ПГ создали предпосылки для разработки новых лекарственных средств, корригирующих портальную гемодинамику. Основываясь на патофизиологических механизмах циркуляторных нарушений при ЦП, стратегическими направлениями терапии являются селективное уменьшение печеночного сосудистого сопротивления при сохранении или увеличении портального кровотока, а также коррекция гипердинамического статуса и патологического ангиогенеза.

Уменьшение печеночного сосудистого сопротивления. Применение гемопоэтических [58] и мезенхимальных [82] клеток-предшественников, произведенных стволовыми клетками костного мозга при экспериментальном ЦП, вызывает регрессию фиброза и стимулирует регенерацию печени. Кроме того, введение в воротную вену продуцирующих факторы роста эндотелиальных клеток-предшественников уменьшает экспрессию коллагена I типа, фибронектина, TGF- β_1 , индуцирует пролиферацию гепатоцитов, ремо-

делирование синусоидов и разрушение внеклеточного матрикса, улучшая таким образом функцию печени и снижая выраженность ПГ [75].

Редукции портального давления у крыс с моделью ЦП способствует применение селективного ингибитора циклооксигеназы-2 *рофеко-ксипа*, что связано как с его антифибротической активностью, так и со способностью снижать продукцию тромбоксана A_2 [73], а также *сунитиниба*, значительно уменьшающего воспалительную инфильтрацию, экспрессию коллагена и в результате блокады рецепторов тирозинкиназы VEGF, PDGF проявления патологического ангиогенеза в печени [74].

В эксперименте перенос генов eNOS, nNOS, Akt [9] и супероксиддисмутазы [43] стимулирует синтез NO в цирротически измененной печени и уменьшает портальное давление без нарушений системной гемодинамики. Однако из-за преходящей экспрессии аденовирусного вектора и вероятности развития побочных эффектов вследствие потенциальной гепатотоксичности и иммуногенного характера воздействия в настоящее время данный подход еще клинически не применим.

Было показано, что *статины*, группа гиполипидемических лекарственных средств, за счет блокады RhoA/Rho-киназы и активации Akt-eNOS сигнализации увеличивают продукцию NO, вызывая расслабление звездчатых клеток печени [72]. Это приводит к эффективному снижению портального давления как в эксперименте [4], так и у больных ЦП [1]. Аналогичные результаты были получены при применении мультикиназного ингибитора *сорафениба* [36].

S. Fiorucci и соавт. [26] провели комплексное исследование влияния NCX-1000 (или «Урсо-NO»), печень-специфичного донора NO, на цирротически измененную печень. *In vitro* он увеличивал уровень цГМФ и нитритов/нитратов

в гомогенатах печени, так же как и общих желчных кислот и тауроурсодезоксихолевой кислоты в желчи. Авторы предположили, что, попав в печень, NCX-1000 включается в обменные процессы и продуцирует биологически активный NO. Как было показано на модели изолированной перфузированной печени, это приводит к ослаблению гипореактивности к α -адренергическим стимулам, а в экспериментах *in vivo* – значительной редукции портального давления. Вместе с тем в клинических испытаниях у больных ЦП отмечен лишь его системный эффект без влияния на ПГ [8].

Теоретически препаратами выбора для подавления синтеза ЭТ-1 в печени должны быть антагонисты ЭТ_A и агонисты ЭТ_B. Однако стимуляция ЭТ_B его селективным агонистом *сарафотоксином* приводила к большему увеличению портального давления у крыс с моделью ЦП, нежели у контрольных. Кроме того, ни антагонист ЭТ_A FR139317, ни антагонист ЭТ_B BQ788 его не снижали [41]. Лишь при комбинированном воздействии на оба рецептора, в частности применением *босентана*, установлен положительный результат [59].

Блокада продукции AT II ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, хотя и уменьшает градиент печеночного венозного давления, также приводит к значительному снижению артериального давления и ухудшению гипердинамической циркуляции. Вдобавок их использование было малоэффективно в связи с генетическим полиморфизмом как AT II, так и ангиотензинпревращающего фермента, а также с возвратом AT II по истечении некоторого времени к базальному уровню из-за его локальной продукции под влиянием химаз [65]. В нерандомизированном испытании *лозартан*, блокатор AT₁-рецептора, вызывал у больных с ПГ существенную редукцию портального давления с минимальной системной гипотонией и побочными эффектами

[66]. Однако последующие рандомизированные контролируемые исследования препаратов этой группы показали противоречивые результаты [24, 29]. Помимо блокады AT₁-рецепторов, причиной их позитивного влияния на ПГ может быть подавление фиброгенной активности в цирротически измененной печени [17].

Редукция печеночного сосудистого сопротивления блокатором α_1 -адренорецепторов *празосином* у больных ЦП вызывает не только снижение градиента печеночного венозного давления, но и увеличение печеночного кровотока. Однако отсутствие селективности приводит к значительному уменьшению артериального давления и системного сосудистого сопротивления, что, в свою очередь, способствует дальнейшей стимуляции эндогенных вазоактивных систем, индуцируя повышение объема плазмы, задержку натрия и воды. Другим потенциальным недостатком длительного применения препарата является развитие истинной толерантности, которая связана со снижением экспрессии α_1 -адренергических рецепторов в ответ на артериальную гипотензию. Все это дискредитировало использование празосина как монотерапию ПГ. Вместе с тем его сочетание с неселективным β -адреноблокатором пропранололом продемонстрировало большую эффективность, чем назначение последнего совместно с изосорбида-5-мононитратом [5].

У больных ЦП с ПГ *соматостатин* и его синтетические аналоги способны существенно (примерно на 50%) уменьшать портальное давление и азигальный кровоток. Механизм их действия неоднозначен. В частности, он может быть связан с редукцией печеночного сосудистого сопротивления. Выявлено, что соматостатин, подавляя индуцированное ЭТ-1 сокращение звездчатых клеток печени через блокаду рецепторов ЭТ_A, сопряженных с G-белком, вызывает расширение синусои-

дов в месте их локализации [63]. Аналогичный эффект октреотида, возможно, обусловлен снижением внутриклеточного Ca^{2+} [18].

К лекарственным средствам, способным снижать печеночное сосудистое сопротивление при ЦП, относятся также *блеббистатин*, недавно открытый маломолекулярный ингибитор АТФазы миозина II типа, оказывающий релаксирующее действие на звездчатые клетки печени [48], блокатор цистеинил лейкотриеновых рецепторов *монтелукаст* [69], препараты, повышающие внутрипеченочное содержание NO и цГМФ, – *силденафил* [45] и *уденафил* [12], являющиеся ингибиторами фосфодиэстеразы-5. Кроме того, *нитрофлурбипрофен*, помимо гиперпродукции NO в результате блокады циклооксигеназы, может снижать образование в печени тромбосана A_2 [42].

Коррекция гипердинамического циркуляторного статуса. В ряде исследований было изучено влияние ингибиторов ангиогенеза на гипердинамический циркуляторный статус при экспериментальной ПГ. Оказалось, что превентивное назначение моноклональных антител к VEGF-рецептору-2 (DC101) заметно уменьшало как спланхническую неоваскуляризацию, так и формирование портосистемных шунтов [23]. Подобные результаты были получены и при использовании SU5416, специфического ингибитора домена тирозинкиназы VEGF-рецептора-2 [20]. Интересно, что в обоих случаях их действие было непродолжительным. Несмотря на ослабление гипердинамической внутриорганной циркуляции, из-за недостаточного образования коллатеральных сосудов наблюдался дальнейший рост портального давления.

В этой связи следует отметить, что VEGF имеет наибольшее значение лишь в начальных стадиях неоангиогенеза, активируя пролиферацию эндотелиальных клеток и последующее формирование эндотелиальных трубочек. Созревание сосудов модулирует-

ся главным образом PDGF, который регулирует внедрение эндотелиальных трубочек в популяцию интрамуральных клеток и перicyтов, стабилизируя таким образом новообразованную сосудистую сеть [22]. Очевидно, что одновременное подавление сигнализации вызываемой VEGF и PDGF выглядит более перспективным, чем каждой в отдельности.

Чтобы проверить эту гипотезу, М. Fernandez и соавт. [21] изучили влияние на течение экспериментальной ПГ с хорошо выраженным портосистемным коллатеральным кровообращением *рапамидина* и гливекка – препаратов, ингибирующих рецепторы тирозинкиназы (соответственно VEGF и PDGF). Авторы отметили, что их комбинированное использование значительно уменьшало спланхническую неоваскуляризацию и охват перicyтами новых сосудов. Кроме того, имело место снижение кровотока по верхней брыжеечной артерии и портального давления соответственно на 30 и 40% от исходного. Это важно, поскольку одной из задач профилактических мероприятий при ПГ является редукция портального давления, по крайней мере на 20%.

Аналогичные результаты были получены М. Mejias и соавт. [53], которые обнаружили, что *сорафениб*, ингибитор сигнализации вызываемой VEGF, PDGF и Raf, существенно подавлял спланхническую неоваскуляризацию, ослаблял гипердинамический циркуляторный статус, снижал портальное давление и экстенсивность развития портосистемных коллатералей при различных экспериментальных моделях ПГ.

Соматостатин и его аналоги помимо редукции печеночного сосудистого сопротивления могут позитивно влиять на ПГ за счет снижения выраженности спланхнического полнокровия. Это связано как со способностью соматостатина угнетать секрецию глюкагона и других желудочно-кишечных вазодилатирующих пептидов, так

и с возможностью потенцирования октреотидом эффектов протейкиназа С-зависимых вазоконстрикторов через рецепторы соматостатина 2-го подтипа [2].

Карведилол обладает неселективными β - и α_1 -адреноблокирующими свойствами. Это позволяет ему улучшать течение ПГ за счет уменьшения как спланхнического полнокровия, так и печеночного сосудистого сопротивления. Исследования показали, что препарат на 16–43% снижает градиент печеночного венозного давления. Однако пропорция больных с развившейся симптоматической артериальной гипотонией была намного выше, чем при лечении пропранололом [32].

Учитывая, что эндотоксемия играет важную роль в развитии гемодинамических нарушений при ЦП, представляется целесообразным в комплексное лечение ПГ включать препараты, действие которых направлено на нормализацию кишечной микрофлоры и препятствует ее транслокации. Между тем установлено, что применяемые с этой целью *норфлоксацин* и *пробиотики* не влияют на уровень эндотоксина в крови. Тем самым они не способствуют нормализации гипердинамического циркуляторного статуса и снижению портального давления как в эксперименте [33], так и у больных ЦП [40, 70].

Заключение

В последние годы отмечен существенный прогресс в понимании патофизиологических механизмов гемодинамических нарушений при ЦП, что привело к разработке корректирующих их лекарственных средств. Хотя большинство препаратов были изучены лишь на молекулярном, клеточном уровне, а также в экспериментах на животных, можно ожидать, что внедрение новых методов в клиническую практику позволит повысить эффективность консервативных мероприятий, направленных на профилактику и лечение осложнений ПГ.

Список литературы

1. *Abraldes J.G., Albillos A., Baiñares R.* et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, N 5. – P. 1651–1658.
2. *Abraldes J.G., Bosch J.* Somatostatin and analogues in portal hypertension // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, N 6. – P. 1305–1312.
3. *Abraldes J.G., Iwakiri Y., Loureiro-Silva M.* et al. 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. – Vol. 290, N 5. – P. 980–987.
4. *Abraldes J.G., Rodriguez-Vilarrupla A., Graupera M.* et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl₄ cirrhotic rats // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 6. – P. 1040–1046.
5. *Albillos A., Lledo J.L., Rossi I.* et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109, N 4. – P. 1257–1265.
6. *Anegawa G., Kawanaka H., Yoshida D.* et al. Defective endothelial nitric oxide synthase signaling is mediated by Rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 966–977.
7. *Angermayr B., Fernandez M., Mejias M.* et al. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperaemia in portal hypertensive rats // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, N 4. – P. 560–564.
8. *Berzigotti A., Belloi P., de Gottardi A.* et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, N 5. – P. 1094–1101.
9. *Bosch J.* Decreasing hepatic vascular tone by liver-specific NO donors: wishful thinking or a promising reality? // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39, N 6. – P. 1072–1075.
10. *Carmeliet P.* Manipulating angiogenesis in medicine // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 255, N 5. – P. 538–561.
11. *Chen Y., Wang C.P., Lu Y.Y.* et al. Hepatic stellate cells may be potential effectors of platelet activating factor induced portal hypertension // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 218–223.
12. *Choi S.M., Shin J.H., Kim J.M.* et al. Effect of udenafil on portal venous pressure and hepatic fibrosis in rats. A novel therapeutic option for portal hypertension // *Arzneimittelforschung*. – 2009. – Vol. 59, N 12. – P. 641–646.
13. *Cichoż-Lach H., Celiński K., Słomka M., Kasztelan-Szczerbińska B.* Pathophysiology of portal hypertension // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59 (suppl. 2). – P. 231–238.
14. *Coll M., Martell M., Raurell I.* et al. Atrophy of mesenteric sympathetic innervation may contribute to splanchnic vasodilation in rat portal hypertension // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, N 4. – P. 593–602.
15. *Colle I., Geerts A.M., van Steenkiste C.* et al. Splanchnic hemodynamic changes in portal hypertension // *Anat. Rec.* – 2008. – Vol. 291, N 6. – P. 699–713.
16. *D'Amico G.* The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5, N 2. – P. 349–360.
17. *Debernardi-Venon W., Martini S., Biasi F.* et al. AT₁ receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: Effect on portal pressure and liver fibrosis markers // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 6. – P. 1026–1033.
18. *Ding H.G., Wang B.E., Jia J.D.* et al. Effects of octreotide on expression of L-type voltage-operated calcium channels and on intracellular Ca²⁺ in activated hepatic stellate cells // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2004. – Vol. 117, N 6. – P. 913–916.
19. *Distritti E., Mencarelli A., Santucci L.* et al. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 2. – P. 659–667.
20. *Fernandez M., Mejias M., Angermayr B.* et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 43, N 1. – P. 98–103.
21. *Fernandez M., Mejias M., Garcia-Pras E.* et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 1208–1217.
22. *Fernandez M., Semela D., Bruix J.* et al. Angiogenesis in liver disease // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 604–620.
23. *Fernandez M., Vizzutti F., Garcia-Pagan J.C.* Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126, N 3. – P. 886–894.
24. *Fierbinteanu-Braticevici C., Dragomir P., Tribus L.* et al. The role of Valsartan, an Angiotensin II receptor antagonist, on portal and systemic hemodynamics and on renal function in liver cirrhosis // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 15, N 4. – P. 337–342.
25. *Fiorucci S., Antonelli E., Mencarelli A.* et al. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, N 3. – P. 539–548.
26. *Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A.* Nitric oxide and portal hypertension: a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid that selectively releases nitric oxide in the liver // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 35 (suppl. 2). – P. 61–69.
27. *Fiorucci S., Distritti E., Cirino G., Wallace J.L.* The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131, N 1. – P. 259–271.
28. *Gatta A., Bolognesi M., Merkel C.* Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis // *Mol. Aspects Med.* – 2008. – Vol. 29, N 1–2. – P. 119–129.
29. *González-Abraldes J., Albillos A., Baiñares R.* et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 2. – P. 382–388.
30. *Graupera M., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G.* et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37, N 1. – P. 172–181.
31. *Guturu P., Shah V.* New insights into the pathobiology of portal hypertension // *Hepatol. Res.* – 2009. – Vol. 39, N 10. – P. 1016–1019.
32. *Hemstreet B.A.* Evaluation of carvedilol for the treatment of portal hypertension // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 24, N 1. – P. 94–104.
33. *Hennenberg M., Trebicka J., Buecher D.* et al. Lack of effect of norfloxacin on hyperdynamic circulation in bile duct-ligated rats despite reduction of endothelial nitric oxide synthase function: result of unchanged vascular Rho-kinase? // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 779–953.
34. *Hennenberg M., Trebicka J., Kohistani A.Z.* et al. Vascular hyporesponsiveness to angiotensin II in rats with CCl₄-induced liver cirrhosis // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39, N 10. – P. 906–913.
35. *Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J.* Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 1300–1314.
36. *Hennenberg M., Trebicka J., Stark C.* et al. Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157, N 2. – P. 258–270.
37. *Hong J.J., Pan F.Y., Qian Y.* et al. Overexpression of beta-catenin is responsible for the development of portal hypertension during liver cirrhosis // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2009. – Vol. 292, N 6. – P. 818–826.
38. *Iwakiri Y.* The molecules. Mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 3). – P. 288–294.
39. *Iwakiri Y., Groszmann R.J.* Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 5. – P. 927–934.
40. *Kemp W., Colman J., Thompson K.* et al. Norfloxacin treatment for clinically significant portal hypertension: results of a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 3. – P. 427–433.
41. *Kojima H., Sakurai S., Kuriyama S.* et al. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with subtype A in vivo // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34, N 6. – P. 805–811.
42. *Laleman W., van Landeghem L., van der Elst I.* et al. Nitroflurbiprofen, a nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, N 2. – P. 709–719.
43. *Laviña B., Gracia-Sancho J., Rodríguez-Vilarrupla A.* et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl₄ cirrhotic rats with portal

hypertension // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, N 1. – P. 118–125.

44. Lee J.S., Semela D., Iredale J., Shah V.H. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, N 3. – P. 817–825.

45. Lee K.C., Yang Y.Y., Huang Y.T. et al. Administration of a low dose of sildenafil for 1 week decreases intrahepatic resistance in rats with biliary cirrhosis: the role of NO bioavailability // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2010. – Vol. 119, N 1. – P. 45–55.

46. Lin H.C., Yang Y.Y., Huang Y.T. et al. Vascular contractile response and signal transduction in endothelium-denuded aorta from cirrhotic rats // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 15. – P. 2306–2312.

47. Liu D., Chen J., Wang J. et al. Increased expression of urotensin II and GPR14 in patients with cirrhosis and portal hypertension // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 25, N 6. – P. 845–851.

48. Liu Z., van Grunsven L.A., van Rossen E. et al. Blebbistatin inhibits contraction and accelerates migration in mouse hepatic stellate cells // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159, N 2. – P. 304–315.

49. Lopez-Mendez E., Uribe M. β -blockers in portal hypertension. Are they really a good option? // *Ann. Hepatol.* – 2006. – Vol. 5, N 2. – P. 86–91.

50. Lugo-Baruqui A., Muñoz-Valle J.F., Arévalo-Gallegos S., Armendáriz-Borunda J. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications // *Hepatol. Res.* – 2010. – Vol. 40, N 1. – P. 95–104.

51. Martell M., Coll M., Ezkurdia N. et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension // *World J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 2, N 6. – P. 208–220.

52. Matei V., Rodríguez-Vilarrupla A., Deulofeu R. et al. Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases *in vivo* hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl₄ cirrhotic rats // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49, N 2. – P. 192–197.

53. Mejias M., Garcia-Pras E., Tiani C. et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1245–1256.

54. Moleda L., Jurzik L., Froh M. et al. Role of HSP-90 for increased nNOS-mediated vasodilation in mesenteric arteries in portal hypertension // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 15. – P. 1837–1844.

55. Montaliu C., Kosenko E., del Olmo J.A. Correlation of nitric oxide and atrial natriuretic peptide changes with altered cGMP homeostasis in liver cirrhosis // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25, N 4. – P. 787–795.

56. Nakahara K., Iwao T., Toyonaga A. et al. Effects of glucagon on superior mesenteric artery and femoral artery haemodynamics in humans // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 9, N 12. – P. 1233–1237.

57. Navasa M., Chesta J., Bosch J., Rodes J. Reduction of portal pressure by

isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis. Effects on splanchnic and liver function // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 96, N 4. – P. 1110–1118.

58. Piscaglia A.C., Zocco M.A., di Campili C. et al. How does human stem cell therapy influence gene expression after liver injury? Microarray evaluation on a rat model // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37, N 12. – P. 952–963.

59. Rafailidis S., Ballas K., Psarras K. et al. Effect of early bosentan administration on the development of esophageal varices in cirrhotic rats: experimental study in Wistar rats // *J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, N 11. – P. 897–904.

60. Reichenbach V., Ros J., Jiménez W. Endogenous cannabinoids in liver disease: Many darts for a single target // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 33, N 4. – P. 323–329.

61. Reynaert H., Thompson M.G., Thomas T., Geers A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension // *Gut*. – 2002. – Vol. 50, N 4. – P. 571–581.

62. Reynaert H., Urbain D., Geerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension // *Anat. Rec.* – 2008. – Vol. 291, N 6. – P. 693–698.

63. Reynaert H., Vaeyens R., Qin H. et al. Somatostatin suppresses endothelin-1-induced rat hepatic stellate cell contraction via somatostatin receptor subtype 1 // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 4. – P. 915–930.

64. Sancho-Bru P., Bataller R., Colmenero J. et al. Norepinephrine induces calcium spikes and proinflammatory actions in human hepatic stellate cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N 5. – P. 877–884.

65. Sanyal A.J. Angiotensin receptor blockade and portal hypertension: paradise gained and paradise lost // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121, N 2. – P. 487–490.

66. Schneider A.W., Kalk J.F., Klein C.P. Effect of losartan, an Angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29, N 2. – P. 334–339.

67. Shah V., Toruner M., Haddad F. et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117, N 5. – P. 1222–1228.

68. Spina G.P., Santambrogio R., Opocher E. et al. Early hemodynamic changes following selective distal splenoportal shunt for portal hypertension: comparison of surgical techniques // *World. J. Surg.* – 1990. – Vol. 14, N 1. – P. 115–122.

69. Steib C.J., Bilzer M., op den Winkel M. et al. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51, N 6. – P. 2086–2096.

70. Tandon P., Moncrief K., Madsen K. et al. Effects of probiotic therapy on portal

pressure in patients with cirrhosis: a pilot study // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 7. – P. 1110–1115.

71. Tarquini R., Masini E., La Villa G. et al. Increased plasma carbon monoxide in patients with viral cirrhosis and hyperdynamic circulation // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, N 4. – P. 891–897.

72. Trebicka J., Hennenberg M., Laleman W. et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 1. – P. 242–253.

73. Tu C.T., Guo J.S., Wang M., Wang J.Y. Antifibrotic activity of rofecoxib *in vivo* is associated with reduced portal hypertension in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 877–884.

74. Tugues S., Fernandez-Varo G., Muñoz-Luque J. et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, N 6. – P. 1919–1926.

75. Ueno T., Nakamura T., Torimura T., Sata M. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis // *Med. Mol. Morphol.* – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 16–21.

76. Vallance P., Moncada S. Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P. 776–778.

77. Van de Castele M., van Pelt J.F., Nevens F. et al. Low NO bioavailability in CCl₄ cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis combined with decreased superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: A comparison of two portal hypertensive rat models with healthy controls // *Comp. Hepatol.* – 2003. – Vol. 2, N 1. – P. 1–8.

78. Van Landeghem L., Laleman W., van der Elst I. Carbon monoxide produced by intrasinusoidally located haem-oxygenase-1 regulates the vascular tone in cirrhotic rat liver // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 5. – P. 650–660.

79. Wiest R., Groszmann R.J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, N 2. – P. 478–491.

80. Wiest R., Jurzik L., Moleda L. et al. Enhanced Y1-receptor-mediated vasoconstrictive action of neuropeptide Y (NPY) in superior mesenteric arteries in portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, N 3. – P. 512–519.

81. Xu J., Cao H., Liu H., Wu Z.Y. Role of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in hyperdynamic splanchnic circulation of portal hypertension // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2008. – Vol. 7, N 5. – P. 503–508.

82. Yagi K., Kojima M., Oyagi S. et al. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine // *Yakugaku Zasshi*. – 2008. – Vol. 128, N 1. – P. 3–9.