

# Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии

Я.В. Киселева<sup>1</sup>, Ю.О. Жариков<sup>1</sup>, Р.В. Масленников<sup>1</sup>, Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, В.Н. Николенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

Фиброз печени, развивающийся вследствие хронического повреждения печени различной этиологии, характеризуется избыточным синтезом соединительной ткани активированными звездчатыми клетками печени. Токсический эффект алкоголя является одним из наиболее значимых и распространенных во всем мире этиологических факторов. Активация звездчатых клеток является результатом взаимодействия множества молекулярных фиброгенных путей, запускаемых внутри- и внеклеточными, печеночными и внепеченочными стимулами. Анализ данных показал, что углубление знаний о данных патологических путях и биомолекулярных процессах может способствовать совершенствованию подходов к оценке прогноза течения заболевания и лечению больных с алкогольной болезнью печени.

*Ключевые слова:* фиброз печени, алкогольная болезнь печени, патогенез, молекулярные пути регресса

*Для цитирования:* Киселева Я.В., Жариков Ю.О., Масленников Р.В. и др. Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 204–208. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200617

## Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology

Ya.V. Kiseleva<sup>1</sup>, Yu.O. Zharikov<sup>1</sup>, R.V. Maslennikov<sup>1</sup>, Ch.S. Pavlov<sup>1</sup>, V.N. Nikolenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Liver fibrosis develops as a result of chronic liver damage of various etiologies, is characterized by excessive synthesis of connective tissue by activated stellate liver cells. The toxic effect of alcohol is one of the most significant and common etiological factors worldwide. Stellate cell activation results from the interaction of multiple molecular fibrogenic pathways triggered by intracellular and extracellular, hepatic and extrahepatic stimuli. Data analysis showed that knowledge about these abnormal pathways and biomolecular processes may further contribute to the improvement of approaches to assessment of disease prognosis and treatment of alcoholic liver disease.

*Keywords:* liver fibrosis, alcoholic liver disease, pathogenesis, molecular pathways of regression

*For citation:* Kiseleva Ya.V., Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., et al. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 204–208. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200617

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ЗК – звездчатые клетки

ИЛ – интерлейкин

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ТФР-β – трансформирующий фактор роста β

ФНО – фактор некроза опухоли

ФП – фиброз печени

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

PPAR – рецепторы, активирующие пролиферацию

пероксисом

VEGF – эндотелиальный фактор роста

## Введение

Фиброз печени (ФП) характеризуется избыточным синтезом внеклеточного матрикса активированными звездчатыми клетками (ЗК), что в конечном счете приводит к ее цирротической трансформации. Фиброз является следствием любого хронического заболевания органа и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, так как в настоящее время не имеется достаточно эффективной терапии [1]. Длительное время фиброз считался необратимым патологическим состоянием, однако исследования последних лет доказали возможность его регресса при условии элиминации основного альтерирующего фактора. Учитывая сложности в лечении многих диффузных заболеваний печени, аутоиммунную природу некоторых из них, а также неэффе-

ктивность терапии у определенных пациентов, важной задачей является разработка терапии, направленной непосредственно на регресс фиброза и цирроза печени [2].

## Патогенез фиброза печени

Ключевым моментом в развитии фиброза является активация различными стимулами ЗК (клеток Ито, липоцитов), расположенных в перисинусоидальном пространстве Диссе и депонирующих витамин А в неактивированном состоянии. В результате они подвергаются трансдифференцировке в миофибробластоподобные клетки, которые усиленно экспрессируют гены α-гладкомышечного актина (α-SMA), коллагена I типа (COL1A1) и десмина (DES), что приводит к формированию фибротической ткани [3]. Механизмы ак-

тивации ЗК разнообразны и зависят от конкретного заболевания, однако главным звеном служит воспалительный процесс, развивающийся в ответ на альтерацию гепатоцитов. Этиологическим фактором могут быть гепатотропные вирусы, алкоголь, метаболические нарушения (например, при неалкогольной жировой болезни печени – НАЖБП) и др. В ответ на повреждение гепатоциты и клетки иммунной системы выделяют медиаторы воспаления, различные факторы роста, активные формы кислорода и другие молекулы, активирующие клетки Ито [4]. Кроме того, в активированном состоянии сами клетки Ито способны секретировать различные ауто- и паракринные факторы (например, хемокиновые рецепторы CCR5, CCR1 и лиганд CXCL4), поддерживая свой фенотип. Помимо воспалительных цитокинов и факторов роста фиброгенез может быть запущен в результате активации макрофагов печени липополисахаридом грамотрицательных бактерий и лептином, гормоном жировой ткани [5].

## Механизмы регресса ФП

Необходимыми условиями для регресса фиброза являются исключение альтерирующего фактора, деактивация миофибробластов либо их элиминация, деградация излишнего внеклеточного матрикса и формирование благоприятного клеточного окружения [6].

**Деактивация миофибробластов** может происходить путем клеточного старения и апоптоза. Миофибробласты печени способны формировать резистентность к апоптозу за счет некоторых провоспалительных медиаторов, а также аутокринного действия TIMP1 [7]. Так, под воздействием фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  ЗК печени активируют транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, который индуцирует экспрессию антиапоптотических генов, например Bcl-XL и Bfl-1. При этом активированные клетки Ито экспрессируют множество «рецепторов смерти», например ФНО-R1, Fas, p75NTR, TRAIL [8]. В ответ на снижение концентрации профиброгенных медиаторов ЗК синтезируют Fas-рецепторы или ФНО-R1 и лиганды к ним, взаимодействие с которыми приводит к каспаза-8/каспаса-3-зависимому апоптозу [1]. Клетки врожденного и адаптивного иммунитета также участвуют в элиминации миофибробластов. Натуральные киллеры способны деактивировать ЗК

путем RAE1- (Retinoid acid early inducible 1 gene)/NKG2D (Natural killer group 2, member D) и ФНО-зависимого апоптоза [9]. Клетки Купфера (печеночные макрофаги) индуцируют гибель активированных липоцитов путем уменьшения количества TIMP1 и коллагена I типа за счет MMP9 и MMP13 [10]. Также важную роль в регрессе ФП играет гибель ЗК в результате старения, которая индуцируется сигнальным белком CCN1/CYR61, ИЛ-22 и некоторыми лекарственными средствами [7]. Проведенные исследования показали способность В-лимфоцитов ингибировать процесс старения активированных клеток Ито и тем самым стимулировать фиброгенез в печени. При постоянном введении мышам анти-CD20 антител наблюдалась деплеция В-лимфоцитов в периферической крови, а также уменьшение отложения коллагена и синтеза медиаторов фиброза, например ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$  [11]. Помимо этого в печени сохраняется пул инактивированных ЗК, избежавших апоптоза путем повышенной экспрессии антиапоптотического гена *Hspa1a/b* и фенотипически схожих с «неактивированными» клетками. В ходе экспериментов по сравнению способности к активации данных клеток и «наивных» липоцитов обнаружена повышенная реактивность первых на фиброгенные стимулы [12].

В результате элиминации миофибробластов соотношение MMP/TIMP1 увеличивается, что значительно способствует деградации внеклеточного матрикса [13]. Наиболее распространен в фибротической ткани коллаген I типа, поэтому парентеральное введение мышам липоплексов с кн-РНК Colla1 [optimized procollagen a1(I)], угнетающей синтез коллагена I типа, приводит к редукции около 50% соединительной ткани в запущенных стадиях ФП, а также снижению инфильтрации органа воспалительными клетками. При этом липоплексы захватываются преимущественно клетками Купфера, липоцитами и миофибробластами печени [14].

**Роль макрофагов в регрессе ФП.** Макрофаги принимают активное участие в фагоцитозе активированных ЗК, синтезе проапоптотических медиаторов, MMP12 и 13 [13]. Однако в зависимости от фенотипа макрофаги могут оказывать как профиброгенное (M1-макрофаги), так и фибролитическое (M2-макрофаги) действие. Данное деление в контексте воспалительного процесса носит весьма условный характер, так как один и тот же макрофаг может одновременно экспрессировать про- и противовоспалительные маркеры, а также быстро изменять свой фенотип в зависимости от микроокружения. Клетки Купфера и гепатоциты в ответ на альтерацию печени синтезируют хемокин CCL2, результатом чего является инфильтрация органа провоспалительными моноцитами, запускающими процесс фиброгенеза [15]. Однако клетки Купфера с фенотипом CD11bhiF4/80intLy-6Clo, продуцирующие различные металлопротеиназы, в том числе MMP9, способствуют ингибированию активации трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и снижению аккумуляции коллагена, а следовательно, ограничивают фиброгенез [10]. SVC-экспериментальный препарат, ингибирующий CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) и CCR5 (C-C chemokine receptor type 5), способен снижать инфильтрацию печени макрофагами и

### Сведения об авторах:

*Киселева Яна Валерьевна* – студентка Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0009-9245

*Масленников Роман Вячеславович* – к.м.н., ассистент каф. профилактики внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7513-1636

*Павлов Чавдар Савов* – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования, рук. Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5031-9798

*Николенко Владимир Николаевич* – д.м.н., проф., зав. каф. анатомии человека Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-9532-9957

### Контактная информация:

*Жариков Юрий Олегович* – к.м.н., доц. каф. анатомии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)647-99-38; e-mail: dr\_zharikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9636-3807

лимфоцитами, что приводит к регрессу фиброза. Антифибротическая эффективность CVC определяется в III фазе клинических исследований [16].

Макрофаги костного мозга при введении в фибротически измененную печень мышшей способны фагоцитировать продукты клеточного распада и синтезировать MMP9 и MMP1/MMP2, вызывая регресс ФП [17]. В печени мышшей с НАЖБП дифференцировка макрофагов по провоспалительному пути осуществляется несколькими путями, в том числе посредством активации кристаллами холестерина NLRP3 инфламасомы, участвующей в синтезе медиатора воспаления ИЛ-1 $\beta$ . Ингибирование данного процесса возможно посредством высокоактивной и селективной молекулы MCC950, результатом введения которой являются снижение профиброгенных медиаторов, числа активированных ЗК, угнетение экспрессии коллагена I типа и CTGF, а также NF- $\kappa$ B, участвующего в синтезе ИЛ-1 $\beta$ , уменьшение инфильтрации печени макрофагами и нейтрофилами [18]. Использование ки-РНК, ингибирующих экспрессию определенных генов, может быть эффективно в лечении ФП. В частности, угнетение синтеза макрофагами провоспалительного медиатора TFR- $\beta$ 1 посредством введения мышам TFR- $\beta$ 1-ки-РНК приводило к снижению содержания коллагена I типа и  $\alpha$ -гладкомышечного актина, аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) и ингибированию активации липоцитов [19].

**Роль нейтрофилов в регрессе ФП.** В регрессе фиброза важную роль играют нейтрофилы. В эксперименте у мышшей с деплецией нейтрофилов после инъекции анти-Луб6G наблюдалась инфильтрация печени M1-макрофагами на фоне снижения экспрессии маркеров противовоспалительных M2-макрофагов. При этом отмечались рост активированных ЗК и повышенный синтез коллагена, снижение экспрессии MMP3 и MMP8, повышение уровня TIMP1, т.е. активация фиброгенеза [20]. Инфузия нейтрофилов красного костного мозга мыши на фоне введения CС14 привела к повышению уровня MMP8 и MMP9, снижению аккумуляции коллагена и, как следствие, резорбции фиброза, что указывает на противовоспалительное и антифибротическое действие нейтрофилов при хронических диффузных болезнях печени [21]. Основная роль в ограничении воспалительной реакции отводится ми-РНК-223, экспрессируемой преимущественно в гранулоцитах и направляющей дифференцировку M1-макрофагов в M2-макрофаги, ингибируя NLRP3 инфламасому и, следовательно, синтез ИЛ-1 $\beta$  [22]. В результате развития заболеваний печени экспрессия ми-РНК-223 снижается, однако введение данной молекулы мышам на фоне инъекций гепатотокичным CС14 ингибирует экспрессию провоспалительных ИЛ и инфильтрацию печени провоспалительными моноцитами, ведет к регрессу фиброза, что позволяет рассматривать ми-РНК-223 как потенциальную антифибротическую терапевтическую мишень [20].

Ми-РНК-221-3р, экспрессия которой гепатоцитами и липоцитами мышшей усиливается в результате фибротических изменений органа, является потенциальным регулятором фиброгенеза. Супрессия данной молекулы за счет AAV TuD (adeno-associated virus serotype 8 encoding TuD-miR-221-3р) приводит к регрессу ФП, снижая содержание профиброгенных маркеров (Col1a1, Acta2, Tgfb1) и коллагена, за счет повышения экспрессии GNAI2 (G protein alpha inhibiting activity polypeptide 2), который ингибирует активацию ЗК печени [23]. Возможность терапии фиброза и цирроза печени путем введения пациентам гранулоцитарного колониестимулирующего фактора либо его в комплексе

со стволовыми клетками рассматривалась в контролируемом мультицентровом исследовании REALISTIC. Данная терапия оказалась неэффективной, так как не выявлено улучшений по шкале MELD и UKELD, при проведении эластографии печени, что указывает на необходимость дальнейшего изучения роли гранулоцитов и стволовых клеток в процессах регресса фиброза в организме человека [24].

**Факторы ангиогенеза в регрессе ФП.** Увеличение внеклеточного матрикса в процессе фиброгенеза ведет к нарастанию гипоксии и синтезу гепатоцитами, ЗК и синусоидальными клетками эндотелиального фактора роста VEGF, стимулирующего ангиогенез. При этом происходят нарушение нормальной сосудистой архитектоники органа, усиление транспорта воспалительных медиаторов к тканям и, следовательно, прогрессирование фиброгенеза [25]. По результатам экспериментов ангиогенный фактор VEGF принимает участие и в резолуции фиброза. Так, у особей с деплецией гена *VEGF* наблюдалось персистирование фиброгенеза даже после прекращения повреждающего действия CС14, а введение данного фактора способствовало деградации внеклеточного матрикса [26]. VEGF-опосредованный фибролиз обусловлен повышением уровня секреции MMP2 и 14 эндотелиальными клетками печени, а также индукцией экспрессии MMP7, 9 и 13 [27].

В регрессе фиброза важную роль играет АКАР12 – протеин, синтезируемый синусоидальными эпителиальными клетками и портальными фибробластами печени, стимулирующий циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимые сигнальные пути, которые принимают участие в ингибировании фиброгенеза. Исследования показывают, что активация цАМФ или супрессия его ингибиторов оказывает фибролитическое действие. Использование с целью повышения уровня цАМФ АКАР12 способно минимизировать побочные эффекты от активации различных метаболических путей в других клетках [28].

**Экзо- и липосомы в регрессе ФП.** Потенциальным терапевтическим агентом являются экзосомы (выделяемые в межклеточное пространство везикулы), содержащие различные белки и другие молекулы, способные влиять на процессы транскрипции и/или трансляции в клетках. Различные исследования показали, что результатом введения мышам экзосом стромальных мезенхимальных клеток являются супрессия активации Th-17, угнетение продукции коллагена, пролиферации ЗК печени. Помимо этого стромальные мезенхимальные клетки оказывают антиангиогенный и регенеративный эффект на поврежденную паренхиму печени. Экзосомы, выделенные из сыворотки здоровых мышшей, также оказывали терапевтический эффект при введении в организм мышшей с ФП. Так, наблюдались угнетение воспалительного ответа в поврежденном участке паренхимы органа и инфильтрации иммунными клетками, снижение уровня провоспалительных медиаторов и уровня АСТ/АЛТ [29].

Липосомы – наночастицы, используемые для доставки различных лекарств или генов в патологический очаг, считаются самым мощным средством в лечении ФП. Терапевтический потенциал липосом, нагруженных дексаметазоном, доказан в различных исследованиях. Данные наночастицы способны угнетать Т-клетки и тем самым подавлять воспалительный ответ и фиброз [30]. Методом проточной цитометрии выявлена преимущественная аккумуляция липосом, нагруженных дексаметазоном, в M1-макрофагах, инфильтрирующих ткани печени в результате альтерации, M2-

резидентных макрофагах (клетках Купфера) и Т-лимфоцитах. Однако в экспериментальных моделях повреждения печени основной мишенью данных липосом являлись Т-клетки, число которых снижалось в результате индукции апоптоза, в то время как количество клеток Купфера и нейтрофилов повышалось. Ингибирование опосредованного Т-клетками воспаления вело к снижению АЛТ/АСТ в сыворотке, редукции экспрессии генов  $\alpha$ -SMA – alpha-smooth muscle actin (маркера активации ЗК) и коллагена I типа (Col1A1) [31].

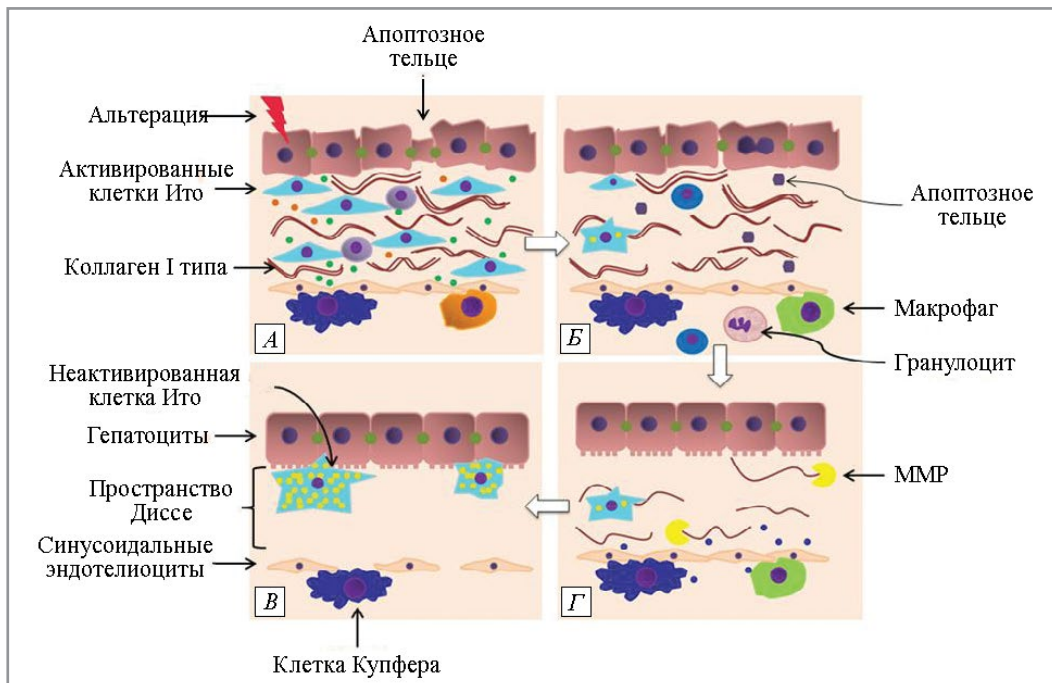
**Микроокружение клеток Ито и регресс ФП.** Сигналы, поступающие к клеткам от микроокружения, участвуют в развитии и регрессе фиброза. Культивируя ЗК на мягком и жестком гидрогеле, исследователи выявили влияние физических характеристик ткани на процесс активации и деактивации клеток Ито. Можно сделать вывод, что снижение эластичности тканей печени в результате фиброза опосредует изменение фенотипа липоцитов в сторону миофибробластов [32]. Микроокружение клеток, участвующих в регрессе фиброза, является важным фактором, поэтому различные методы ингибирования клеточной гибели являются потенциальными терапевтическими мишенями. Подобная терапия должна быть направлена на сохранение гепатоцитов, не влияя на выживаемость клеток Ито, а также на элиминацию клеток, подвергшихся малигнизации [16]. ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1), активируемая ФНО- $\alpha$ , окислительным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума, запускает p38/JNK апоптозный путь и играет немаловажную роль в развитии воспаления у пациентов с НАЖБП. Инги-

бирование данной киназы привело к регрессу фиброза на III стадии в плацебо-контролируемом исследовании, однако эффективность используемого препарата не достигла высоких показателей, в связи с чем его исследования прекратили [33].

**PPAR и регресс ФП.** Фиброгенез у пациентов с НАЖБП связан с нарушением экспрессии различных PPAR (the peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), которые являются транскрипционными факторами, регулирующими различные внутриклеточные молекулярные пути. Агонист PPAR- $\alpha$ , ингибирующего экспрессию воспалительных генов, и PPAR- $\delta$ , проявляющего противовоспалительную активность в макрофагах и клетках Купфера, обладает антифибротическим эффектом в плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [34]. Агонист PPAR- $\gamma$  блокирует фиброгенез, не допуская трансдифференцировку неактивированных клеток Ито в миофибробласты, синтезирующие компоненты соединительной ткани [35].

## Заключение

Уставлено несколько патологических молекулярных путей развития ФП (см. рисунок), которые могут использоваться в качестве мишеней для его таргетной терапии. Последующая комплексная оценка данных факторов прогресса и регресса заболевания позволит построить математическую модель для прогнозирования отдаленных результатов лечения больных с диффузными заболеваниями печени алкогольной этиологии.



### Механизм регресса ФП (схема).

**А.** Активация клеток Ито в ответ на повторную альтерацию и избыточная секреция компонентов межклеточного матрикса. Гибель гепатоцитов в результате повреждающего действия основного этиологического фактора и цитокинов, капилляризация синусоидов.

**Б.** Инициация регресса фиброза в результате элиминации основного фактора альтерации печени, ведущей к снижению секреции воспалительных цитокинов, апоптозу, старению или деактивации активированных клеток Ито.

**В.** Повышение секреции матриксных MMP клетками Купфера, M2 макрофагами и эндотелиальными клетками печени, последующая резорбция избыточного внеклеточного матрикса.

**Г.** Пространство Диссе здоровой печени. В цитоплазме неактивированных клеток Ито в виде жировых капель депонирован витамин А. Капилляры фенестрированы.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
- Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39 Suppl. 1:S60-3. doi: 10.1016/j.clinre.2015.06.015
  - Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):410-22. doi: 10.1159/000444556
  - Zhang CY, Yuan WG, He P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic argets. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10512-22. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10512
  - Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015;64(5):830-41. doi: 10.1136/gutjnl-2014-30684
  - Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(1):14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330
  - Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(2):129-41. doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.005
  - Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Resolution of liver fibrosis: basic mechanisms and clinical relevance. *Semin Liver Dis*. 2015;35(2):119-31. doi: 10.1055/s-0035-1550057
  - Moscoso CG, Steer CJ. "Let my liver rather heat with wine" – a review of hepatic fibrosis pathophysiology and emerging therapeutics. *Hepat Med*. 2019;11:109-29. doi: 10.2147/HMER.S213397
  - Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. *Exp Cell Res*. 2017;352(2):420-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.02.038
  - Feng M, Ding J, Wang M, et al. Kupffer-derived matrix metalloproteinase-9 contributes to liver fibrosis resolution. *Int J Biol Sci*. 2018;14(9):1033-40. doi: 10.7150/ijbs.25589
  - Faggioli F, Palagano E, Di Tommaso L, et al. B lymphocytes limit senescence-driven fibrosis resolution and favor hepatocarcinogenesis in mouse liver injury. *Hepatology*. 2018;67(5):1970-85. doi: 10.1002/hep.29636
  - Atta HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5138-48. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5138
  - Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):213-28. doi: 10.3904/kjim.2016.268
  - Schuppan D, Ashfaq-Khan M, Yang AT, Kim YO. Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix Biol*. 2018;68-69:435-51. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.006
  - Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol*. 2017;66(6):1300-12. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.026
  - Tacke F, Weiskirchen R. An update on the recent advances in antifibrotic therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(11):1143-52. doi: 10.1080/17474124.2018.1530110
  - Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):410-22. doi: 10.1159/000444556
  - Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol*. 2017;66(5):1037-46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022
  - Omar R, Yang J, Liu H, et al. Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis and siRNA-Based Therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;172:1-37. doi: 10.1007/112\_2016\_6
  - Calvente CJ, Tameda M, Johnson CD, et al. Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-223. *J Clin Invest*. 2019;130:4091-109. doi: 10.1172/JCI122258
  - Saijou E, Enomoto Y, Matsuda M, et al. Neutrophils alleviate fibrosis in the CCl4-induced mouse chronic liver injury model. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):703-17. doi: 10.1002/hep4.1178
  - Ye D, Zhang T, Lou G, Liu Y. Role of miR-223 in the pathophysiology of liver diseases. *Exp Mol Med*. 2018;50(9):128. doi: 10.1038/s12276-018-0153-7
  - Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A, et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fibrosis. *J Hepatol*. 2019;70(4):722-34. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.016
  - Newsome PN, Fox R, King AL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):25-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30326-6
  - Park S, Kim JW, Kim JH, et al. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):980-5. doi: 10.1248/bpb.b15-00325
  - Leake I. Liver: Does angiogenesis have a role in the resolution of liver fibrosis? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(2):63. doi: 10.1038/nrgastro.2014.230
  - Kantari-Mimoun C, Krzywinska E, Castells M, et al. Boosting the hypoxic response in myeloid cells accelerates resolution of fibrosis and regeneration of the liver in mice. *Oncotarget*. 2017;8(9):15085-100. doi: 10.18632/oncotarget.14749
  - Lee HS, Choi J, Son T, et al. Altered AKAP12 expression in portal fibroblasts and liver sinusoids mediates transition from hepatic fibrogenesis to fibrosis resolution. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):48. doi: 10.1038/s12276-018-0074-5
  - Chen L, Brenner DA, Kisseleva T. Combatting Fibrosis: Exosome-Based Therapies in the Regression of Liver Fibrosis. *Hepatology Commun*. 2018;3(2):180-92. doi: 10.1002/hep4.1290
  - Poillil Surendran S, George Thomas R, Moon MJ, Jeong YY. Nanoparticles for the treatment of liver fibrosis. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:6997-7006. doi: 10.2147/IJN.S145951
  - Bartneck M, Scheyda KM, Warzecha KT, et al. Fluorescent cell-traceable dexamethasone-loaded liposomes for the treatment of inflammatory liver diseases. *Biomaterials*. 2015;37:367-82. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.030
  - Caliari SR, Perepelyuk M, Soulas EM, et al. Gradually softening hydrogels for modeling hepatic stellate cell behavior during fibrosis regression. *Integr Biol (Camb)*. 2016;8(6):720-8. doi: 10.1039/c6ib00027d
  - Sumida Y, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Phase 3 drug pipelines in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Res*. 2019. doi: 10.1111/hepr.13425
  - Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-59.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038
  - Kumar V, Mahato RI. Delivery and targeting of miRNAs for treating liver fibrosis. *Pharmaceutical Res*. 2015;32(2):341-61. doi: 10.1007/s11095-014-1497-x

Поступила 07.12.2019



OMNIDOCTOR.RU