

А.С. Тугушев

АРТЕРИАЛЬНЫЙ КРОВОТОК ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР)

Запорожского государственного медицинского университета

Ключові слова: цирроз печінки, фіброз, вузлова трансформація, артеріальний печінковий кровотік, мікроциркуляція.
Ключевые слова: цирроз печени, фиброз, узловая трансформация, артериальный печеночный кровоток, микроциркуляция.

Keywords: cirrhosis of the liver, fibrosis, nodal transformation, arterial hepatic blood flow, microcirculation.

Висвітлені основні патогенетичні моменти цирозу печінки, в основі яких лежить дисбаланс між мікроциркуляторним руслом, воротним та артеріальним печінковим кровотоком; показано значення артеріального кровотоку в розвитку цирозу і його ускладнень.

Освещены основные патогенетические моменты цирроза печени, в основе которых лежит дисбаланс между микроциркуляторным руслом, воротным и артериальным печеночным кровотоком; показано значение артериального кровотока в развитии цирроза и его осложнений.

The basic pathogenetic moments of liver cirrhosis in which basis lays disbalance between a microcirculatory bed, are covered by a portal and arterial hepatic blood flow; value of an arterial blood flow in development of a cirrhosis and its complications is shown.

До настоящего времени нет единого мнения о характере изменения артериального печеночного кровотока при циррозе печени (ЦП): большинство авторов считают, что для цирроза характерно относительное сохранение артериального притока при значительном уменьшении портальной составляющей. Ряд исследователей считают, что в ряде случаев наблюдается увеличение артериальной васкуляризации и повышение артериального притока и третьи указывают на редукцию артериального кровотока печени в одинаковой степени с редукцией воротного кровотока [1,2,8,10,19,21,22,27]. При этом, независимо от характера изменений показателей артериального кровотока на уровне печеночных артерий (часто обусловленных анатомическими вариантами строения), на микроциркуляторном уровне всеми авторами отмечается превалирование артериальной составляющей печеночного кровотока над портальной [3,7,10,24,27]. Гепаторенальный, гепатолиенальный и перфузионный индексы печени (отношение артериальной составляющей к общему объему притекающей к печени крови – по данным радиоизотопной сцинтиграфии, компьютерной и магнито-резонансной томографий) объективно подтверждают интенсификацию артериального печеночного кровотока при циррозе печени [2,9,10,11,15,53,54,55].

Цирроз печени (ЦП) определяют как необратимый диффузный процесс, включающий фиброз, образование паренхиматозных узлов (узлов-регенератов), перестройку печеночной ангиоархитектоники с изменением соотношения между портальной, артериальной и кавальной сосудистыми системами [1,13,14,20,23,27,34,37,47,48].

Фиброз. Фиброгенез лежит в основе развития хронических диффузных заболеваний печени, независимо от этиологического фактора. Это универсальный процесс, заключающийся в замещении некротизированного дефекта соединительной тканью (фиброзом) – сохраняя структурную целостность, организм частично утрачивает функцию пораженного органа [12,16,17,25,34,45,59]. Исследования последних лет выдвинули на первый план связь между фиброзом и капилляризацией печеночной паренхимы в результате артериального ангиогенеза [36,39]. Фиброз при ЦП является не изолированным процессом, а

тесно связанным с другими проявлениями заболевания (узловая трансформация, портальная гипертензия) в основе которых лежат общие патогенетические механизмы [35,46].

Ангиогенез представляет собой фундаментальный процесс регуляции системы кровообращения. Ангиогенез наиболее активен в фетальном периоде. У взрослых интенсивность роста сосудистых клеток низка. Основным фактором активизации ангиогенеза является хроническое гипоксическое состояние [67,71]. При повреждении печени ангиогенез и синусоидальная модернизация в норме необходимы для восстановления, в первую очередь, воротного кровотока в новых аваскулярных островках гепатоцитов, появляющихся в процессе регенерации [29,57,58]. При ЦП ангиогенез являясь необходимым условием завершения воспалительного процесса (реваскуляризация областей повреждения), способствует преимущественному развитию артериальной капиллярной сети, что и предшествует печеночному фиброзу [39,57]. Основными регуляторами ангиогенеза являются эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [42,43]. Действие индукторов ангиогенеза направлено в первую очередь на звездчатые клетки печени, эндотелиоциты и портальные фибробласты за которыми признается основная роль в ангиогенезе и сосудистой модернизации при циррозе [29,30,36,50,57,65]. Отрицательными регуляторами ангиогенеза являются: α -интерферон, ингибиторы металлопротеиназ, тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста- β и др. Установленным фактом является то, что интерферонотерапия уменьшает степень фиброзирования печени, и то, что этот эффект сопряжен именно с угнетением ангиогенеза [52].

Узловая трансформация. Отличительной особенностью ЦП является наличие регенераторных узлов (псевдоузлов) с измененной сосудистой архитектурой. Каждый узелок представляет собой независимый островок регенерирующих гепатоцитов, имеющий клональное происхождение. Иногда трудно определить, идет ли процесс регенерации, или же это раковое перерождение. Псевдодольки лишены портальных трактов и эфферентных (центральных) вен, окружены узкими или широкими



соединительнотканными сетками. Кровоснабжение псевдоузлов главным образом происходит за счет артериальной крови. При морфологическом исследовании выявляются веточки печеночной артерии, не сопровождаемые ветвями воротной вены [4,17,18,20,21,27,31]. Савченко А.П. (1977), Блюгер А.В. (1978) находили в цирротической печени очаги артериальной гиперваскуляризации, соответствующие зонам патологической регенерации [21]. Характерно, что практически все патологические процессы в печени с образованием узлов сопровождаются усилением артериального кровотока. Ангиогенез в данном случае направлен на формирование артериальных сосудов в новых аваскулярных островках гепатоцитов, появляющихся в процессе патологической регенерации [57,58]. Отличительным сосудистым признаком псевдоузлов, определяющим их патологическую роль, является отсутствие ангиогенеза портального происхождения [6,24,27]. Как и при фиброзе, при узловой трансформации повышена активность тех же звездчатых клеток печени, тех же химических медиаторов – VEGF и PDGF [38,57].

Добавочный артериальный ангиогенез предлагается в качестве одного из патогенетических механизмов канцерогенеза. Гистологический анализ гиперпластических тканей печени показал наличие обильной недавно сформированной сосудистой структуры [32]. Контрастные методы исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томографии) при гепатоцеллюлярной карциноме указывают на гиперплазию кровеносных сосудов в артериальной фазе, обуславливая задержку контраста в узлах более, чем в окружающей паренхиме [56,61]. Узловая регенераторная гиперплазия (FNH), отличающаяся от цирроза печени отсутствием фиброза, является следствием облитерации мелких ветвей воротной вены на уровне ацинусов, из-за чего происходит атрофия пораженных ацинусов и компенсаторная гиперплазия в виде узлов пролиферации, кровоснабжаемых исключительно из печеночной артерии [27,28,63]. Снижение притока крови по системе воротной вены при ее тромбозе сопровождается усиленным артериальным притоком к печени, что в ряде случаев приводит к нодулярной перестройке структуры печени, напоминающей фокальную узловую регенераторную гиперплазию [23,69]. Типовым для центральной узловой гиперплазии есть гиперваскуляризация с выраженной центральной артерией, от которой отходят ветки, образующие конфигурацию звезды или колеса со спицами [24,68]. То есть, различные узловые заболевания печени имеют одну общую черту – наличие преимущественно артериального кровоснабжения [41].

Висцеральный кровоток. Повышение давления в воротной системе, вазодилатация висцеральных артерий, характеризующие внепеченочную гемодинамику при ЦП, способствует усиленному ангиогенезу на уровне брыжейки, как венозному – формирование порто-системных коллатералей, так и артериальному – капилляризация [36,50]. В свою очередь, брыжеечная капилляризация и вазодилатация увеличивают как висцеральный кровоток,

так и объем циркулирующей крови (гиперволеми) в целом, способствуя дальнейшему увеличению портального давления и развитию внебрюшных осложнений. Медиаторами висцерального ангиогенеза, как и печеночного, является те же сосудистый эндотелиальный и тромбоцитарный факторы роста, гемм-оксигеназа [5,36,42,43,49,50,51,60]. Исследования, блокирующие VEGF (VEGF/PDGF) показали снижение притока крови в портальную систему с уменьшением коллатерального кровотока и портального давления [36,40,49].

Органный кровоток. В ответ на висцеральную вазодилатацию у больных с циррозом возникает артериальная вазоконстрикция в других сосудистых руслах, включая почечные, плечевые, бедренные и мозговые артерии. Следствием является развитие гепаторенального и гепатопульмонального синдромов, цирротической кардиомиопатии [5,36,49,60].

Таким образом, одним из патогенетических моментов развития цирроза печени является дисбаланс между портальной и артериальной сосудистыми системами, в основе которых лежит нарушение микроциркуляторного русла [36,50]. Реваскуляризация областей повреждения происходит за счет развития артериальной капиллярной сети, связанной как с развитием соединительной ткани, так и с формированием узлов регенерации [36,50]. Ангиогенез в регенераторных узлах приводит к развитию хаотической, плохо организованной сосудистой сети с извилистыми, нерегулярно сформированными, и негерметичными сосудами, которые неспособны поддерживать эффективный кровоток [33,57]. Ангиогенез в фиброзной ткани формирует множественные артериовенозные шунты. Прогрессирование цирроза связано с обеднением портального кровотока и компенсаторной капилляризацией печеночной паренхимы [2,18]. Одним из составляющих наметившегося в последние десятилетия прогресса медикаментозного лечения цирроза печени и его осложнений основан, как раз, на торможении ангиогенеза [43,49,50,62,64,66], угнетении висцеральной вазодилатации [44,70] и стимуляции висцеральной вазоконстрикции [36,51,60]. Диагностика ЦП, хирургические и малоинвазивные методы лечения обязательно должны учитывать особенности сосудистой перестройки печеночного кровотока в целом и артериальной его составляющей в частности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Афукова О.А., Юдин А.Л. Лучевая диагностика цирроза печени (обзор литературы) // Медицинская визуализация. - 2005. - №5. - С.32-43.
2. Борисов А.Е., Кащенко В.А. «Хирургический ангиогенез» при портальной гипертензии и онкологических заболеваний // Анналы хирургической гепатологии. - 2004. - т.9, №1. - С.25-30.
3. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В. и др. Операции на печени. Руководство для хирургов / М.: «Миклош», 2003. - 156с.
4. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. и др. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени // РЖГК. - 2001. - №4. - С.22-28.
5. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевтический архив. - 2007. - №2. - С.73-77.

6. Гранов А.М., Борисов А.Е. Эндovasкулярная хирургия печени.-Л.: Медицина, 1988.- 224с.
7. Доценко Є.Г. Хірургічне лікування білідигестивних кровотеч / Автореферат дис. ... к.мед.н., 2007.- 20с.
8. Ерамишанцев А.К., Мусин Р.А., Любимый Е.Д. Портокавальное шунтирование или прошивание варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Что выбрать? // Анналы хирургической гепатологии.- 2005.- т.10, №2.- С.76-77.
9. Залесский В.Н., Жайворонок М.Н., Дынник О.Б. Спиральная компьютерная томография диффузных поражений печеночной ткани: цирроз печени // Український медичний часопис.- 2006 (III/IV).- №2 (52).- С. 50-57.
10. Котенко О.Г. Хірургічне лікування ускладнень цирозу печінки // Автореферат ... д.мед.н., 2001, Київ.- 33 с.
11. Котенко О.Г., Калина Н.Я., Гриненко А.В. и др. Особенности спланхической гемодинамики после осуществления парциального портосистемного шунтирования // Клінічна хірургія.- 2005.- №7.- С.14-17.
12. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Теория стволыхпространств: механизмы старения и долголетия // Трансплантология.- 2004.- т.5, №1.- С.16-33.
13. Маянский Д.Н., Зубахин А.А. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии.- 1998.- №6.- С.5-12.
14. Медведев В.Є., Калимон О.Р. Ультразвукова доплерографія при цирозі печінки // Променева діагностика, променева терапія.- 2006.- №2.- С.22-30.
15. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Ибадов Р.А. и др. Сравнительный анализ различных вариантов центрального портосистемного шунтирования у больных циррозом печени // Анналы хирургической гепатологии.- 2005.- т.10, №2.- С.6-13.
16. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.Щ. и др. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // РЖГГП.- 2005.- т.15, №2.- С.13-20.
17. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2006.- №1.- С.20-29.
18. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология.- М., Российская академия медицинских наук: БЭБиМ, 1998.- 200 с.
19. Рыхтик П.И. Комплексная ультразвуковая оценка регионарного кровотока при портальной гипертензии и ее прогностическое значение для портосистемного шунтирования // Автореферат ... к.мед.н., 2007, Нижний Новгород.- 23с.
20. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени / АМН СССР.- М.: Медицина, 1989.- 336с.
21. Шалимов А.А., Береснев А.В., Короткий В.Н. и др. Хирургическое лечение и профилактика осложнений цирроза печени.- К.: Здоров'я, 1988.- 136 с.
22. Шипов О.Ю. Диагностика портальной гипертензии при ультразвуковой ангиографии печени / Автореферат дис. ...к.мед.н., 2002.- 18 с.
23. Шипулін В.П. Цироз печінки: питання терапії // Лікарська справа.- 2007.- №1-2.- С.36-40.
- Доминик Вала (Франция). Сосудистые поражения печени // РЖГГП.- 2001.- №4.- С. 67-69.
24. Клінічна доплерівська ультрасонографія / За ред. Пола А. Алана (Переклад з англ.). – Львів: Медицина світу, 2001.- 293 с.
25. Массимо Пинцани (Флоренция, Италия). Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2002.- №5.- С.4-9.
26. Фэгырэшану И., Ионеску-Бужор К., Алеман Д. и др. Хирургия печени и внутрипеченочных желчных путей (перевод с румынского).- Бухарест: издательство академии социалистической республики Румыния, 1976.- 537 с.
27. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Пер. с англ.; Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002.- 864 с.
28. Adachi Y, Nanno T, Itachi T. et al. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions // Hepatology.- 1995.- Vol. 22 (4).- P.983.
29. Aleffi S., Petrai I., Bertolani C. et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells // Hepatology.- 2005.- Vol.42 (5).- P.1339-1348.
30. Anan A., Baskin-Bey E.S., Bronk S.F. et al. Proteasome inhibition induces hepatic stellate cell apoptosis // Hepatology.- 2006.- Vol.43 (2).- P. 335-344.
31. Arturo A. Bravo, Sunil G.Sh., Chopra S. Liver biopsy // The New Journal of Medicine.- 2001, February.- Vol.344(7).- P.495-500.
32. Baek Hye Jung, Lim Sung Chul, Kitisin Krit et al. Hepatocellular cancer arises from loss of transforming growth factor beta signaling adaptor protein embryonic liver fodrin through abnormal angiogenesis // Hepatology.- 2008.- Vol. 48 (4).-P.1128-1137.
33. Baluk P., Hashizume H., McDonald D.M. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer // Curr Opin Genet Dev 2005; 15: 102-111.
34. Bataller R, Brenner A.D.. Liver fibrosis // J Clin Invest.- 2005, February.- Vol. 115(2).- P.209-218.
35. Bedossa P., Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard // J Hepatology.- 2009.- Vol. 50 (1).- P.1-3.
36. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. et al. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options // J Hepatology.- 2008.- Vol.48 (Sup.1).- P.68-92.
37. Bosch J. Towards the non-invasive diagnosis of cirrhosis: The nuts-cirrhosis connection // J Hepatology.- 2009.- Vol.50 (1).- P.4-6.
38. Corradini S.G., Morini S., Liguori F. et al. Differential vascular endothelial growth factor A protein expression between small hepatocellular carcinoma and cirrhosis correlates with serum vascular endothelial growth factor A and α -fetoprotein // Liver International.- 2009.- Vol.29 (1).- P.103-112.
39. DeLeve L.D., Wang X., Guo Y. et al. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence // Hepatology.- 2008.- Vol.48 (3).- P. 920-930.
40. Geerts Anja M., Vanheule E., Van Vlierberghe H. et al. Rapamycin prevents mesenteric neo-angiogenesis and reduces splanchnic blood flow in portal hypertensive mice // Hepatology Research.- 2008.- Vol.38 (11).- P. 1130-1139.
41. Grazi G.L., Gaetano V., Giorgio E. et al. Associated benign liver tumors in idiopathic granulomatous hepatitis: A case report // Hepatology Research.- 2007.- Vol. 37 (7).- P.568 – 571.
42. Fabris L., Cadamuro M., Libbrecht L. et al. Epithelial expression of angiogenic growth factors modulate arterial vasculogenesis in human liver development // Hepatology.- 2008.- Vol.47 (2).- P. 719-728.
43. 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, Issue 4.- P. 1208 – 1217.
44. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver // Gastroenterology.- 2006.- Vol.131.- P. 259-271.
45. Friedman S.L. Liver fibrosis - from bench to bedside // J. Hepatol.- 2003.-Vol.38(1).- P.S38-S53.
46. Iacono O. L., Rincon D., Hernando A. et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule are related to hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis // Liver International.- 2008.- Vol. 28 (8).- P. 1129 – 1135.



47. *Iredale John P.* Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments // *BMJ.*- 2003, Juli.- Vol.327.- P.143-147.
48. *Iredale John P.* Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in solid organ // *J Clin Invest.*- 2007, March.- Vol. 117(3).- P.539-548.
49. *Iwakiri Y., Groszmann R.J.* Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis // *J Hepatology.*- 2007.- Vol.46 (5).- P.927-934.
50. *Iwakiri Y., M.Grisham, V.Shah.* Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium // *Hepatology.*- 2008.- Vol.47 (5).- P.1754-1763.
51. *Kalambokis G., Fotopoulos A., M. Economou et al.* Effects of a 7-day treatment with midodrine in non-azotemic cirrhotic patients with and without ascites // *J Hepatology.*- 2007.- V.46 (2).- P.213-221.
52. *Kalluri R., Sukhatme V.P.* Fibrosis and angiogenesis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*- 2000.- Vol. 9(4).- P.413-418.
53. *Kim T., Murakaim T., Tsuda K.* Optimal phases of dynamic CT for detecting hepatocellular carcinoma: evaluation of triple-phase images // *Abdom. Imaging.*- 1999.- V. 24., № 5.- P. 473-480.
54. *Kleber G., Steudel N., Behrmann C. et al.* Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion // *Gastroenterology.*- 1999.- Vol.85(8).- P.906-914.
55. *Koranda P., Myslivecek M., Erban J. et al.* Hepatic perfusion changes in patients with cirrhosis // *Clin. Nucl. Med.* 1999.- V.24. № 7.- P. 507-510.
56. *Kudo M.* New sonographic techniques for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // *Hepatology Research.* – 2007.- Vol.37 (s2 - Special Issue: Fourth JSH Single Topic Conference).- P. S193-S199.
57. *Lee J.S., Semela D., Iredale J. et al.* Sinusoidal remodeling and angiogenesis: A new function for the liver-specific pericyte? // *Hepatology.*- 2007.- Vol. 45, Issue 3.- P. 817- 825.
58. *Olaso E., Salado C., Egilegor E. et al.* Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis // *Hepatology.*- 2003.- Vol.37 (3).- P. 674-685.
59. *Otake H.* Diagnostic problems of clinical criteria for liver cirrhosis – from a view point of laparoscopy // *Gastroenterology.*- 2000.- Vol.14.- P.165-174.
60. *Paolo Angeli, Merkel C.* Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis // *J Hepatology.*- 2008.- Vol.48 (Sup.1).- P.93-103.
61. *Piscaglia F., Bolondi L.* Recent advances in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // *Hepatology Research.* – 2007.- Vol.37 (s2 - Special Issue: Fourth JSH Single Topic Conference).- P. S178-S192.
62. *Rankin E.B., Biju M.P., Liu Q. et al.* Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo // *J Clin Invest.*- 2007.- Vol. 117.- P. 1068-1077.
63. *Rebouissou S., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J.* Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma // *Journal of Hepatology.*- 2008.- Vol.48 (1).- P.163-170.
64. *Ribatti D., Vacca A., Nico B. et al.* Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma // *Cancer Treat Rev.*- 2006.- Vol. 32.- P. 437-444.
65. *Russo F.P., Alison M.R., Bigger B.W. et al.* The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterology.*- 2006.- № 130.- P. 1807-1821.
66. *Sieghart W., Fuereder T., Schmid K. et al.* Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinomas of patients undergoing liver transplantation // *Transplantation.*- 2007.- Vol. 83.- P. 425-432.
67. *Shah V.* Cellular and molecular basis of portal hypertension // *Clin Liver Dis.*- 2001.- Vol. 5 (3).- P. 629 – 644.
68. *Takahashi Sh., Miyanishi K., Takada K. et al.* Case report of a focal nodular hyperplasia-like nodule present in cirrhotic liver // *Hepatology Research.*- 2008.- Vol. 38 (5).- P. 521-528.
69. *Valla Dominique Charles.* Thrombosis and Anticoagulation in Liver Disease // *Hepatology.*- 2008.- Vol. 47, Issue 4.- P. 1384 – 1393.
70. *Yang Ying-Ying, Lee Kuei-Chuan, Huang Yi-Tsau et al.* Effects of N-acetylcysteine administration in hepatic microcirculation of rats with biliary cirrhosis // *J Hepatology.*- 2008.- Vol.49 (1).- P.25 – 33.
71. *Ziche M., Morbidelli L.* Nitric oxide and angiogenesis // *J Neurooncol.*- 2000.- Vol. 50.- P. 139-148.