

УДК 616-008.9-021.6-02:616.12/.13]-092.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-154-165>

## Современные стратегии таргетной терапии фиброза печени

Гарбузенко Д.В.

Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)  
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

### РЕЗЮМЕ

Учитывая, что фиброз печени (ФП) является неблагоприятным событием естественного течения хронических заболеваний печени (ХЗП), скорейшее внедрение и широкое применение методов антифибротической терапии являются актуальной проблемой гепатологии. Цель обзора – описать современные подходы к таргетной терапии ФП.

Для поиска научных статей применялись база данных PubMed, поисковая система Google Scholar, Кокрановские систематические обзоры, научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, а также пристатейные списки литературы. Соответствующие цели обзора публикации отбирались за период с 1998 по 2021 г. по терминам «фиброз печени», «патогенез», «лечение». Критерии включения ограничивались таргетной терапией ФП.

Несмотря на растущее число доказательств обратимости ФП, в настоящее время пока не существует каких-либо эффективных или одобренных для клинического применения схем его специфической терапии. Однако, принимая во внимание актуальность вопроса, научные поиски в этом направлении необходимы. Были изучены многочисленные лекарственные средства с хорошим профилем безопасности, которые хотя и предлагались для других целей, способны оказывать позитивное влияние на ФП. Кроме того, ряд отличных от фармакотерапии новаторских подходов вселяют оптимизм относительно успешности решения данной проблемы. Очевидно, что необходимы исследования, сосредоточенные на хорошо охарактеризованных группах пациентов с подтвержденными гистологическими, эластографическими, клиническими и радиологическими показателями. Это достаточно сложная задача, поскольку ключевым моментом будет стратификация риска на основе этнической принадлежности, этиологии и клинического статуса и для достоверной оценки потребуются очень большие размеры выборок. Тем не менее ее решение позволит повысить эффективность лечения пациентов с ХЗП, улучшит прогноз и качество их жизни, а также существенно уменьшит необходимость в трансплантации печени, потребность в которой во всем мире остается чрезвычайно высокой.

**Ключевые слова:** обзор, фиброз печени, патогенез, лечение

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Гарбузенко Д.В. Современные стратегии таргетной терапии фиброза печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):154–165. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-154-165>.

## Current strategies for targeted therapy of liver fibrosis

Garbuzenko D.V.

South Ural State Medical University (SUSMU)  
64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

### ABSTRACT

Liver fibrosis (LF) is an unfavorable event in the natural course of chronic liver diseases (CLD), therefore, early implementation and widespread use of antifibrotic therapy methods is a pressing issue in hepatology. The aim of the review was to describe current approaches to targeted therapy of LF.

PubMed database, Google Scholar search engine, Cochrane Database of Systematic Reviews, eLIBRARY.RU scientific electronic library, as well as reference lists of articles were used to search for scientific articles. The publications that corresponded to the aim of the study were selected for the period from 1998 to 2021 by the terms “liver fibrosis”, “pathogenesis”, and “treatment”. Inclusion criteria were restricted to targeted therapy of LF.

Despite the growing evidence for reversibility of LF, there are currently no effective or clinically approved regimens for its specific therapy. However, taking into account the relevance of the issue, scientific research in this area is necessary. Multiple drugs with a good safety profile have been studied, which, though intended for other purposes, can have a positive effect on LF. In addition, a number of innovative approaches that differ from pharmacotherapy inspire optimism about finding a solution to this problem. It is obvious that studies focused on well-characterized groups of patients with confirmed histologic, elastography, clinical, and radiological parameters are required. This is a challenging task, since the key point will be stratification of risk based on ethnicity, etiology, and clinical status, and very large samples will be required for a reliable assessment. Nevertheless, the solution will increase efficiency of treatment for patients with CLD, improve their prognosis and quality of life, and significantly reduce the need for liver transplantation, a demand for which remains extremely high worldwide.

**Keywords:** overview, liver fibrosis, pathogenesis, treatment

**Conflict of interest.** The author declares the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The author states that he received no funding for the study.

**For citation:** Garbuzenko D.V. Current strategies for targeted therapy of liver fibrosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):154–165. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-154-165>.

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно хронические заболевания печени (ХЗП) являются причиной более 2 млн смертей во всем мире, что вместе с тяжелым бременем инвалидности и обращаемости за медицинской помощью делает проблему чрезвычайно актуальной. Среди наиболее частых этиологических факторов выделяют HBV и HCV инфекцию, алкоголизм, метаболические нарушения. Ключевым этапом их естественного течения служит фиброз печени (ФП), который рассматривается как патологическая восстановительная реакция на хроническое повреждение. Диффузное избыточное отложение и аномальное распределение внеклеточного матрикса (ВКМ) в дальнейшем приводят к развитию цирроза печени (ЦП), тяжесть клинических проявлений которого связана, прежде всего, с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, а также возникновением характерных для

них осложнений, сопровождающихся высокой летальностью [1].

Растущее число доказательств обратимости ФП, идентификация основных источников и медиаторов его прогрессирования, а также достижения в неинвазивной оценке этого патологического процесса способствовали энтузиазму в разработке нацеленных на него методов лечения. Пока не существует какой-либо эффективной или одобренной для клинического применения специфической терапии ФП. Тем не менее, принимая во внимание актуальность вопроса, научные поиски в этом направлении необходимы. Безусловно, они должны следовать рекомендациям, принятым в 2014 г. при поддержке Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) на конференции по разработке клинических испытаний антифибротической терапии ХЗП, суть которых сводится к идентификации связанных с ее проведением потенциальных непред-

сказуемых последствий и (или) неблагоприятных исходов [2].

С учетом этого были изучены многочисленные лекарственные средства с хорошим профилем безопасности, которые хотя и предлагались для других целей, оказывали позитивное влияние на ФП. Кроме того, ряд отличных от фармакотерапии новаторских подходов вселяют оптимизм относительно успешности решения данной проблемы.

В настоящее время установлено, что этиопатогенетическое лечение заболеваний, естественное течение которых сопровождается ФП, является действенным способом не только его профилактики, но и реверсии гистологических нарушений с восстановлением структуры и функции печени до нормального состояния [3]. Помимо этого, среди получивших развитие стратегий таргетной терапии ФП можно выделить следующие:

1) воздействие на фиброгенез печени и уменьшение синтеза ВКМ:

- редукция воспалительного и иммунного ответа;
- влияние на связывание лиганда с рецептором и внутриклеточную передачу сигналов;
- индукция апоптоза, дезактивация и иммунный клиренс активированных звездчатых клеток печени (ЗКП);

– прямое подавление синтеза коллагена;

2) стимуляция регенерации печени и иницирование регрессии ФП:

- активизация деградации ВКМ;
- трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [4].

## ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФИБРОГЕНЕЗ ПЕЧЕНИ И УМЕНЬШЕНИЕ СИНТЕЗА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

### Редукция воспалительного и иммунного ответа

Воспалительный ответ способствует переходу ЗКП из статического в активированное и пролиферативное состояние, что вызывает отложение ВКМ и в то же время нарушает иммунную функцию печени, еще больше усугубляя повреждение гепатоцитов. Следовательно, подавление воспалительного и иммунного ответа является важным подходом в лечении ФП.

Поскольку трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$  является основным профиброгенным цитокином, при участии которого неподвижные ЗКП трансдифференцируются в принимающие непосредственное участие в образовании ВКМ миофибробласты, кажется очевидным, что подавление его сверхэкспрессии и активности может быть многообещающей целью антифибротической терапии [5].

Так, J. George и соавт. [6] сообщили, что антагонист рецептора TGF- $\beta$  («растворимый рецептор»), который состоит из содержащего внеклеточную часть рецептора TGF- $\beta$  II типа (T $\beta$ RII) химерного IgG, является эффективным ингибитором экспериментального фиброгенеза печени у крыс.

Было показано, что ингибитор сериновой протеазы *камостат мезилат* подавлял продукцию TGF- $\beta$  и блокировал активацию ЗКП *in vitro*, а в эксперименте на крысах заметно ослаблял повышение уровней TGF- $\beta$  и плазмينا в печени, активацию ЗКП и уменьшал выраженность ФП без явных системных или местных побочных эффектов [7].

Химиопрофилактический препарат против рака *олтиприаз* в эксперименте на животных инактивировал ЗКП и подавлял экспрессию TGF- $\beta$ 1 [8]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 с участием 83 пациентов с ФП/ЦП у принимавших олтиприаз в дозе 60 мг 2 раза/сут к 24-й нед наблюдалась тенденция к снижению площади депонирования коллагена в печени и сывороточных уровней TGF- $\beta$ 1 [9].

Эффективность *тенофовира*, одного из основных препаратов для лечения декомпенсированного HBV-ассоциированного ЦП, связана с его способностью предотвращать прогрессирование и вызывать регрессию ФП за счет сборки TGF- $\beta$ 1/SMAD3 и NF- $\kappa$ B/NLRP3 инфламмосомных сигнальных путей в результате усиления экспрессии NS5A TP9, а также с участием в дифференцировке, активации и пролиферации ЗКП [10].

Многочисленные исследования на животных показали, что активация тромбоцитов, являющихся источником профиброгенных цитокинов и факторов роста, таких как TGF- $\beta$ 1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и эпидермальный фактор роста, способствует развитию и прогрессированию ФП [11]. В то же время *антитромбоцитарные агенты* демонстрируют противоположные эффекты, что было подтверждено в систематическом обзоре и метаанализе четырех исследований, включающем в общей сложности 3 141 пациента [12].

В-галактозидсвязывающий белок *галектин-3* обладает многочисленными аутокринными и паракринными свойствами. Он ответствен за активацию нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, регуляцию клеточной адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием, галектин-3 может как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток. Играя важную роль в защите организма от патогенов, галектин-3 усиливает провоспалительные сигналы, его хемо-

тактические свойства по отношению к макрофагам и моноцитам способствуют адгезии нейтрофилов, высвобождению провоспалительных факторов, в частности лейкоцитов и лаброцитов, кроме того, он индуцирует фагоцитоз. В доклинических исследованиях на крысах отмечалось, что ингибитор галектина-3 GR-MD-02 уменьшает отложение коллагена и приводит к регрессии ФП и реверсии ЦП [13]. Первое рандомизированное клиническое испытание фазы 1, в котором участвовали пациенты с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и распространенным ФП, продемонстрировало его безопасность и хорошую переносимость [14].

Установлено, что пероральный ингибитор панкаспазы *эмриказан* (IDN-6556) уменьшает апоптоз гепатоцитов, воспаление и ФП у животных с моделью ЦП, а также ослабляет чрезмерную активность каспазы и сывороточный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с хроническим гепатитом С и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Его влияние на функцию печени было изучено в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включающем 86 больных ЦП (Child–Turcotte–Pugh (СТР) класса А и В, средний балл 6,9; MELD – 11–18 баллов (в среднем 12,8); 38% алкогольной этиологии, 29% HCV и 23% НАСГ).

Пациенты были случайным образом разделены на группы, получавшие плацебо ( $n = 42$ ) или эмриказан (25 мг,  $n = 44$ ) 2 раза/сут в течение 3 мес. Затем субъекты получали эмриказан (25 мг) в открытом режиме 2 раза/сут в течение 3 мес. Через 3 мес приема эмрикасана наблюдалось значительное снижение среднего балла шкал MELD ( $p = 0,003$ ) и СТР ( $p = 0,003$ ) у субъектов с изначально высокими баллами шкалы MELD (15 или более), повышенным уровнем международного нормализованного отношения (МНО) (95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ): от  $-0,2882$  до  $-0,0866$ ) и общего билирубина (95%-й ДИ: от  $-1,5069$  до  $-0,0823$ ) по сравнению с плацебо. Не было существенных различий между группами, получавшими эмриказан и плацебо по среднему баллу MELD ( $p = 0,466$ ) или по шкале СТР ( $p = 0,124$ ) в целом. Сывороточные уровни полноразмерного цитокератина 18 ( $p = 0,02$ ) и каспазы ( $p < 0,001$ ), но не расщепленного цитокератина 18 ( $p = 0,092$ ), значительно снизились через 3 мес в группе получавших эмриказан по сравнению с плацебо. Препарат хорошо переносился, а побочные эффекты были сбалансированы между группами [15].

Иные результаты были получены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором прием эмрикасана (5 мг/сут в среднем 43 нед или 25 мг/сут в среднем 42 нед) не

уменьшал количество случаев декомпенсации или не улучшал функцию печени у пациентов со связанным с НАСГ декомпенсированным ЦП ( $n = 217$ ) [16].

На моделях *in vitro* и *in vivo* показано положительное влияние на функцию печени и ФП китайского лекарственного препарата на травах *Gan Shen Fu Fang* (GSFF), состоящего из сальвианоловой кислоты В и глицирризината диаммония. У крыс с частичным лигированием желчных протоков GSFF после 3 нед лечения ослаблял инфильтрацию воспалительных клеток и снижал синтез провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ ) и NF- $\kappa$ B, а также фосфорилирование ERK. *In vitro* GSFF подавлял жизнеспособность клеток ЗКП-Т6 и экспрессию  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) в них. Кроме того, он уменьшал синтез коллагена I типа [17].

За счет ослабления эффектов реактивных форм кислорода (ROS) и предотвращения повреждения гепатоцитов антиоксиданты могут являться потенциальными антифибротическими средствами при условии их непосредственной доставки в патологический очаг [18].

В частности, *S-аденозил-L-метионин* показал способность уменьшать ROS и ингибировать активацию ЗКП как у крыс с моделью ФП [19], так и в клинических испытаниях. В долгосрочном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом клиническом исследовании у пациентов с алкогольным ЦП он улучшал выживаемость и отдалял необходимость трансплантации печени [20]. Подавление индуцируемых TGF- $\beta$ 1 ROS и NADPH-оксидазы 4 является возможной терапевтической мишенью *полиен фосфатидилхолина* для ослабления активации ЗКП. Однако его эффективность у пациентов с алкогольной болезнью печени при приеме в течение двух лет была незначительной [21].

Хотя *витамин E* является прототипом антиоксиданта и способен индуцировать сильное антистеатогепатитное действие, в выполненном А. J. Sanyal и соавт. [22] большом РКИ положительного влияния на выраженность ФП он не оказывал. Флавоноид с антиоксидантными, антифиброгенными, противовоспалительными и противораковыми свойствами *нарингенин* может препятствовать вызванному различными агентами повреждению печени, что связано с подавлением окислительного стресса и сигнального пути TGF $\beta$ , а также предотвращением трансдифференцировки ЗКП и снижением синтеза коллагена. Другие эффекты, включая ингибирование сигнальных путей MAPK, TLR и неканонических путей TGF $\beta$ , дополнительно приводят к уменьшению синтеза и депонирования внеклеточного матрикса. Кроме того, *нарингенин* продемонстрировал благотворное влияние на

НАЖБП за счет регуляции липидного обмена, модуляции синтеза и окисления липидов и холестерина. Он безопасен, но обладает низкой биодоступностью и высоким кишечным метаболизмом [23].

Очевидное антифибротическое обоснование имеет применение противовоспалительных препаратов, в частности *кортикостероидов* [24]. Однако обусловленное ими подавление фиброгенеза бывает неполным, что не позволяет предотвратить развитие ФП [25]. Другой патогенетической стратегией является нейтрализация провоспалительных цитокинов, например TNF $\alpha$ , воздействием направленных против него соединений, таких как *инфликсимаб*, *этанерцепт* и *пентоксифиллин* [26].

### Влияние на связывание лиганда с рецептором и внутриклеточную передачу сигналов

Идентификация экспрессируемых ЗКП мембранных и ядерных рецепторов выявила новые мишени для антифибротической терапии, которые включают ренин-ангиотензиновую систему, нейротрансмиттеры, эндотелин-1 и их рецепторы, рецепторные тирозинкиназы и другие рецепторы, а также внутриклеточную передачу сигналов с участием ядерных рецепторов семейств PPARs, FXR, PXR, LXR и др. [27].

Известно, что важным игроком при фиброгенезе печени является ангиотензин II, синтез которого ЗКП увеличивается в результате повышенной экспрессии ангиотензин-превращающего фермента [28]. Оральный прием ингибитора ангиотензина II *лозартана* (50 мг/сут) в течение 18 мес пациентами с хроническим гепатитом С снижал экспрессию NADPH-оксидазы и фиброгенных генов коллагена I типа, матриксной металлопротеиназы (ММП)-2 и урокиназы [29]. Положительное влияние блокады ангиотензина II на фиброгенез печени у пациентов с хроническим гепатитом С была также обнаружена в ретроспективном исследовании К.Е. Corey и соавт. [30].

Было описано разрешение НАСГ в результате блокады важных триггеров воспаления и ФП хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5 их антагонистом *ценикривироком* [31].

В последние годы ряд многоцелевых ингибиторов аберрантной активности рецепторных и нерепторных тирозинкиназ, включая сорафениб, эрлотиниб, иматиниб, сунитиниб, нилотиниб, бриваниб и ваталаниб, были исследованы в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения ФП. Среди них наиболее изучен *сорафениб* – первый препарат системного действия, который продемонстрировал положительное влияние на выживаемость при запущенной гепатоцеллюлярной карциноме [32]. У животных с различными моделями ЦП он также действовал на

некоторые патогенетические звенья фиброгенеза и ангиогенеза печени, блокируя расположенные на поверхности ЗКП рецепторы с тирозинкиназной активностью, экспрессия которых, особенно VEGFR и PDGFR, повышена. Как показали исследования, его положительные эффекты обусловлены:

- подавлением пролиферации и стимуляцией апоптоза активированных ЗКП;
- ингибированием циклин D1 и CDK-4 с одновременным повышением выраженности Fas, Fas-L, каспазы 3 и уменьшением соотношения Bcl-2 к Bax;
- увеличением отношения ММП к тканевым ингибиторам матриксных металлопротеиназ (ТИМП), а также снижением синтеза коллагена ЗКП;
- торможением фосфорилирования ERK, Akt и рибосомной протеинкиназы S6 с молекулярной массой 70 кДа (p70S6K);
- нарушением молекулярной триады: Круппель-подобный фактор 6 – ангиопоэтин первого типа – фибронектин [33].

Количество расположенных в ЗКП PPAR $\gamma$  во время их активации и прогрессирования ФП уменьшается, тогда как стимуляция сверхэкспрессии PPAR $\gamma$  приводит к снижению продукции коллагена и повышению металлопротеиназной активности ЗКП. Хорошо изученные у пациентов с НАСГ синтетические лиганды PPAR $\gamma$  тиазолидиндионы, включая *тиоглитазон* и *розиглитазон*, показали позитивное влияние на стеатоз, некровоспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов и ФП, хотя в долгосрочной перспективе это может нивелироваться побочными эффектами [34].

В экспериментах на животных показано, что трансрепрессивная активность PPAR $\alpha$  в гепатоцитах при НАСГ предотвращает прогрессирование стеатоза и ФП за счет воздействия на связанные с метаболизмом липидов гены [35]. Тем не менее, хотя использование их агониста *фенофибрата* у пациентов с НАЖБП в дозе 200 мг/сут на протяжении 48 нед было безопасным, улучшало метаболический синдром, сывороточный уровень глюкозы и функциональные пробы печени, эффекта на гистологию печени практически не оказывало [36].

Предварительные данные об агонистах PPAR $\alpha/\gamma$  (*глитазарах*) выявили их положительное влияние на липидный профиль, артериальное давление, атеросклероз и воспаление. Сверхэкспрессия PPAR $\beta/\delta$  предотвращала ожирение и снижала запасы липидов в сердечных клетках, а стимуляция *элафибранором* PPAR $\alpha/\delta$  вызывала разрешение НАСГ без ухудшения ФП [37]. Пан-агонист PPAR $\alpha/\gamma/\delta$  *ланифибранор* на доклинических моделях декомпенсированного ЦП способствовал уменьшению выраженности ФП и портальной гипертензии [38].

Промежуточный анализ исследования фазы 3 (REGENERATE) показал способность агониста ядерного рецептора FXR *обетихоловой кислоты* в результате ингибирования активации ЗКП статистически значимо улучшать гистологию печени у пациентов с НАСГ [39]. Другой агонист FXR *тропифексор* в эксперименте на мышях с способствовал регрессии сформированного ФП, снижал показатели шкалы NAS (от англ. NAFLD fibrosis score), уровень триглицеридов в печени и экспрессию профиброгенных генов [40]. В настоящее время проводятся клинические испытания для оценки безопасности, переносимости и эффективности различных доз этого препарата у пациентов с НАСГ [41].

Мощный агонист FXR EDP-305 у мышей с моделями ФП значительно улучшал гистологические нарушения в печени, в частности, уменьшал отложение в ней коллагена [42]. У крыс с моделью НАСГ комбинированное применение агониста FXR INT747 и ингибитора ангиотензина II лозартана синергетически подавляло фиброгенез печени, обращая вспять дисфункцию кишечного барьера и ингибируя пролиферацию активированных ЗКП [43].

Роль ключевого регулятора липогенеза и модулятора иммунной системы ядерного рецептора LXR в фиброгенезе печени еще исследуется. S.W. Beaven и соавт. [44] в экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что лиганды LXR подавляют активацию ЗКП и экспрессию профиброгенных генов. Кроме того,  $Lxra\beta$  (-/-) мыши показали гиперсекрецию медиаторов воспаления и повышенную восприимчивость к ФП. Тем не менее на сегодняшний день целесообразность использования агонистов LXR в качестве потенциальных антифибротических агентов из-за гепатотоксичности и индукции липогенеза *de novo* остается под сомнением [45].

### Индукция апоптоза, дезактивации и иммунного клиренса активированных звездчатых клеток печени

Апоптоз активированных ЗКП, их дезактивация или прямое уменьшение количества за счет иммунного клиренса в настоящее время рассматриваются в качестве важного подхода при лечении ФП. Установлено, что медикаментозный апоптоз активированных ЗКП может быть достигнут в результате ингибирования NF- $\kappa$ B с помощью *фраксетина* (7,8-дигидрокси-6-метоксикумарина) [46] и 4-гидрокси-2(3H)-бензоксазолона [47]; модуляции альтернативного сплайсинга Vcl-x антисмысловым олигонуклеотидом [48] и селективной STAT1-зависимой индукции синтетическим противовирусным препаратом *риптивирином*, который также способен

вызвать STAT3-зависимую пролиферацию гепатоцитов и регенерацию печени [49].

На моделях *in vivo* и *in vitro* показано, что низкомолекулярный селективный ингибитор киназы ASK1 *селонсертиб* подавлял активацию ЗКП, уменьшал выработку коллагена, индукцию воспалительных цитокиновых путей и окислительный стресс [50]. Вместе с тем последующие клинические испытания фазы 2 и 3 не выявили убедительных данных относительно его положительного влияния на ФП у пациентов с НАСГ [51, 52].

Являясь важной частью врожденного иммунитета, инвариантные естественные Т-киллеры (iNKT) могут убивать активированные ЗКП. Однако попав в печень, они посредством экспрессии ИЛ-4 и ИЛ-13 также вызывают пролиферацию клеточной линии гепатоцитов МНА и активацию клеток линии LX-2 ЗКП, способствуя прогрессированию ФП [53]. Таким образом, понимание баланса iNKT в регуляции ЗКП у пациентов с ХЗП может помочь в разработке новых антифибротических методов лечения.

Содержащийся в корне растения *Curcuma longa* полифенол *куркумин* является хорошо известным гепатопротектором. В эксперименте на крысах он ослаблял CCL4-индуцированное повреждение печени, окислительный стресс и ФП; восстанавливал активность MMP-2 и MMP-9; возвращал к норме уровни белков NF- $\kappa$ B, ИЛ-1, ИЛ-10, TGF $\beta$ , фактора роста соединительной ткани (CTGF), Col-I, MMP-13 и SMAD7; снижал фосфорилирование JNK и SMAD3, а также уменьшал уровни белка и мРНК  $\alpha$ -SMA и SMAD3. Кроме того, куркумин нормализовал пути GSH и NF- $\kappa$ B, JNK-SMAD3 и TGF- $\beta$ -SMAD3, что приводило к редукции количества активированных ЗКП и способствовало антифибротическому эффекту [54].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 70 страдающих ЦП пациентов были разделены на две группы: получавших в течение 3 мес куркумин в дозе 1 000 мг/сут ( $n = 35$ ) и плацебо ( $n = 35$ ). На завершающем этапе принимающие куркумин ( $n = 29$ ) имели снижение показателей шкал MELD (i) (от  $15,55 \pm 3,78$  до  $12,41 \pm 3,07$ ;  $p < 0,001$ ), MELD (от  $15,31 \pm 3,07$  до  $12,03 \pm 2,79$ ;  $p < 0,001$ ), MELD-Na (от  $15,97 \pm 4,02$  до  $13,55 \pm 3,51$ ;  $p = 0,001$ ) и CTP (от  $7,17 \pm 1,54$  до  $6,72 \pm 1,31$ ;  $p = 0,051$ ). В то же время в группе плацебо ( $n = 31$ ) они значительно увеличились (во всех случаях  $p < 0,001$ ) [55].

### Прямое подавление синтеза коллагена

Еще одной заманчивой стратегией лечения ФП является прямое воздействие на синтез коллагена. Так, в многоцентровом открытом исследовании, включа-

ющем 281 пациента с ХЗП различной этиологии и прогрессирующим ФП, была изучена безопасность и эффективность 12-месячного применения иммуносупрессора *пирфенидона* (600 мг 2 раза/сут) в сочетании со стандартным лечением. Результаты показали, что у 35% получавших его пациентов наблюдалось значительное уменьшение выраженности ФП и у 29,7% – улучшение показателей шкалы СТР. Их сывороточные уровни АЛТ и аспаргатаминотрансферазы (АСТ) снизились на 40,6 и 43,3% соответственно. Кроме того, они имели более низкие сывороточные уровни TGF- $\beta$ 1 по сравнению с лечившимися только по стандартной схеме [56].

Растительный алкалоид *колхицин* ингибирует полимеризацию микротрубочек и, тем самым, препятствует секреции коллагена. В РКИ с участием 38 больных было изучено влияние колхицина на ФП различной этиологии. Пациентам, включенным в группу А ( $n = 21$ ), препарат назначался в дозе 1 мг/сут. Не получавшие его составили группу Б ( $n = 17$ ). Спустя 12 мес средние сывороточные уровни альбумина увеличились только в группе А ( $p < 0,05$ ). После 12 мес лечения в группе А средние показатели сывороточного биомаркера ФП PIIINP существенно не изменились, а спустя 24 мес снизились у семи пациентов ( $p < 0,05$ ). Значимых гистологических изменений по шкале Knodell в обеих группах через 12 мес наблюдения обнаружено не было [57].

Эффективность и безопасность колхицина были оценены в Кокрановском метаанализе, объединяющем результаты 14 РКИ и включающем в общей сложности 1 150 пациентов с ФП алкогольной, вирусной, а также неустановленной этиологии. Не было выявлено существенного влияния колхицина на общую летальность (отношение шансов (OR) 0,90; 95%-й ДИ 0,63–1,29), связанную с печенью смертность (OR 1,05; 95%-й ДИ 0,61–1,80), осложнения (OR 1,01; 95%-й ДИ 0,63–1,62), печеночные биохимические и гистологические показатели (OR 1,02; 95%-й ДИ 0,58–1,79). Кроме того, его назначение сопровождалось повышенным риском нежелательных явлений (OR 4,92; 95%-й ДИ 2,66–9,10;  $p < 0,001$ ) [58].

## СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ И ИНИЦИИРОВАНИЕ РЕГРЕССИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

### Активизация деградации внеклеточного матрикса

Учитывая, что ММП и ТИМП играют центральную роль в развитии ФП, а баланс между ними важен для гомеостаза компонентов ВКМ, ожидается, что они станут новыми терапевтическими мише-

нями при лечении ХЗП [59]. Усилить деградацию ВКМ может повышение активности разрушающих его ферментов, а также введение их с помощью генной терапии. Например, в экспериментах на крысах с различными моделями ЦП ослабление ФП было связано с повышенной регуляцией ММП-1, ММП-8, вызванной трансфекцией их генов [60].

В экспериментальном исследовании О. Ohayon и соавт. [61] обработка цирротически измененной печени крыс мультипотентным антифиброгенным препаратом *галофугином* и последующая гидродинамическая трансфекция человеческого VEGF-165 приводили к повышенной экспрессии мРНК разлагающего гепарансульфат фермента гепараназы. Печень этих крыс обладала улучшенной способностью к регенерации после 70%-й частичной гепатэктомии. Кроме того, *in vitro* галофугинон стимулировал экспрессию мРНК гепараназы и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в ЗКП.

В эксперименте на мышах была показана способность *полапрецинка* за счет ингибирования экспрессии ТИМП ослаблять ФП на поздних стадиях НАСГ [62]. Во время фиброгенеза печени лизилоксидазоподобный белок 2 (LOXL2) опосредует сшивание коллагена I типа и стабилизацию ВКМ, а также независимо способствует дифференцировке печеночных фиброгенных клеток-предшественников. На моделях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что блокада этих двух конвергентных профиброзных путей посредством терапевтического ингибирования LOXL2 моноклональным антителом АВ0023 ослабляет ФП и приводит к его регрессии [63].

В открытом пилотном клиническом исследовании фазы 2а была изучена безопасность и эффективность моноклонального антитела против LOXL2 *симтузумаба* у пациентов с прогрессирующими ХЗП, вызванными HCV, HIV инфекциями и HCV/HIV коинфекцией. Препарат назначался в дозе 700 мг внутривенно каждые 2 нед в течение 22 нед. Лечение переносилось хорошо, но существенных изменений в выраженности морфологических признаков ФП, а также значений градиента печеночного венозного давления выявлено не было [64].

Установлено, что иммуносупрессор *пирфенидон* может достаточно хорошо снижать экспрессию белка HSP47 и посредством регуляции активности сигнального пути TGF $\beta$ , ингибировать пролиферацию ЗКП, уменьшать аномальное накопление коллагена I и III типов, а также подавлять экспрессию коллагена II типа, ТИМП-1 и ММП-2. Его эффективность была изучена у 28 пациентов с хронической HCV-инфекцией, которые получали препарат в дозе 1 200 мг/сут в течение 24 мес. Шестеро больных выбыли после

12 мес терапии. В конце лечения степень некровоспаления снизилась в среднем на 3,2 балла у 82% пациентов ( $p < 0,05$ ), а стадия ФП по шкале Ishak – в среднем на 2 балла у 67% пациентов ( $p < 0,05$ ). Стеатоз печени уменьшился у 61% пациентов. Редукция сывороточных уровней ИЛ-6 и TGF- $\beta$ 1 наблюдалась у 93 и 67% пациентов соответственно ( $p < 0,05$ ), в то время как TNF $\alpha$  – у 47% пациентов. Сывороточные уровни АЛТ и АСТ имели тенденцию к нормализации у 81% пациентов. Уровни мРНК антифиброгенных каннабиноидных рецепторов 2-го типа в печени увеличились у 86%, а экспрессия каннабиноидных рецепторов 1-го типа снизилась у 29% пациентов. У всех больных отмечалось как повышение качества жизни, так и улучшение показателей функции печени по шкале СТР [65]. Несмотря на обнадеживающие результаты, все еще существуют опасения по поводу связанных с пирфенидоном потенциальных побочных эффектов и нежелательных последствий [66].

### Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток

Важным и многообещающим подходом в лечении ФП является трансплантация МСК. Эти мультипотентные фибробластоподобные клетки характеризуются экспрессией поверхностных антигенов CD73, CD90 и CD105, отсутствием экспрессии CD45, CD34, CD14, Cd11b, CD19, CD79a и HLA-DR, адгезией к пластику и способностью дифференцироваться в остеокласты, хондроциты, адипоциты, а также гепатоциты. Крупнейшим источником МСК служит костный мозг. Кроме того, они могут быть получены из жировой ткани, ткани пуповины, амниотической жидкости, грудного молока, синовиальной оболочки, плацентарных клеток, пульпы зуба, легких и печени (как у взрослых, так и у плода).

Помимо иммуномодулирующего действия на Т-клетки, В-клетки и макрофаги, МСК оказывают антифибротические эффекты как посредством иммуномодуляции, так и путем прямого ингибирования пролиферации активированных ЗКП, повышения активности ММП и подавления синтеза ВКМ [67]. Они также способствуют увеличению пролиферации и редукции апоптоза гепатоцитов, росту экспрессии некоторых противовоспалительных и антифиброзных цитокинов с потенциальными гепатотропными свойствами, включая гепатоцитарный фактор роста (HGF), VEGF, основной фактор роста фибробластов (bFGF), плацентарный фактор роста (PIGF), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, фактор стволовых клеток (SCF)-1, хемокин SDF-1, CD135 или fms-подобную тирозинкиназу 3 (Flt-3), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий

фактор (GM-CSF) и многочисленные ИЛ [68]. В добавок стимулированная МСК экспансия гепатоцитов из увеличенной популяции печеночных клеток-предшественников приводит не только к уменьшению выраженности ФП, но и регенерации печени [69].

Выбор для трансплантации МСК объясняется их доступностью и низкой иммуногенностью. Кроме того, из-за несоматического происхождения с ними меньше этических проблем, а сама процедура считается безопасной и широко оценена в клинических условиях при различных заболеваниях, показав многообещающие результаты [70]. На терапевтическую эффективность МСК влияют многие факторы, в частности метод культивирования, стратегия и пути доставки. 3D-культура считается наиболее подходящим и близким физиологическим микроокружением для роста клеток. Существует множество способов трехмерного культивирования для формирования сфероидов МСК, такие как висячая капля, магнитная левитация, культура хитозановых мембран, микрогравитационный биореактор и вращающаяся культура [71].

При ХЗП можно использовать как прямые (воротная вена, печеночная артерия), так и опосредованные пути доставки МСК, например внутриселезеночный, внутрибрюшинный, через периферические вены, а также посредством экстракорпоральной системы поддержки печени. Очевидно, что прямая доставка обеспечивает более высокое их удержание [72]. Однако у больных с декомпенсированным ЦП она может быть связана с повышенным риском ассоциированных с портальной гипертензией кровотечений [73].

Предварительные экспериментальные данные вселяют оптимизм относительно перспектив этого метода при лечении ФП, тогда как результаты клинических испытаний пока еще неоднозначны и требуют дальнейшей оценки [67]. Например, в проспективном исследовании, включающем 90 пациентов с декомпенсированным ЦП, трансплантация МСК костного мозга одновременно в воротную и периферическую вену (соотношение 1 : 1) спустя 2 нед приводила к статистически значимому улучшению сывороточных уровней альбумина, билирубина и МНО. Этот эффект продолжался у перенесших одну процедуру в течение 6 мес, а при повторном сеансе через 4 мес после первого – на протяжении 12 мес. К концу исследования 36,7 и 66,7% пациентов соответственно имели уменьшение асцита, кроме того, отмечалось улучшение функционального резерва печени по шкалам СТР и MELD. О безопасности процедуры свидетельствовала низкая частота осложнений [74].

В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании фазы 2, включающем 72 пациен-



та с подтвержденным биопсией алкогольным ЦП, одноразовые или двукратные инъекции в печеночную артерию  $5 \times 10^7$  МСК костного мозга через 6 мес приводили, соответственно, к 25%-му и 37%-му уменьшению доли коллагена ( $p < 0,001$ ) и улучшению показателей функции печени по шкале СТР ( $p < 0,05$ ) [75].

В РКИ, включающем 40 пациентов с HCV-индуцированным декомпенсированным ЦП, после инфузии МСК костного мозга через периферические вены в 54% случаев наблюдалась нормализация сывороточных ферментов и улучшение белково-синтетической функции печени. Спустя 3 мес после трансплантации значения сывороточных биомаркеров ФП РПСПР и РПНПР снизились с  $9,4 \pm 4,2$  до  $8,1 \pm 2,6$  и с  $440 \pm 189$  до  $388 \pm 102$  соответственно ( $p = 0,7$ ) [76].

Напротив, в РКИ с участием 27 пациентов с декомпенсированным ЦП, абсолютные изменения показателей шкал СТР и MELD, сывороточных уровней альбумина, аминотрансфераз и МНО у перенесших инфузию МСК костного мозга через периферические вены и получавших плацебо через 12 мес наблюдения существенно не различались [77].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на актуальность проблемы, следует отметить, что прежде чем антифибротическая терапия будет являться стандартом лечения заболеваний, естественное течение которых сопровождается ФП, необходимы исследования, сосредоточенные на хорошо охарактеризованных группах пациентов с подтвержденными гистологическими, эластографическими, клиническими и радиологическими данными. Это достаточно сложная задача, поскольку ключевым моментом будет стратификация риска на основе этнической принадлежности, этиологии и клинического статуса и для достоверной оценки потребуются очень большие размеры выборок. Тем не менее ее решение позволит повысить эффективность лечения пациентов с ХЗП, улучшит прогноз и качество их жизни, а также существенно уменьшит необходимость в трансплантации печени, потребность в которой во всем мире остается чрезвычайно высокой.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(12):2650–2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
- Torok N.J., Dranoff J.A., Schuppan D., Friedman S.L. Strategies and endpoints of antifibrotic drug trials: Summary and recommendations from the AASLD Emerging Trends Conference, Chicago, June 2014. *Hepatology.* 2015;62(2):627–634. DOI: 10.1002/hep.27720.
- Jung Y.K., Yim H.J. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J. Intern. Med.* 2017;32(2):213–218. DOI: 10.3904/kjim.2016.268.
- Chang Y., Li H. Hepatic antifibrotic pharmacotherapy: Are we approaching success? *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020;8(2):222–229. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00026.
- Dewidar B., Meyer C., Dooley S., Meindl-Beinker A.N. TGF- $\beta$  in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis—updated 2019. *Cells.* 2019;8(11):1419. DOI: 10.3390/cells8111419.
- George J., Roulot D., Koteliansky V.E., Bissell D.M. In vivo inhibition of rat stellate cell activation by soluble transforming growth factor beta type II receptor: a potential new therapy for hepatic fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96(22):12719–12724. DOI: 10.1073/pnas.96.22.12719.
- Okuno M., Akita K., Moriwaki H., Kawada N., Ikeda K., Kaneda K. et al. Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF-beta. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1784–1800. DOI: 10.1053/gast.2001.24832.
- Kang K.W., Kim Y.G., Cho M.K., Bae S.K., Kim C.W., Lee M.G. et al. Oltipraz regenerates cirrhotic liver through CCAAT/enhancer binding protein-mediated stellate cell inactivation. *FASEB J.* 2002;16(14):1988–1990. DOI: 10.1096/fj.02-0406fje.
- Kim S.G., Kim Y.M., Choi J.Y., Han J.Y., Jang J.W. et al. Oltipraz therapy in patients with liver fibrosis or cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011;63(5):627–635. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01259.x.
- Zhao J., Han M., Zhou L., Liang P., Wang Y., Feng S. et al. TAF and TDF attenuate liver fibrosis through NS5A/P9, TGF $\beta$ 1/Smad3, and NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome signaling pathways. *Hepatol. Int.* 2020;14(1):145–160. DOI: 10.1007/s12072-019-09997-6.
- Friedman S.L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol. Rev.* 2008;88(1):125–172. DOI: 10.1152/physrev.00013.2007.
- Iqbal U., Dennis B.B., Li A.A., Cholankeril G., Kim D., Khan M.A. et al. Use of anti-platelet agents in the prevention of hepatic fibrosis in patients at risk for chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol. Int.* 2019;13(1):84–90. DOI: 10.1007/s12072-018-9918-2.
- Traber P.G., Chou H., Zomer E., Hong F., Klyosov A., Fiel M.I. et al. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One.* 2013;8(10):e75361. DOI: 10.1371/journal.pone.0075361.
- Harrison S.A., Marri S.R., Chalasani N., Kohli R., Aronstein W., Thompson G.A. et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;44(11-12):1183–1198. DOI: 10.1111/apt.13816.
- Frenette C.T., Morelli G., Shiffman M.L., Frederick R.T., Rubin R.A., Fallon M.B. et al. Emricasan improves liver function in patients with cirrhosis and high model for end-stage liver disease scores compared with placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;17(4):774–783. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.012.

16. Frenette C., Kayali Z., Mena E., Mantry P.S., Lucas K.J., Neff G. et al. IDN-6556-17 Study Investigators. Emericasan to prevent new decompensation in patients with NASH-related decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2021;74(2):274–282. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.029.
17. Du Q.H., Zhang C.J., Li W.H., Mu Y., Xu Y., Lowe S. et al. Gan Shen Fu Fang ameliorates liver fibrosis *in vitro* and *in vivo* by inhibiting the inflammatory response and extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(21):2810–2820. DOI: 10.3748/wjg.v26.i21.2810.
18. Kawada N., Seki S., Inoue M., Kuroki T. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine, on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatology.* 1998;27(5):1265–1274. DOI: 10.1002/hep.510270512.
19. Karaa A., Thompson K.J., McKillop I.H., Clemens M.G., Schrum L.W. S-adenosyl-L-methionine attenuates oxidative stress and hepatic stellate cell activation in an ethanol-LPS-induced fibrotic rat model. *Shock.* 2008;30(2):197–205. DOI: 10.1097/shk.0b013e318160f417.
20. Martínez-Chantar M.L., García-Trevijano E.R., Latasa M.U., Pérez-Mato I., Sánchez del Pino M.M., Corrales F.J. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76(5):1177S–1182S. DOI: 10.1093/ajcn/76/5.1177S.
21. Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F., Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003;27(11):1765–1772. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80.
22. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(18):1675–1685. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
23. Hernández-Aquino E., Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(16):1679–1707. DOI: 10.3748/wjg.v24.i16.1679.
24. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065.
25. Albanis E., Friedman S.L. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin. Liver Dis.* 2001;5(2):315–334. DOI: 10.1016/s1089-3261(05)70168-9.
26. Lebec D., Thabut D., Oberti F., Perarnau J.M., Condat B., Barraud H. et al. Pentocir Group. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1755–1762. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.040.
27. Cohen-Naftaly M., Friedman S.L. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011;4(6):391–417. DOI: 10.1177/1756283X11413002.
28. Lugo-Baruqui A., Muñoz-Valle J.F., Arévalo-Gallegos S., Armendáriz-Borunda J. Role of angiotensin II in liver fibrosis-induced portal hypertension and therapeutic implications. *Hepatol Res.* 2010;40(1):95–104. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00581.x.
29. Colmenero J., Bataller R., Sancho-Bru P., Domínguez M., Moreno M., Forns X. et al. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;297(4):G726–734. DOI: 10.1152/ajpgi.00162.2009.
30. Corey K.E., Shah N., Misraji J., Abu Dayyeh B.K., Zheng H., Bhan A.K. et al. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(5):748–753. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01973.x.
31. Krenkel O., Puengel T., Govaere O., Abdallah A.T., Mossanen J.C., Kohlhepp M., Liepelt A. et al. Therapeutic inhibition of inflammatory monocyte recruitment reduces steatohepatitis and liver fibrosis. *Hepatology.* 2018;67(4):1270–1283. DOI: 10.1002/hep.29544.
32. Raoul J.L., Kudo M., Finn R.S., Edeline J., Reig M., Galle P.R. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treat. Rev.* 2018;68:16–24. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.006.
33. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O., Kazachkov E.L. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(33):3738–3748. DOI: 10.3748/wjg.v24.i33.3738.
34. Santoro R., Mangia A. Progress in promising anti-fibrotic therapies. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;13(12):1145–1152. DOI: 10.1080/17474124.2019.1688659.
35. Pawlak M., Baugé E., Bourguet W., De Bosscher K., Lalloyer F., Tailleux A. et al. The transrepressive activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is necessary and sufficient to prevent liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2014;60(5):1593–1606. DOI: 10.1002/hep.27297.
36. Fernández-Miranda C., Pérez-Carreras M., Colina F., López-Alonso G., Vargas C., Solís-Herruzo J.A. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2008;40(3):200–205. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.002.
37. Derosa G., Sahebkar A., Maffioli P. The role of various peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in clinical practice. *J. Cell Physiol.* 2018;233(1):153–161. DOI: 10.1002/jcp.25804.
38. Boyer-Diaz Z., Aristu-Zabalza P., Andrés-Rozas M., Robert C., Ortega-Ribera M., Fernández-Iglesias A. et al. Pan-PPAR agonist lanifibranor improves portal hypertension and hepatic fibrosis in experimental advanced chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2021;74(5):1188–1199. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.045.
39. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z. et al. REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
40. Hernandez E.D., Zheng L., Kim Y., Fang B., Liu B., Valdez R.A. et al. Tropifexor-mediated abrogation of steatohepatitis and

- fibrosis is associated with the antioxidative gene expression profile in rodents. *Hepatol. Commun.* 2019;3(8):1085–1097. DOI: 10.1002/hep4.1368.
41. Pedrosa M., Seyedkazemi S., Francque S., Sanyal A., Rinella M., Charlton M. et al. A randomized, double blind, multicenter, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of a combination of tropifexor and cenicriviroc in patients with nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: Study design of the TANDEM trial. *Contemp. Clin. Trials.* 2020;88:105889. DOI: 10.1016/j.cct.2019.105889.
  42. An P., Wei G., Huang P., Li W., Qi X., Lin Y. et al. A novel non-bile acid FXR agonist EDP-305 potently suppresses liver injury and fibrosis without worsening of ductular reaction. *Liver Int.* 2020;40(7):1655–1669. DOI: 10.1111/liv.14490.
  43. Namisaki T., Moriya K., Kitade M., Takeda K., Kaji K., Okura Y. et al. Effect of combined farnesoid X receptor agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis. *Hepatol. Commun.* 2017;1(9):928–945. DOI: 10.1002/hep4.1104.
  44. Beaven S.W., Wroblewski K., Wang J., Hong C., Bensinger S., Tsukamoto H. et al. Liver X receptor signaling is a determinant of stellate cell activation and susceptibility to fibrotic liver disease. *Gastroenterology.* 2011;140(3):1052–1062. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.053.
  45. Schultz J.R., Tu H., Luk A., Repa J.J., Medina J.C., Li L. et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes. Dev.* 2000;14(22):2831–2838. DOI: 10.1101/gad.850400.
  46. Wu B., Wang R., Li S., Wang Y., Song F., Gu Y. et al. Antifibrotic effects of Fraxetin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by targeting NF- $\kappa$ B/ $\kappa$ B $\alpha$ , MAPKs and Bcl-2/Bax pathways. *Pharmacol. Rep.* 2019;71(3):409–416. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.01.008.
  47. Sun X., Huang X., Zhu X., Liu L., Mo S., Wang H. et al. HBOA ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis through inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smads, NF- $\kappa$ B and ERK signaling pathways. *Biomed. Pharmacother.* 2019;115:108901. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108901.
  48. Wu L., Mao C., Ming X. Modulation of Bcl-x alternative splicing induces apoptosis of human hepatic stellate cells. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:7478650. DOI: 10.1155/2016/7478650.
  49. Martí-Rodrigo A., Alegre F., Moragrega Á.B., García-García F., Martí-Rodrigo P., Fernández-Iglesias A. et al. Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective STAT1-mediated apoptosis in hepatic stellate cells. *Gut.* 2020;69(5):920–932. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318372.
  50. Xiang M., Wang P.X., Wang A.B., Zhang X.J., Zhang Y., Zhang P. et al. Targeting hepatic TRAF1-ASK1 signaling to improve inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J. Hepatol.* 2016;64(6):1365–1377. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.002.
  51. Loomba R., Lawitz E., Mantry P.S., Jayakumar S., Caldwell S.H., Arnold H. et al. GS-US-384-1497 Investigators. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. *Hepatology.* 2018;67(2):549–559. DOI: 10.1002/hep.29514.
  52. Harrison S.A., Wong V.W., Okanoue T., Bzowej N., Vuppalanchi R., Younes Z. et al. STELLAR-3 and STELLAR-4 Investigators. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J. Hepatol.* 2020;73(1):26–39. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.027.
  53. Wei X., Qian J., Yao W., Chen L., Guan H., Chen Y. et al. Hyperactivated peripheral invariant natural killer T cells correlate with the progression of HBV-related liver cirrhosis. *Scand. J. Immunol.* 2019;90(2):e12775. DOI: 10.1111/sji.12775.
  54. Hernández-Aquino E., Quezada-Ramírez M.A., Silva-Olivares A., Ramos-Tovar E., Flores-Beltrán R.E., Segovia J. et al. Curcumin downregulates Smad pathways and reduces hepatic stellate cells activation in experimental fibrosis. *Ann. Hepatol.* 2020;19(5):497–506. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.05.006.
  55. Nouri-Vaskeh M., Malek Mahdavi A., Afshan H., Alizadeh L., Zarei M. Effect of curcumin supplementation on disease severity in patients with liver cirrhosis: A randomized controlled trial. *Phytother. Res.* 2020;34(6):1446–1454. DOI: 10.1002/ptr.6620.
  56. Poo J.L., Torre A., Aguilar-Ramírez J.R., Cruz M., Mejía-Cuán L., Cerda E. et al. Benefits of prolonged-release pirfenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study. *Hepatol. Int.* 2020;14(5):817–827. DOI: 10.1007/s12072-020-10069-3.
  57. Nikolaidis N., Kountouras J., Giouleme O., Tzarou V., Chatzizisi O., Patsiaoura K. et al. Colchicine treatment of liver fibrosis. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(68):281–285.
  58. Rambaldi A., Glud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001;(3):CD002148. DOI: 10.1002/14651858.CD002148.
  59. Chang Y., Li H. Hepatic antifibrotic pharmacotherapy: Are we approaching success? *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020;8(2):222–229. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00026.
  60. Siller-López F., Sandoval A., Salgado S., Salazar A., Bueno M., Garcia J. et al. Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 2004;126(4):1122–1133. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.045.
  61. Ohayon O., Mawasi N., Pevzner A., Tryvitz A., Gildor T., Pines M. et al. Halofuginone upregulates the expression of heparanase in thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Lab. Invest.* 2008;88(6):627–633. DOI: 10.1038/labinvest.2008.30.
  62. Sugino H., Kumagai N., Watanabe S., Toda K., Takeuchi O., Tsunematsu S. et al. Polaprezinc attenuates liver fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(12):1909–1916. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05393.x.
  63. Ikenaga N., Peng Z.W., Vaid K.A., Liu S.B., Yoshida S., Sverdlov D.Y. et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal. *Gut.* 2017;66(9):1697–1708. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312473.
  64. Meissner E.G., McLaughlin M., Matthews L., Gharib A.M., Wood B.J., Levy E. et al. Simtuzumab treatment of advanced liver fibrosis in HIV and HCV-infected adults: results of a 6-month open-label safety trial. *Liver Int.* 2016;36(12):1783–1792. DOI: 10.1111/liv.13177.
  65. Flores-Contreras L., Sandoval-Rodríguez A.S., Mena-Enriquez M.G., Lucano-Landeros S., Arellano-Olivera I., Alvarez-Álvarez A. et al. Treatment with pirfenidone for two

- years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances CB2 gene expression in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:131. DOI: 10.1186/1471-230X-14-131.
66. Verma N., Kumar P., Mitra S., Taneja S., Dhooira S., Das A. et al. Drug idiosyncrasy due to pirfenidone presenting as acute liver failure: Case report and mini-review of the literature. *Hepatol. Commun.* 2017;2(2):142–147. DOI: 10.1002/hep4.1133.
67. Al-Dhamin Z., Liu L.D., Li D.D., Zhang S.Y., Dong S.M., Nan Y.M. Therapeutic efficiency of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for liver fibrosis: a systematic review of *in vivo* studies. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(47):7444–7469. DOI: 10.3748/wjg.v26.i47.7444.
68. Vainshtein J.M., Kabarriti R., Mehta K.J., Roy-Chowdhury J., Guha C. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89(4):786–803. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.017.
69. Breitkopf-Heinlein K., Syn W.K. Harnessing liver progenitors in the treatment of liver fibrosis: a step in the right direction? *Gut.* 2020;69(6):975–976. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320203.
70. Kim G., Eom Y.W., Baik S.K., Shin Y., Lim Y.L., Kim M.Y. et al. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells for Patients with Chronic Liver Diseases: Systematic Review and Meta-analysis. *J. Korean Med. Sci.* 2015;30(10):1405–1415. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1405.
71. Jiang B., Yan L., Miao Z., Li E., Wong K.H., Xu R.H. Spheroidal formation preserves human stem cells for prolonged time under ambient conditions for facile storage and transplantation. *Biomaterials.* 2017;133:275–286. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.050.
72. Ullah M., Liu D.D., Thakor A.S. Mesenchymal Stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *iScience.* 2019;15:421–438. DOI: 10.1016/j.isci.2019.05.004.
73. Salama H., Zekri A.R., Zern M., Bahnassy A., Loutfy S., Shalaby S. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases. *Cell Transplant.* 2010;19(11):1475–1486. DOI: 10.3727/096368910X514314.
74. Zekri A.R., Salama H., Medhat E., Musa S., Abdel-Haleem H., Ahmed O.S. et al. The impact of repeated autologous infusion of haematopoietic stem cells in patients with liver insufficiency. *Stem Cell Res. Ther.* 2015;6(1):118. DOI: 10.1186/s13287-015-0106-1.
75. Suk K.T., Yoon J.H., Kim M.Y., Kim C.W., Kim J.K., Park H. et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. *Hepatology.* 2016;64(6):2185–2197. DOI: 10.1002/hep.28693.
76. Salama H., Zekri A.R., Medhat E., Al Alim S.A., Ahmed O.S., Bahnassy A.A. et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease. *Stem Cell Res. Ther.* 2014;5(3):70. DOI: 10.1186/scrt459.
77. Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Bagheri M., Ashrafi M., Abdollahzadeh L., Akhlaghpour S. et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2013;33(10):1490–1496. DOI: 10.1111/liv.12228.

## Информация об авторах

**Гарбузенко Дмитрий Викторович** – д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской хирургии, ЮУГМУ, г. Челябинск, garb@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

(✉) **Гарбузенко Дмитрий Викторович**, garb@inbox.ru

Поступила в редакцию 09.06.2021;  
одобрена после рецензирования 15.09.2021;  
принята к публикации 05.10.2021