

УДК 616.36-002.17

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ НCV-ИНФЕКЦИИ И ДРУГИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

С.П. Лукашик¹, к.м.н.; В.М. Цыркунов², д.м.н., профессор

1 – УО «Белорусский государственный медицинский университет»

2 – Кафедра инфекционных болезней с курсом детских инфекций
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре представлены внутри- и внеклеточные механизмы фиброгенеза и спонтанной регрессии фиброза при различных повреждениях печени.

Ключевые слова: фиброгенез, внутри- и внеклеточные факторы, регрессия.

In the review the main intra- and extracellular mechanisms of fibrogenesis and its spontaneous regression in various liver injuries have been described.

Key words: fibrogenesis, mechanism, intracellular and extracellular factors, regression.

Введение

В современной гепатологии известно много факторов (вирусы, алкоголь, аутоиммунные реакции, метаболические нарушения и др.), приводящих к развитию хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), склонных к прогрессированию [1, 4, 5, 9]. Несмотря на такое этиологическое разнообразие, патогенетические механизмы хронизации и морфологические изменения в печени являются во многом однотипными, системными, эволюционно устоявшимися, структурно однонаправленными [1, 2, 9]. В результате с течением времени у большинства больных наблюдается постепенное накопление фиброзной ткани с перестройкой патологического процесса в цирроз и формированием печеночной недостаточности, портальной гипертензии, которые определяют неблагоприятный прогноз и короткие сроки выживаемости пациентов [24, 45, 57].

В последнее время, после уточнения функции звездчатых клеток Ито (ЗКИ, липоциты) – основных продуцентов коллагена – произошел значительный прорыв во взглядах на проблему фиброгенеза. Было установлено, что ЗКИ при отсутствии повреждения гепатоцитов являются покоящимися клетками, накапливающими ретиноиды, экспрессирующими маркеры (PPAR γ , SREBP-1c, лептин), секретирующими ИЛ-10, снижающий уровень активности макрофагов печени. В норме ЗКИ продуцируют ограниченное количество протеинов внеклеточного матрикса [5, 9]. В дальнейшем были изучены ключевые медиаторы фиброгенеза (в основном при разработке экспериментальной модели на крысах и трансгенных мышях). С 1990 года, после получения доказательств обратимости фиброза, ведется активный поиск методов диагностики и антифиброзной терапии [4, 9].

По современным представлениям, фиброз печени – стереотипная реакция на хроническое повреждение, заканчивающаяся чрезмерным накоплением внеклеточных матриксных протеинов, включая коллаген. При этом фиброз не рассматривается как самостоятельный патологический процесс и входит в комплекс морфологических изменений, характерных для большинства ХДЗП [9, 27, 49, 60].

Патогенез

Патогенез фиброза сложен и обусловлен, с одной стороны, индивидуальными особенностями организма хозяина, с другой – свойствами этиологических агентов, вызывающих патологический процесс в печени. Сам процесс фиброгенеза принято рассматривать по следующим основным этапам развития:

- воздействие этиологического фактора;
- фаза воспаления: повреждение гепатоцитов и реакция непаренхиматозных клеточных популяций печени (активация сателлитных клеток печени);
- фаза образования экстрацеллюлярного матрикса;
- фаза исходов – рассасывание или накопление фиброзной ткани.

Учитывая малую изученность тонких механизмов патогенеза, следует признать, что такая схема не лишена условностей.

События в ткани печени, как правило, начинаются с развития острого или хронического повреждения гепатоцитов, заканчивающегося двумя основными механизмами печеночной недостаточности: альтерацией гепатоцитов с последующей их гибелью путем некроза (альтеративная недостаточность) и/или с развитием регенераторно-пластической недостаточности и последующей гибелью гепатоцитов путем апоптоза [3]. По-видимому, ука-

занные исходы зависят от силы и характера воздействия этиологического фактора на печеночную клетку. В результате повреждения гепатоциты начинают секретировать биологические вещества, активирующие макрофаги печени (клетки Купфера) и эндотелий синусоидов, которые, в свою очередь, выделяют провоспалительные цитокины, ростовые факторы, продукты ПОЛ: интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), эндотелин, оксид азота, перекиси, тромбоцитарный активирующий фактор (PDGF), активатор плазминогена, трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF β 1). Под их влиянием ЗКИ и портальные фибробласты выходят из состояния покоя и претерпевают фенотипические превращения [9, 29, 31, 36].

Активация ЗКИ свидетельствует о начале ранней стадии фиброгенеза. На первом этапе (*этап инициации*) ЗКИ утрачивают депо ретиноидов и начинают секретировать TGF β 1, приобретая способность к миграции в очаг воспаления и самоактивации. На следующем этапе (*этап закрепления*), ЗКИ трансформируются в миофибробласты, которые, продолжая секретировать TGF β 1, становятся способными к выработке коллагена [30]. Они содержат миофибриллы α -актина (α -SMA), обладают способностью к активному делению в участках воспаления и продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса (преимущественно коллаген I типа, в меньшей степени – коллаген III и IV типов) [1, 46]. Кроме того, ЗКИ способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры (реелин, нестин, нейротрофины, синаптофизин и глиально-фибрилярные кислотные протеины) и нести на поверхности рецепторы нейротрансмиттеров [26, 37].

Еще одной важной функцией ЗКИ является регуляция некоторых этапов каскада воспалительных реакций:

- «рекрутирование» и активация лейкоцитов – MCP-1, MIP-2, IP-10, цинка, комплимента и остеопонтина;
- продукция протеинов острой фазы – ИЛ-6;
- адгезия лейкоцитов – ICAM-1, VCAM – 1;
- «рекрутирование» и активация тучных клеток;
- созревание лейкоцитов – M-CSF (моноцитарный колонийстимулирующий фактор);
- угнетение факторов воспаления [1, 9].

При этом ситуация, когда клетки воспаления и клетки, ответственные за фиброгенез, стимулируют друг друга, является часто встречающейся при патологии печени. Кроме того, активировать ЗКИ могут также коллаген IV типа, фибриноген, урокиназа, активатор плазминогена, а также фибриллярный коллаген посредством рецепторов DDR2 (discoidin domain tyrosine kinase receptor-2) и интегринов [9, 39].

При устранении повреждающего фактора ЗКИ начинают вырабатывать вещества, подавляющие

фиброобразование и стимулирующие рассасывание накопившегося внеклеточного матрикса. Основными ферментами, вызывающими деградацию межклеточного вещества, являются матриксные металлопротеиназы (ММП). Главный активатор ММП – белок плазмин. Подавляет активность ММП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (ТИМП). ЗКИ могут тормозить активацию ММП путем подавления активности плазмина. С другой стороны, источником ММП и факторов роста могут выступать поврежденные молекулы экстрацеллюлярного матрикса. В результате происходит полная резорбция коллагена, состоящего в основном из фибриллярного компонента, который стимулирует апоптоз активированных ЗКИ с последующей регенерацией гепатоцитов [2, 9].

Таким образом, развитие фиброза печени нельзя рассматривать только с позиции избыточной продукции и накопления экстрацеллюлярных матриксных белков. Несомненно, что это процесс более сложный и всегда связанный с нарушением равновесия в процессах образования и деградации компонентов внеклеточного матрикса [2, 5, 9]. Вместе с тем, имеющихся к настоящему времени сведений недостаточно для того, чтобы четко установить границы между последовательными стадиями такого перехода.

Внеклеточные и клеточные механизмы, участвующие в фиброгенезе

В последние годы значительно расширились знания о клеточных и молекулярных механизмах формирования фиброза при ДХЗП. В результате предложена модель, согласно которой замещение поврежденной паренхимы печени соединительной тканью рассматривается как репаративный процесс в ответ на длительное воздействие. Так, установлено, что при остром вирусном гепатите в результате развившегося повреждения клетки печени активно регенерируют, замещая некротизированные или подвергшиеся апоптозу гепатоциты, при этом белки экстрацеллюлярного матрикса накапливаются в ограниченном количестве. При хроническом вирусном гепатите, напротив, наблюдается замедление регенерации печеночных клеток и избыточное накопление белков экстрацеллюлярного матрикса, которые первоначально локализуются вокруг портальных трактов. По мере прогрессирования процесса происходит трансформация коллагеновых волокон в мостовидный фиброз, с последующим развитием цирроза [5, 9]. В такой ситуации внеклеточный матрикс увеличивается за счет накопления коллагена типов I и III, протеогликанов, фибронектина, гиалуроновой кислоты и других гликоконъюгатов [5].

Однако фиброгенез зависит не только от повреждающего (этиологического) агента, но и от

Таблица 1 – Генетические и негенетические факторы, влияющие на прогрессирование фиброза при ХГС

Тип болезни печени	Ген-кандидат	Ген-кандидат (полное имя)	Негенетические факторы
Хроническая HCV-инфекция	HFE	Ген наследственного гемохроматоза	Прием алкоголя Коинфекция ВИЧ, HCV Возраст и время острой инфекции Трансплантация печени Диабет Неответчик на терапию
	Angiotensinogen	Ангиотензиноген	
	TGF-β1	Трансформирующий фактор роста β1	
	TNF-α	Фактор некроза опухоли α	
	ApoE	Аполипопротеин E	
	MEH	Микросомальная эпоксид-гидроксилаза	
	MCP-1	Моноцит-хемотаксический протеин 1-го типа	
	MCP-2	Моноцит-хемотаксический протеин 2-го типа	
	Factor V	Фактор V (Лейденский)	

воздействия множества генетических и негенетических факторов [10]. Установлено, что при ХГС за персистенцию HCV, прогрессирование фиброза печени и характер ответа на противовирусную терапию может отвечать множество генов-кандидатов и негенетических факторов (табл. 1) [9, 11]. К генам, вовлеченным в иммунный ответ при HCV-инфекции, и ответственным за прогрессирование фиброза, относятся ассоциированные с процессингом антиген 2 (TAP2*0201), маннозо-связывающий лектин, специфические HLA-II аллели [6, 42, 46]. Кроме того, на развитие фиброза влияют гены, отвечающие за развитие гепатоцеллюлярного апоптоза и/или некроза (Bcl-xL, Fas) [15, 51], а также гены, регулирующие воспалительный ответ (IL-1b, IL-10, IL-13, IFN-γ, SOCS-1, остеокальцин) [44, 45, 50, 57].

Однако в патогенезе фиброза печени при ХГС имеют значение и другие, не менее важные механизмы. Показано, что HCV, нарушая опосредованный HLA-II иммунный ответ, приводит к развитию оксидативного стресса и накоплению воспалительных клеток в печени. Оба этих фактора активируют ЗКИ с последующим депонированием в печени коллагена. Более того, вирусные Core- и неструктурные протеины напрямую стимулируют воспаление и фиброгенетическую активность ЗКИ, а также инициируют изменения в липидном метаболизме или альтерацию сигнала трансдукции в инфицированных гепатоцитах, что приводит к образованию свободных радикалов и профиброгенных медиаторов (TGF-beta1) [9].

Кроме того, у больных ХГС встречаются ситуации суммарного воздействия на печень различных повреждающих факторов. В таких случаях наблюдается более активный процесс фиброгенеза, обусловленный сочетанным воздействием негенетических (алкогольное повреждение, метаболические

Таблица 2 – Генетические и негенетические факторы, влияющие на прогрессирование фиброза при различных болезнях печени

Тип болезни печени	Ген-кандидат	Ген-кандидат (полное имя)	Негенетические факторы
Алкогольное поражение	IL-10	Интерлейкин 10	Прием алкоголя Эпизоды алкогольного гепатита
	IL-1β	Интерлейкин 1β	
	ADH	Алкоголь-дегидрогеназа	
	ALDH	Альдегид-дегидрогеназа	
	CYP2E1	Цитохром P450, семейство 2, подсемейство e, полипептид 1	
	TNF-α	Фактор некроза опухоли α	
	CTLA-4	Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген, тип 4	
	TAP2	Транспортер-ассоциированный антиген-процессинг тип 2	
	MnSOD	Марганцевая супероксиддисмутаза	
Неалкогольный стеатогепатит	HFE	Ген наследственного гемохроматоза	Возраст Степень ожирения Диабет Триглицеридемия
	Angiotensinogen	Ангиотензиноген	
	TGF-β1	Трансформирующий фактор роста-β1	

нарушения, ко-инфекция ВИЧ и шистосомоз) и генетических профиброгенных стимулов (табл. 2), модулирующих иммунный ответ в сторону Th2 – реакций, а также реинфекции HCV на фоне холестаза после трансплантации печени по поводу HCV-цирроза печени [9,13]. По-видимому, широкий спектр исходов, возникающих в ответ на воздействие схожих этиологических агентов, можно объяснить именно сочетанием таких факторов, что подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований [9].

Установлено, что при алкогольных поражениях печени нарушается популяция кишечных бактерий в сторону избыточного роста грамм-негативной флоры. Образовавшиеся липополисахариды, концентрация которых увеличивается в портальной крови, активируют купферовские клетки посредством стимуляции CD14/Toll-подобных рецепторов и продуцируют ROS посредством NADPH оксидазы [54], что приводит к повреждению митохондрий и апоптозу гепатоцитов. Ацетальдегид и активированные ROS ЗКП стимулируют воспалительные и фиброгенетические сигналы [9, 32]. Оба процесса завершаются образованием и накоплением в печени фиброзной ткани. С другой стороны, установлено, что у больных с алкогольным поражением печени за прогрессирование процесса могут отвечать гены, кодирующие активность ферментов, метаболизирующих алкоголь, и протеинов, вовлеченных в образование токсических для печени субстанций [7], а также вариации генов, кодирующих воспалительные медиаторы: TNF-α, IL-1b, IL-10, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4

(CTLA-4), липополисахаридный рецептор CD14 и антиоксиданты (супероксид дисмутаза) [18, 21].

Патогенез фиброза печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) изучен недостаточно хорошо. Предполагается, что накопление в печени свободных жирных кислот, приводящее к несоответствию синтеза и секреции триглицеридов, стимулирует воспалительные реакции и фиброз; с другой стороны, оксидативный стресс и противовоспалительные цитокины индуцируют апоптоз гепатоцитов, имеющий существенное значение в механизмах фиброгенеза [1, 9]. Возможно, ситуация усугубляется ассоциированными с НАСГ состояниями: ожирением, 2 типом сахарного диабета, дислипидемией [53].

При хронических холестатических нарушениях (первичный билиарный цирроз печени – ПБЦ), персистирующее поражение желчных путей опосредуют Т-лимфоциты и цитокины [9, 43]. Билиарные клетки секретируют фиброгенные медиаторы, активирующие соседние портальные миофибробласты, вырабатывающие молекулы экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, в формировании фиброзной ткани установлена роль перисинусоидальных ЗКИ. Однако более быстрые темпы прогрессирования при ПБЦ печени ассоциируются с полиморфизмом в составе IL-1b, рецепторов антагонистов IL-1, гена, кодирующего TNF-а [20]. Некоторые аллели гена аполипротеина E при ПБЦ влияют на результаты терапии урсодезоксихолевой кислотой. Этот факт еще раз подтверждает предположение о том, что генетический полиморфизм может быть предиктором терапевтического ответа [17].

Ключевым медиатором фиброгенеза у человека является TGF-β1 [27]. Он способствует трансформации ЗКИ в миофибробластоподобные клетки, стимулирующие синтез экстрацеллюлярного матрикса, и ингибирует деградацию последнего. Так, в эксперименте было показано, что воздействие на синтез TGF-β1 или на сигнальные пути, которые реализуются посредством этого фактора, значительно снижает фиброобразование [49]. Установлено, что стимулировать развитие фиброза может моноцитарный хемотоксический белок 1 типа и RANTES, а ингибировать – ИЛ-10 и ИФН-γ [48]. Кроме того, в развитии фиброза печени участвует фактор роста фибробластов (FGF) [9, 56].

В регуляции фиброобразования в печени участвуют цитокины с вазоактивными свойствами. Вазоконстрикторы (норадреналин, ангиотензин II, эндотелин-1) обладают профибротической активностью. Вазодилатирующие субстанции (нитрит азота, релаксин) имеют прямо противоположный эффект [16, 38, 55]. Однако ведущую роль среди вазогенных субстанций играет ангиотензин II – эффекторный пептид ренин-ангиотензиновой системы. Доказано, что при ХДЗП ключевые компо-

ненты этой системы экспрессируются локально, а активированные ЗКИ *de novo* продуцируют ангиотензин II. Ангиотензин II индуцирует воспаление в печени и стимулирует фиброгенный потенциал активированных ЗКИ, что приводит к ремоделированию ткани печени [9, 12]. Наконец, обратное развитие экстрацеллюлярного матрикса после прекращения действия на печень повреждающего фактора регулируется TIMP-1 и TGF-b1 [52].

Кроме того, в развитие фиброза печени активное участие принимают адипокины — цитокины жировой ткани. Лептин активирует ЗКИ с последующим развитием фиброза [23], в то время как адипонектин в основном ингибирует фиброгенез печени как *in vivo*, так и *in vitro* [28]. Действие данных цитокинов необходимо учитывать при развитии фиброза у лиц с избыточной массой тела и у больных с метаболическим синдромом [40].

Изучение культуры ЗКИ и экспериментальные модели на мышах позволили получить данные о внутриклеточных путях регулирования фиброгенеза в печени. Предполагается, что существует несколько основных митогенактивированных протеинкиназ, модулирующих фиброгенный потенциал ЗКИ. Было показано, что в условиях экспериментального острого гепатита происходит стимуляция внеклеточных сигнал-регуляторных киназ, опосредующие пролиферацию и хемотаксис ЗКИ [34]. Кроме того, профиброгенную и провоспалительную активность ЗКИ может модулировать PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). В то же время, PPAR-γ лиганды способны ингибировать фиброгенетическое действие ЗКИ и задерживать развитие фиброза *in vivo* [25, 35]. Ингибирующей активностью на процессы фиброобразования в печени у больных ХГС обладает NF-κB [14]. В культуре клеток доказана роль C-Jun N-terminal kinase, выражающаяся в регуляции апоптоза гепатоцитов и индукции секреции воспалительных цитокинов ЗКИ [9]. Предполагается, что в развитии фиброза печени важную роль могут играть и ряд других факторов транскрипции, модулирующих активность ЗКИ [33].

Обратим ли фиброз печени?

Последние исследования продемонстрировали, что даже выраженный фиброз может быть обратимым процессом [8]. В случае экспериментально индуцированного фиброза, прекращение воздействия повреждающих факторов на печень ведет к его регрессии [24]. Спонтанное разрешение фиброза у людей может встречаться после успешного лечения соответствующих болезней печени. Такой феномен описан у пациентов с синдромом перегрузки железом и медью, алкогольными поражениями печени, ХГВ, ХГС, ХГД, гемахроматозом, вторичным билиарным циррозом, НАСГ и аутоиммунными гепатитами [8, 19, 22, 41]. Время, необ-

ходимое для значимой регрессии фиброза, варьирует в зависимости от причины, вызвавшей заболевание печени и тяжести фиброза.

В наших наблюдениях имеют место случаи полного регресса декомпенсированного алкогольного цирроза печени (асцит, кровотечения, энцефалопатия), с восстановлением функции органа до нормы и снятием с диспансерного наблюдения по заболеванию печени.

Основной механизм резорбции фиброзной ткани – повышение коллагенолитической активности [8]. Установлено, что фибриллярный коллаген I и III типов деградируют под воздействием интерстициальной металлопротеиназы (ММП-1,-8 и 13 у людей и ММП-13 у грызунов). В процессе разрешения фиброза активность металлопротеиназ повышается, а затем быстро снижается при экспрессии ТИМР-1. Наблюдается частичная деградация фибриллярных коллагеновых волокон, что приводит к ухудшению взаимодействия между активированными ЗКИ и экстрацеллюлярным матриксом [24]. Разрешение фиброза может происходить при уменьшении активированных ЗКИ после их апоптоза, которому способствует стимуляция рецепторов, вызывающих гибель активированных ЗКИ, и снижение факторов, способствующих их жизнеобеспечению, включая ТИМР-1 [9].

При ХГС лечение интерфероном- α и рибавирином с последующим клиренсом вируса способствует редукции фиброза. Важно, что примерно 50% больных циррозом демонстрирует его обратное развитие или значительное уменьшение [16]. Сочетается ли этот эффект с долговременным улучшением и способствует ли это снижению портальной гипертензии, пока не известно [9].

Однако ряд вопросов до сих пор остаются неясными: возможно ли фармакологическими способами способствовать разрешению фиброза у людей? Каким образом фибротическая печеночная ткань полностью трансформируется в нормальную? Всегда ли обратим фиброз при заболеваниях печени?

Ответы на эти вопросы могут быть заключены в расшифровке перекрестных взаимодействий между компонентами экстрацеллюлярного матрикса и недостаточностью апоптоза активированных ЗКИ, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Бабак О. Я. Проблемы фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 4 (36). – С. 4-10.
2. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) / Ч.С. Павлов [и др.] // РЖГК. – 2006. – №1. – С. 20-29.
3. Ультраструктурные реакции клеточных популяций печени при действии РНК- и ДНК-геномных вирусов гепатита В+С / Г. И. Непомнящих [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т.128. – №7. – С.101-105.
4. Хронический вирусный гепатит / под. ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.

5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 859 с.
6. Akuta N. Risk factors of hepatitis C virus-related liver cirrhosis in young adults: positive family history of liver disease and transporter associated with antigen processing 2(TAP2)*0201 allele / N. Akuta, K. Chayama, F. Suzuki // J. Med. Virol. – 2001. – 64(2):109-116.
7. Agarwal D. P. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes / D. P. Agarwal // Pathol. Biol. – 2001. – 49(9):703-709.
8. Arthur M. J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C / M. J. Arthur // Gastroenterology. – 2002. – 122(5):1525-1528.
9. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // Journal of Clinical Investigation Volume. – 2005. – №2. – P.209 – 218.
10. Bataller R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal / R. Bataller, K. E. North, D. A. Brenner // Hepatology. – 2003. – 37(3):493-503.
11. Bataller R. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells / R. Bataller, Y.H. Paik, J. N. Lindquist // Gastroenterology. – 2004. – 126(2):529-540.
12. Bataller R. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II / R. Bataller, P. Sancho-Bru, P. Ginis // Gastroenterology. – 2003. – 125(1):117-125.
13. Berenguer M. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis / M. Berenguer, M. Prieto, A. Palau // Liver Transpl. – 2003. – 9(3):228-235.
14. Boya P. Nuclear factor-kappa B in the liver of patients with chronic hepatitis C: decreased RelA expression is associated with enhanced fibrosis progression / P. Boya, E. Larrea, I. Sola // Hepatology. – 2001. – 34(5):1041-1048.
15. Canbay A. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis / A. Canbay, H. Higuchi, S. F. Bronk // Gastroenterology. – 2002. – 123(4):1323-1330.
16. Cho J. J. An oral endothelin-A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis / J. J. Cho, B. Hocher, H. Herbst // Gastroenterology. – 2000. – 118(6):1169-1178.
17. Corpechot C. Apolipoprotein E polymorphism, a marker of disease severity in primary biliary cirrhosis? / C. Corpechot, P. Benlian, V. Barbu // J. Hepatol. – 2001. – 35(3):324-328.
18. Degoul F. Homozygosity for alanine in the mitochondrial targeting sequence of superoxide dismutase and risk for severe alcoholic liver disease / F. Degoul, A. Sutton, A. Mansouri // Gastroenterology. – 2001. – 120(6):1468-1474.
19. Dixon J. B. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss / J. B. Dixon, P. S. Bhathal, N. R. Hughes // Hepatology. – 2004. – 39(6):1647-1654.
20. Donaldson P. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility / P. Donaldson, K. Agarwal, A. Craggs // Gut. – 2001. – 48(3):397-402.
21. Jdrvelndinen H. A. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease / H. A. Jdrvelndinen, A. Orpana, M. Perola // Hepatology. – 2001. – 33(5):1148-1153.
22. Hammel P. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct / P. Hammel, A. Couvelard, D. O'Toole // N. Engl. J. Med. – 2001. – 344(6):418-423.
23. Ikejima K. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat / K. Ikejima, Y. Takei, H. Honda // Gastroenterology. – 2002. – 122(5):1399-1410.
24. Issa R. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking / R. Issa, X. Zhou, C. M. Constantinou // Gastroenterology. – 2004. – 126(7):1795-1808.
25. Galli A. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro / A. Galli, D. W. Crabb, E. Ceni // Gastroenterology. – 2002. – 122(7):1924-1940.
26. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells / A. Geerts // Semin. Liver Dis. – 2001. – 21(3). – P. 311-335.

27. Gressner A.M. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis / A. M. Gressner, R. Weiskirchen, K. Breitkopf // *Front Biosci.* – 2002. – 1(7): d793-807.
28. Kamada Y. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin / Y. Kamada, S. Tamura, S. Kiso // *Gastroenterology.* – 2003. – 125(6):1796–1807.
29. Kinnman N. Peribiliary myofibroblasts in biliary type liver fibrosis / N. Kinnman, C. Housset // *Front. Biosci.* – 2002. – 7:496–503.
30. Lindquist J. N. Fibrogenesis. III. Posttranscriptional regulation of type I collagen / J. N. Lindquist, W. F. Marzluft, C. J. Parsons // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2000. – 279(3): 471–476.
31. Magness S. T. A dual reporter gene transgenic mouse demonstrates heterogeneity in hepatic fibrogenic cell populations / S. T. Magness, R. Bataller, L. Yang // *Hepatology.* – 2004. – 40:1151–1159.
32. Maher J. J. Acetaldehyde-induced stimulation of collagen synthesis and gene expression is dependent on conditions of cell culture: studies with rat lipocytes and fibroblasts / J. J. Maher, S. Zia, C. Tzagarakis // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1994. – 18(2):403–409
33. Mann D. A. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation / D. A. Mann, D. E. Smart // *Gut.* – 2002. – 50(6):891-6.
34. Marra F. Extracellular signal-regulated kinase activation differentially regulates platelet-derived growth factor's actions in hepatic stellate cells, and is induced by in vivo liver injury in the rat / F. Marra, M. C., Arrighi, M. Fazi // *Hepatology.* – 1999. – 30(4):951-958.
35. Marra F. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells / F. Marra, E. Efsen, R. G. Romanelli // *Gastroenterology.* – 2000. – 119(2):466-78.
36. Naito M. Differentiation and function of Kupffer cells / M. Naito, G. Hasegawa, Y. Ebe // *Med. Electron Microsc.* – 2004. – 37(1):16–28.
37. Oben J. A. Norepinephrine and neuropeptide Y promote proliferation and collagen gene expression of hepatic myofibroblastic stellate cells / J. A. Oben, S. Yang, H. Lin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – 302:685–690.
38. Oben J. A. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters / J. A. Oben, T. Roskams, S. Yang // *Gut.* – 2004. – 53(3):438-45.
39. Olaso E. DDR2 receptor promotes MMP-2-mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells / E. Olaso, K. Ikeda, F. J. Eng // *J. Clin. Invest.* – 2001. – 108(9):1369–1378.
40. Ortiz V. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression / V. Ortiz, M. Berenguer, J. M. Rayon // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – 97(9):2408–2414.
41. Pares A. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage / A. Pares, J. Caballeria, M. Bruguera // *J. Hepatol.* 1986. – 2(1). – P. 33–42.
42. Powell E. E. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C / E. E. Powell, C. J. Edwards-Smith, J. L. Hay // *Hepatology.* – 2000. – 31(4):828–833.
43. Ramadori G. Portal tract fibrogenesis in the liver / G. Ramadori, B. Saile // *Lab. Invest.* – 2004. – 84(2):153–159.
44. Safadi R. Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. *Gastroenterology* / R. Safadi, M. Ohta, C. E. Alvarez // 2004. – 127(3):870–882.
45. Sahai A. Upregulation of osteopontin expression is involved in the development of nonalcoholic steatohepatitis in a dietary murine model. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* / A. Sahai, P. Malladi, H. Melin-Aldana // 2004. – 287(1):G264–G273.
46. Sasaki K. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection / K. Sasaki, A. Tsutsumi, N. Wakamiya // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – 35(9):960–965.
47. Schuppan D. Hepatitis C and liver fibrosis / D. Schuppan, A. Krebs, M. Bauer // *Cell Death Differ.* – 2003. – 10(1):S59–S67.
48. Schwabe R. F. Human hepatic stellate cells express CCR5 and RANTES to induce proliferation and migration / R. F. Schwabe, R. Bataller, D. A. Brenner // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – 285(5): G949-58.
49. Shek F. W. How can transforming growth factor beta be targeted usefully to combat liver fibrosis? / F. W. Shek, R. C. Benyon // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – 16(2):127-33.
50. Streetz K. L. Interleukin 6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases / K. L. Streetz, F. Tacke, L. Leifeld // *Hepatology.* – 2003. – 38(1):218–229.
51. Takehara T. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses / T. Takehara // *Gastroenterology.* – 2004. – 127:1189–1197.
52. Ueberham E. Conditional tetracycline-regulated expression of TGF-beta1 in liver of transgenic mice leads to reversible intermediary fibrosis / E. Ueberham, R. Lutz, U. Ueberham // *Hepatology.* – 2003. – 37(5):1067–1078.
53. Wanless I. R. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis / I. R. Wanless, K. Shiota // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – 24(1):99–106.
54. Wheeler M. D. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease / M. D. Wheeler, H. Kono, M. Yin // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – 31(12):1544–1549.
55. Williams E. J. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo / E. J. Williams, R. C. Benyon, N. Trim // *Gut.* – 2001. – 49(4):577-83.
56. Yu C. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis / C. Yu, F. Wang, C. Jin // *Am. J. Pathol.* – 2003. – 163(4):1653–1662.
57. Yoshida T. SOCS1 is a suppressor of liver fibrosis and hepatitis-induced carcinogenesis / T. Yoshida, H. Ogata, M. Kamio // *J. Exp. Med.* – 2004. – 199(12):1701–1707.

Поступила 04.11.08