

*Батырова А.С.<sup>1</sup>, Васильева Е.М.<sup>1</sup>, Баканов М.И.<sup>1</sup>, Сурков А.Н.<sup>2</sup>*

## ИЗМЕНЕНИЯ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва; Централизованная клиничко-диагностическая лаборатория с группой экспресс-диагностики Лабораторного отдела НИИ педиатрии  
<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва

♦ В настоящее время ангиогенез печени стали рассматривать в контексте различных воспалительных, фиброзных и ишемических состояний, хотя ранее его связывали только с опухолевыми процессами. Ангиогенез является мультифакторным процессом и его изменения вносят существенную информацию о статусе комплексной патологии. Целью работы явилась оценка роли факторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции (ЭД) при болезни Вильсона–Коновалова (БК) у детей и подростков. Материалы и методы: обследовано 19 детей и подростков с БК. Концентрации ключевых факторов ангиогенеза – VEGF-A, ангиогенина (ANG), растворимых рецепторов VEGF-A (sVEGF-R1 и sVEGF-R2), а также одного из маркеров эндотелиальной дисфункции – тромбомодулина (ТМ) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью специальных наборов реагентов (BCM Diagnostics, США). Другие маркеры эндотелиальной дисфункции: фактор Виллебранда (ФВ) определяли в плазме крови методом иммунотурбидиметрии (Siemens, Германия), плазминоген (PLG) исследовали при проведении расширенной коагулограммы. Результаты: установлено выраженное снижение содержания VEGF-A и повышение уровня его растворимых рецепторов sVEGF-R1, sVEGF-R2 в плазме крови детей и подростков с БК по сравнению с референсной группой. Не было выявлено заметных изменений в содержании ANG. Для характеристики ангиогенной активности нами проведено сравнение соотношения уровней стимуляторов/ингибиторов ангиогенеза. В нашем случае это VEGF-A+ANG/sVEGF-R1+sVEGF-R2. При болезни БК это соотношение было равно  $16,7 \pm 1,9$ , а в референсной группе  $23,0 \pm 1,6$ ,  $p < 0,05$ ; следовательно, у больных детей и подростков наблюдался дефицит проангиогенных факторов. Одновременно повышался уровень ТМ и процентное содержание PLG и ФВ. Заключение: выявлены корреляционные связи между изучаемыми показателями и поражением печени, сопутствующими заболеваниями и наличием хронической инфекции, а также рядом других параметров.

**Ключевые слова:** ангиогенез печени, эндотелиальная дисфункция, болезнь Вильсона–Коновалова, фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A, растворимые рецепторы VEGF-A - sVEGF-R1, sVEGF-R2, ангиогенин, тромбомодулин, плазминоген, фактор Виллебранда.

*Для цитирования:* Батырова А.С., Васильева Е.М., Баканов М.И., Сурков А.Н. Изменения факторов ангиогенеза и маркеров эндотелиальной дисфункции при болезни Вильсона–Коновалова у детей и подростков. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 295–298. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-295-298>.

*Для корреспонденции:* Батырова Анна Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики централизованной клиничко-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики лабораторного отдела НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, E-mail: [annbatyrova@yandex.ru](mailto:annbatyrova@yandex.ru)

*Batyrova A.S.<sup>1</sup>, Vasilyeva E.M.<sup>1</sup>, Bakanov M.I.<sup>1</sup>, Surkov A.N.<sup>2</sup>*

## CHANGES OF ANGIOGENIC FACTORS AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF WILSON–KONOVALOV DISEASE

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children’s Health, 119991, Moscow, Russian Federation  
<sup>2</sup>Centralized clinical diagnostic laboratory with express diagnostics group of the Laboratory Department of the Institute of Pediatrics of National Medical Research Center for Children’s Health. 119991, Moscow, Russian Federation

♦ Although angiogenesis is an integral part of tumor progression, it has also been observed in different inflammatory, fibrotic, and ischemic diseases. Angiogenesis is a multifactorial process and its changes bring essential information about the status of complex pathology. Aim: evaluate the role of angiogenesis and endothelial dysfunction factors in Wilson–Konovalov disease (WKD) in children and adolescents. Methods: 19 children and adolescents with WKD were included in the study. VEGF-A, angiotensin (ANG), soluble receptors of VEGF-A (sVEGF-R1 and sVEGF-R2) and trombosmodulin have been investigated in serum by enzyme immunoassay using special kits (BCM Diagnostics, USA). Other endothelial dysfunction markers as von Willebrand factor (vWf) was determined in blood plasma by immunoturbidimetry (Siemens, Germany), plasminogen (PLG) was investigated due to extended coagulation. Results: it was founded marked decreasing of VEGF-A and increasing concentration of sVEGF-R1, sVEGF-R2 in blood plasma of WKD children and adolescence by comparison of reference group. ANG did not change. Comparing the ratio of levels VEGF-A+ANG/sVEGF-R1+sVEGF-R2 (in children with WKD  $16,7 \pm 1,9$  and in reference group  $23,0 \pm 1,6$ ,  $p < 0,05$ ), we have revealed the deficiency of pro-angiogenic factors that can be helpful in characterizing of angiogenic activity. At the same time, the level of ТМ and the percentage of PLG and vWf increased. Conclusion: it was revealed correlation between studied markers and liver damage, concomitant diseases and the presence of chronic infection, as well as a number of other parameters.

**Keywords:** hepatic angiogenesis; endothelial dysfunction; Wilson–Konovalov disease; vascular endothelial growth factor (VEGF-A); soluble vascular endothelial growth factor receptor 1, 2; angiogenin; trombosmodulin; plasminogen; Willebrand factor.

*For citation:* Batyrova A.S., Vasilyeva E.M., Bakanov M.I., Surkov A.N. Changes of angiogenic factors and markers of endothelial dysfunction in children and adolescents of Wilson–Konovalov disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(6): 295–298. (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-295-298>.

*For correspondence:* Anna S. Batyrova, doctor of clinical laboratory diagnostics Centralized clinical diagnostic laboratory with express diagnostics group of the Laboratory Department of the Institute of Pediatrics of National Medical Research Center for Children’s Health, 119991, Moscow, Russian Federation, E-mail: [annbatyrova@yandex.ru](mailto:annbatyrova@yandex.ru)

**Information about authors:**

Batyrova Anna Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0002-9809-6922>

Vasilyeva Elena Mikhailovna, <http://orcid.org/0000-0002-4712-8664>

Bakanov Mikhail Ivanovich, <http://orcid.org/0000-0002-0053-8965>

Surkov Andrey Nikolaevich, <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 16.11.18  
Accepted 25.12.18

## Введение

Генетически обусловленная болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) связана с избыточным накоплением меди в организме (преимущественно в печени, мозге), что приводит к нарушению сосудистой проницаемости, гемолизу, анемии, возникновению гипоксических состояний. Именно гипоксия является основным индуктором ангиогенеза как в физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях [1]. В настоящее время ангиогенез печени рассматривают в контексте различных воспалительных, фиброзных и ишемических состояний, хотя ранее его связывали только с опухолевыми процессами [2]. Ключевую роль среди факторов, способствующих повреждению печени при хронических заболеваниях печени (ХЗП), играет патологический ангиогенез – формирование новых кровеносных сосудов из уже существующих, при этом общая ангиоархитектоника оказывается нарушенной [3]. Ведущую роль в процессах ангиогенеза играют васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов типа А (VEGF-A), его рецепторы VEGFR1 и VEGFR2, а также ангиогенин (ANG). Ангиогенез является мультифакториальным процессом и его изменения существенно дополняют данные о статусе комплексной патологии [4]. Самым ранним признаком патологических изменений стенок сосудов, когда нет еще видимых морфологических нарушений, является эндотелиальная дисфункция (ЭД), возникающая за счет сниженного вазодилатирующего ответа эндотелиальных клеток на ишемию, а также измененной прокоагулянтной и провоспалительной активности этих клеток. Ряд авторов предполагает, что тромбомодулин (ТМ), плазминоген (PLG) и фактор Виллебранда (ФВ) могут быть предикторами нарушений работы эндотелиальных клеток при повреждении печени. Однако механизмы ангиогенеза при заболеваниях печени вообще и при БВК, в частности, до конца не выяснены.

**Цель:** оценка роли факторов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции при болезни Вильсона–Коновалова у детей и подростков.

## Материал и методы

Обследованы дети с БВК – 19 больных, из них мальчиков 8, девочек 11, от 6 до 18 лет, средний возраст больных  $12,5 \pm 0,9$  лет. У больных диагностировались следующие формы БВК: печеночная – у 9, смешанная – у 4, абдоминальная – у 4, экстрапиримидно-корковая форма – у 2 детей. Для проведения корреляционного анализа условно вводили баллы. Формы БВК характеризовались следующими баллами: печеночная – 1, смешанная – 2, абдоминальная – 3, экстрапиримидно-корковая форма – 4. Фиброз: нет – 0, слабый – 1, умеренный – 2, выраженный – 3. Данные, полученные при обследовании 122 условно здоровых детей без какой-либо патологии печени, проходивших плановое обследование в консультативном диагностическом центре НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, использовали как референсную группу. Кон-

центрации ключевых факторов ангиогенеза – VEGF-A, ANG, sVEGF-R1 и sVEGF-R2, а также маркер эндотелиальной дисфункции – ТМ определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью специальных наборов реагентов (BCM Diagnostics, США). Другие маркеры ЭД – содержание ФВ определяли в плазме крови методом имунотурбидиметрии (Siemens, Германия), PLG исследовали при проведении расширенной коагулограммы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера и программы Statistica. Различия между группами считали статистически значимыми при вероятности прогноза ( $p < 0,05$ ). Коэффициент корреляции определяли по Пирсону.

## Результаты и обсуждение

Циркулирующий ANG выявляется в нормальной сыворотке в концентрациях порядка нг/мл, что согласуется с полученными нами данными. Уровень ангиогенина (ANG) в группе БВК был  $291,3 \pm 37,2$  нг/мл, а в референсной группе  $289,3 \pm 4,5$  нг/мл ( $n=118$ ). У больных детей выявлялась отрицательная корреляция уровня ANG с содержанием тромбомодулина (ТМ) ( $r=-0,55$ ), железа ( $r=-0,68$ ), трансферрина ( $r=-0,86$ ) и ферритина ( $r=-0,89$ ). Содержание ANG коррелировало с частотой носовых кровотечений у больных детей ( $r=+0,56$ ) и сопутствующими заболеваниями ЖКТ, такими как: гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, гастроудоденит, портальная гипертензия, язвенная болезнь желудка ( $r=-0,47$ ).

Содержание VEGF-A у детей с БВК колебалось в значительных пределах: от 0 до 956 пг/мл, средние значения составили  $189,2 \pm 49,6$  пг/мл. В группе условно здоровых детей ( $n=122$ ) колебания были менее выраженными:  $14,5-742$  пг/мл ( $354,0 \pm 17,6$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Уровень VEGF-A положительно коррелировал с такими сопутствующими заболеваниями как аллергия ( $r=+0,79$ ) и отрицательно – с присоединением инфекций ( $r=-0,54$ ) (*Helicobacter pylori*, герпес). Выявлена отрицательная зависимость данного показателя от уровня эритроцитов ( $r=-0,64$ ) и положительная – от количества гемоглобина ( $r=+0,54$ ). Регуляция фенотипа синусоидальных эндотелиальных клеток печени (СЭКП) происходит, главным образом, за счёт влияния ключевых ангиогенных факторов, например, сосудистых факторов роста, прежде всего VEGF-A [5]. Полагают, что VEGF является одним из важнейших агентов, участвующих в формировании размера и количества фенестр в СЭКП. При этом VEGF ослабляет капилляризацию синусоидов и в результате увеличения количества фенестр и проницаемости печеночных эндотелиальных клеток улучшает обмен между гепатоцитами и синусоидальной кровью [6]. М.М. Makhlouf et al. (2002) утверждают, что недостаточная выработка VEGF при циррозе печени связана с частой неадекватной работой компенсаторного механизма улучшения перфузии синусоидов и уменьшения гипоксии гепатоцитов [7]. В эксперименте с клеточными культурами удаление данного фактора из питательной

среды приводило к потере фенестр, а повторное внесение VEGF в среду – к восстановлению [8]. При повреждении печени сниженная продукция СЭКП проявляется в виде стимуляции клеточной пролиферации. Это способствует снижению образования фенестр в СЭКП, что в результате приводит к новой дифференцировке клеток, капилляризации микрососудов печени. Данные процессы являются ранними признаками внутрипечёночной портальной гипертензии. [1]. В нашем исследовании портальная гипертензия выявлялась у 2 больных с БВК (10%), цирроз печени, фиброз печени, портальная гипертензия – у 4 пациентов (21%), цирроз печени, фиброз печени – у 1 ребенка (5%), фиброз печени – у 3 детей (15%), цирроз печени – у 2 больных (10%). У 7 пациентов осложнений БВК не наблюдалось.

Установлено, что семейство факторов роста эндотелия сосудов представлено следующими формами: VEGF-A (VEGF-1), VEGF-B (VEGF-3), VEGF-C (VEGF-2), VEGF-D, VEGF-E и PlGF, которые являются секретируемыми белками и связываются с 3 видами рецепторов: Flt-1 (VEGFR-1), Flk-1 (VEGFR-2), Flk-4 (VEGFR-3) [9]. Известно также, что к стимуляторам ангиогенеза относятся: VEGF, фактор роста фибробластов (FGF), ангиогенин, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$  (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2 и другие [10].

К ингибиторам ангиогенеза относятся: эндостатин, растворимые рецепторы VEGF (sVEGFR-1, sVEGFR-2), тромбоспондин, ангиостатин (фрагмент плазминогена), вазостатин, рестин, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ MMP (TIMP-1, TIMP-2). Рецепторы VEGF – VEGF-R1 и VEGF-R2 экспрессируются в двух формах: полноразмерного мембрансвязанного рецептора, способного передавать сигнал, и усечённых растворимых рецепторов sVEGFR-1, sVEGFR-2 [11], способных связывать лиганд VEGF-A или образовывать димеры с полноразмерным рецептором и, таким образом, блокировать передачу сигнала.

VEGF-A — один из основных компонентов, стимулирующих ангиогенез в здоровом (физиологический ангиогенез) и больном организме (патологический ангиогенез), передавая, как указывалось выше, сигнал через свои рецепторы R-1, R-2 (VEGFR-1, VEGFR-2). Существуют доказательства, что биологический эффект сигнала VEGFR-2 зависит от субклеточной локализации – в частности, для индукции VEGF артериального морфогенеза VEGFR-2 должен осуществлять сигнал из внутриклеточных компартментов [12].

Уровень растворимого sVEGF-R1 в сыворотке может варьировать в зависимости от патологии и может иметь прогностическое значение [13]. Растворимые факторы ангиогенеза – маркёры хронических заболеваний печени. [4]. Уровень sVEGF-R1 у больных БВК был несколько выше, чем в референсной группе (186,6±22,3 пг/мл и 151,5±10,0 пг/мл соответственно), но эти различия не были статистически значимыми. Выявлялись отрицательные корреляционные связи sVEGF-R1 с такими исследуемыми показателями, как PLG ( $r=-0,61$ ) и уровень тромбоцитов ( $r=-0,81$ ) и положительные – с  $\gamma$ -глутамилтранспептидазой (ГТТ) ( $r=+0,85$ ) и наличием гепатоза печени ( $r=+0,54$ ).

Содержание sVEGF-R2 у больных с БВК было выше, чем в референсной группе – 17265±1153 и 14829±262 пг/мл соответственно ( $p=0,05$ ). Данный показатель

отрицательно коррелировал с присоединением таких видов патологии ЖКТ, как гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, эзофагит, язвенная болезнь желудка, портальная гипертензия ( $r=-0,57$ ), что отмечалось более чем у 50% больных с данным заболеванием. Для характеристики ангиогенной активности нами проведено сравнение соотношения уровней симуляторов/ингибиторов ангиогенеза. В нашем случае это VEGF-A+ANG/ sVEGF-R1+ sVEGF-R2. При БВК это соотношение было равно 16,7±1,9, а в группе условно здоровых детей 23,0±1,6,  $p<0,05$ ; таким образом, у больных детей и подростков наблюдался дефицит проангиогенных факторов. Выявлялись следующие корреляционные связи VEGF-A+ANG/ sVEGF-R1+ sVEGF-R2: положительные – с портальной гипертензией ( $r=+0,53$ ), циррозом печени ( $r=+0,58$ ), носовыми кровотечениями ( $r=+0,54$ ), содержанием в сыворотке крови ферритина ( $r=+0,61$ ) и отрицательные – с уровнем гемоглобина ( $r=-0,61$ ), трансферрина ( $r=-0,59$ ), железа (Fe) ( $r=-0,61$ ).

Содержание ТМ отличалось значительной вариабельностью. Были выделены 2 подгруппы с очень высоким – 86,5±11,0 нг/мл ( $n=4$ ) и умеренным повышением уровня ТМ – 26,0±3,2 нг/мл ( $n=12$ ). В группе условно здоровых детей содержание ТМ составило 14,4±0,8 нг/мл ( $p<0,01$  и в том, и в другом случаях). Выявлялась умеренная отрицательная корреляционная связь ТМ с sVEGF-R2 ( $r=-0,47$ ), и более выраженная – между содержанием ТМ и аланинаминотрансферазой (АЛТ) ( $r=-0,53$ ), и положительная связь – ТМ и уровнем Fe ( $r=+0,74$ ). Высокое содержание ТМ выявлялось у больных с циррозом, фиброзом печени и присоединением других нарушений ЖКТ. Экспериментально *in vitro* было доказано, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) при добавлении ТМ в плазму инактивация образования тромбина происходит менее эффективно по сравнению со здоровыми людьми. Это указывает на то, что плазма больных с ХЗП частично резистентна к антикоагулянтам, действие которых опосредовано ТМ [14]. Резистентность, возможно, возникает в результате заметного увеличения ФВ и сопутствующего снижения содержания протеина С.

Активной формой PLG в организме является плазмин, который образуется под влиянием тканевого активатора плазминогена и урокиназы. Плазмин участвует в деградации внеклеточного матрикса за счет своего действия на латентные матриксные металлопротеиназы и эластазу, а также путем инициирования разрушения белков базальной мембраны – фибронектина и ламинина. Это в итоге ведет к миграции и инвазии эндотелиальных клеток. Кроме того, в цирротической ткани плазмин и урокиназа активируют практически все факторы роста, задействованные в ангиогенезе [7, 16]. В нашем исследовании процентное содержание PLG, как и ТМ, отличалось вариабельностью. У 13х больных уровень PLG составил 113,8±4,1%, а у 3 больных – 58,4±6,5%, разница статистически значимая по сравнению с референсной группой (92,2±2,3,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$  соответственно). Уровень PLG отрицательно коррелировал с формой БВК ( $r=-0,61$ ), фиброзом ( $r=-0,51$ ), циррозом ( $r=-0,61$ ), портальной гипертензией ( $r=-0,65$ ), содержанием  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (-0,84), наличием носовых кровотечений ( $r=-0,82$ ) и положительно – содержанием тромбоцитов ( $r=+0,88$ ).

Фактор Виллебранда (ФВ%) у пациентов с БВК был несколько выше, чем в референсной группе, но это повы-

шение не было статистически значимым ( $121,1 \pm 13,5\%$  и  $95,8 \pm 12,2\%$  соответственно). Выявлялись корреляционные связи ФВ% с наличием фиброза ( $r=+0,62$ ), цирроза ( $r=+0,53$ ), портальной гипертензии ( $r=+0,56$ ), патологией сосудов ( $r=+0,52$ ), уровнем эритроцитов ( $r=+0,5$ ) и хронической инфекцией у детей с БВК (герпетической, *Heliobacter pillory*) ( $r=+0,76$ ). У больных с тяжелой формой патологии печени происходит разбалансировка в системе про- и антикоагулянтов, и относительная их недостаточность может спровоцировать либо кровотечение, либо тромбозы. При ХЗП, особенно в терминальных стадиях, отмечается снижение большинства прокоагулянтных факторов, при этом концентрации VIII фактора и фактора Виллебранда (ФВ%) в плазме крови, напротив, – повышены. Изменение функции тромбоцитов может быть связано, в том числе, с повышенной продукцией оксида азота и простаглицлина, синтезируемых эндотелием, что может способствовать нарушению активации тромбоцитов *in vivo* [15]. Возможным компенсаторным механизмом для тромбоцитарных аномалий может быть повышенное содержание ФВ – крупного мультимерного белка, ключевой ролью которого является участие в первичном гемостазе. Абсолютный дефицит ФВ% связан с сильными кровотечениями, а повышение его концентрации – с развитием артериального тромбоза. При циррозе печени повышенное содержание ФВ% может быть следствием повреждения эндотелиальной выстилки, вызванного бактериальной инфекцией. Существуют сведения, что интенсивное формирование дополнительных сосудов при циррозе печени способствуют повышению уровня ФВ% [16].

### Заключение

Нами установлено выраженное снижение содержания VEGF-A и повышение уровня его растворимых рецепторов (sVEGF-R1, sVEGF-R2) в плазме крови детей и подростков с БВК. Одновременно изменялись исследуемые факторы эндотелиальной дисфункции – повышался сывороточный уровень ТМ и процентное содержание PLG и ФВ в плазме крови. Выявленные корреляционные связи между исследованными параметрами и поражением печени, сопутствующими заболеваниями и наличием хронической инфекции, могут служить дополнительными прогностическими критериями развития возможных осложнений БВК и целенаправленного их предупреждения. Таким образом, можно прийти к заключению, что изменения уровня ангиогенных факторов и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с БВК свидетельствуют о дисбалансе исследованных биохимических показателей и усугублении дисфункции эндотелия. При этом нарушения функционирования системы VEGF могут инициировать активацию патологического ангиогенеза, что в дальнейшем может повлечь за собой формирование новых дополнительных сосудов и структурную перестройку сосудистой сети и паренхимы печени.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА (п. п. 2-5, 7, 10-15 см. REFERENCES)

1. Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени (обзор литературы). *Терапевтический архив*. 2014; 2: 90-5.

6. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 6 (XVIII): 14-21.  
8. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Состояние системы ремоделирования сосудов и ангиогенеза печени при хронических формах её патологии (обзор литературы). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60 (1): 73-8.  
9. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы. *Кардиологический вестник*. 2007; 2: II (XIV): 5-15.  
16. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (8): 40-4.

### REFERENCES

- Garbuzenko D.V. Morphofunctional rearrangement of the hepatic vasculature in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014. 2: 90-5. (in Russian)
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095-0128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
- Folkman J. Angiogenesis: in organizing principle for drug discovery? *Nat.Rev.Drug.Discov*. 2007. 6(4): 273-286. doi: 10.1038/nrd2115
- Salsedo X., Medina J., Sanz-Cameno P., Garcia-Buey L., Martin-Vilchez S., Moreno-Otero R. Review article: angiogenesis soluble factors as liver disease markers. *Aliment Pharmacol. Ther*. 2005; 22: 23-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02532.x
- Fernández-Iglesias A., Gracia-Sancho J. How to Face Chronic Liver Disease: The Sinusoidal Perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4 (7): 1-10. doi: 10.3389/fmed.2017.00007
- Garbuzenko D.V. Compensation mechanism of hepatic structure and function in liver damage and its practical value. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 6 (18): 14-21. (in Russian)
- Makhlouf M.M., Awad A., Zakhari A.A. et al. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases. *J. Egypt. Soc. Parasitol*. 2002; 32 (3): 907-21.
- Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. Current status of vascular remodeling and angiogenesis in chronic liver diseases (the review). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (1): 73-8. (in Russian)
- Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Therapeutic angiogenesis: advances, problems, prospects. *Kardiologicheskii vestnik*. 2007; 2: II (XIV): 5-15. (in Russian)
- Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Miha C., Istrate M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol. Embryol*. 2018. 59(2): 455-67.
- Sharma PS., Sharma R., Tyagi T. VEGF/VEGFR pathway inhibitors as anti-angiogenic agents: present and future. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2011; 11 (5): 624-53.
- Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011; 473: 298-307. doi: 10.1038/nature10144
- Wu F.T.H., Stefanini MO., Gabhann FM., Kontos CD., Annex BH. et. al. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use. *J. Cell. Mol. Med*. 2010; 14 (3): 528-52. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00941.x
- Tripodi A., Mannuccio P. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(2): 147-56. doi: 10.1056/NEJMra1011170
- Cahill P.A., Redmond E.M., Sitzmann J.V. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol. Ther*. 2001; 89: 273-93
- Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. The current view of hemostasis in chronic liver diseases (the review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (8): 40-4. (in Russian)