



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Н.А. Ефремова, В.А. Грешнякова, Л.Г. Горячева

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Modern concepts on pathogenetic mechanisms of liver fibrosis

N.A. Efremova, V.A. Greshnyakova, L.G. Goryacheva

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В данном обзоре представлено обобщение современных данных о патогенетических механизмах фиброза при хронических заболеваниях печени. Контролируемое воспаление и трансдифференцировка звездчатых клеток печени в миофибробласты являются ключевым элементом фиброгенеза, однако требуется дальнейшее изучение роли каждой из популяций макрофагов. Инициации и прогрессированию фиброза печени способствует сложное взаимодействие различных типов клеток печени, опосредованное цитокинами, факторами роста, микроРНК. Свой вклад в патогенез фиброза вносят повторяющиеся циклы апоптоза и регенерации гепатоцитов. Современные экспериментальные работы доказали роль мезенхимальных стволовых клеток в регенерации печени путем ингибирования экспрессии проапоптотического гена BAX. Инволюцию фиброза печени связывают с моноцитами прореставрационного фенотипа LY6C^{low}. На моделях *in vivo* доказан регресс фиброза и утилизация депо экстрацеллюлярного матрикса путем ингибирования mi-RNA-221-3p гепатоцитов.

Ключевые слова: фиброз печени, патогенез фиброза печени, звездчатые клетки, миофибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, цитокины, микро-РНК, регенерация печени, регресс фиброза печени.

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) — серьезная медико-социальная проблема. Обусловлено это грозными осложнениями, в первую очередь — формированием фиброза печени (ФП) с возможностью прогрессирования его в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Цирроз печени в настоящее время является 11-й по частоте причиной смерти в мире [3]. Среди причин, приводящих к ХЗП у детей, ведущее место занимают вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени и болезни обмена. Патогенетические аспекты фиброгенеза при различных ХЗП, в целом, имеют сходные моменты. Они включают в себя избыточное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) активированными звездчаты-

Abstract

This review summarizes current data on the pathogenetic mechanisms of fibrosis in chronic liver diseases. Controlled inflammation and transdifferentiation of hepatic stellate cells into myofibroblasts is a key element of fibrogenesis, however, further study of the role of each of the macrophage populations is required. The initiation and progression of liver fibrosis is promoted by a complex interaction of different types of liver cells, mediated by cytokines, growth factors, miRNAs. Repeated cycles of apoptosis and regeneration of hepatocytes contribute to the pathogenesis of fibrosis. Modern experimental work has proven the role of mesenchymal stem cells in liver regeneration by inhibiting the expression of the proapoptotic BAX gene. The involution of liver fibrosis is associated with monocytes of the prorestorative phenotype LY6C^{low}. On *in vivo* models, regression of fibrosis and utilization of the extracellular matrix depot by inhibition of mi-RNA-221-3p of hepatocytes have been proven.

Key words: liver fibrosis, pathogenesis of liver fibrosis, stellate cells, myofibroblasts, mesenchymal stem cells, cytokines, miRNA, regeneration of liver fibrosis, regression of liver fibrosis.

ми клетками (ЗК) с подавлением его деградации, апоптоз гепатоцитов, воспаление и ангиогенез. При кратковременном повреждении этот процесс уравнивается противодействием антифиброзных механизмов, приводящих к инактивации или апоптозу миофибробластов и лизису соединительной ткани. Напротив, при хронической патологии дисбаланс профиброгенных и антифиброгенных механизмов вызывает стойкую активацию миофибробластов, регулирующую непаренхиматозными клетками печени, в том числе клетками Купфера (КК), что приводит к избыточной продукции ЭЦМ [4].

Действие повреждающего агента приводит к гибели гепатоцитов и инфильтрации иммунных клеток, которые активируют трансдифференцировку ЗК в миофибробласты, продуцирующие

коллаген [5]. Апоптоз гепатоцитов и высвобождение молекулярных паттернов (DAMP — danger-associated molecular patterns), связанных с повреждением гепатоцитов, не только напрямую активируют ЗК, но и вызывают рекрутинг и активацию лимфоцитов и макрофагов, которые способствуют трансдифференцировке ЗК и активации миофибробластов, продуцируя провоспалительные и профиброгенные цитокины. Вместе с тем, некоторые субпопуляции макрофагов участвуют в разрешении фиброза за счет экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP) [6]. Взаимодействие клеточных популяций реализуется посредством различных сигнальных путей. В качестве ключевых сигнальных путей, связанных с активацией ЗК и прогрессированием ФП, были предложены трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и путь инфламасома (NLRP3)-caspase1 [7].

В статье приведены данные о роли различных клеточных популяций в формировании фиброза печени, механизмы регуляции межклеточных взаимоотношений посредством цитокинов, ростовых факторов и сигнальных путей. Отдельно в данной статье рассмотрены патогенетические аспекты активации и де-дифференцировки миофибробластов как потенциальной мишени для понимания клеточно-молекулярных механизмов инволюции фиброза с целью создания новых лекарственных препаратов.

Роль клеточных популяций печени в развитии фиброза

Гепатоциты. В результате гибели гепатоцитов происходит выделение молекул DAMP, сигналы от которых воспринимаются ЗК, КК и в связи с этим имеют важную роль в развитии фиброза и воспаления. Семейство DAMPs включает различные белковые структуры, наиболее изученным из которых является HMGB1 (high morbidity group box-1) [8]. Кроме того, последний может секретироваться стрессовыми клетками и способствовать иммунному ответу и воспалению, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLR) 4 и 9 [9, 10]. В последние годы доказана роль HMGB1 в непосредственной активации ЗК [11], а также в рекрутинге (миграции) нейтрофилов к очагу повреждения в печени [12].

Одним из факторов развития хронического воспаления в печени, формирования окислительного стресса и фиброза является перегрузка гепатоцитов липидами. При этом токсичность липидов реализуется посредством накопления промежуточных продуктов синтеза триглицеридов (свободных жирных кислоты и их производных), свободного холестерина и сложных липидов (лизофосфатидилхолина). Это индуцирует окислительный

стресс и апоптоз [13, 14]. Накопление FAS, одного из самых сильных индукторов апоптоза в гепатоцитах, опосредовано через рецептор TRAIL-R2, связанный с фактором некроза опухоли (TNF) [15]. Кроме того, накопление токсичных липидов влияет не только на гепатоциты, но и на клетки окружения — непаренхиматозные клетки. Накопление FAS в звездчатых клетках и клетках Купфера запускает активацию пути TLR4, что приводит к активации пути c-Jun N-терминальной киназы (JNK) и пути NF- κ B. Также отложение FAS стимулирует секрецию провоспалительных и хемоаттрактантных цитокинов [16], провоцируя прогрессирование фиброза печени.

Макрофаги печени. Макрофаги представляют самую большую популяцию непаренхиматозных клеток в печени и играют центральную роль в воспалении и фиброзе. Печеночные макрофаги представлены резидентными клетками Купфера и макрофагами, происходящими из моноцитов и костного мозга.

Клетки Купфера (КК). Важная роль в фиброгенезе принадлежит резидентным макрофагам, иначе называемым клетками Купфера. Паракринное влияние КК на гепатоциты может осуществляться не только прямым путем — через выделяемые ими медиаторы, но и опосредованно — через клетки окружения. Наиболее изученная схема такой регуляции «КК — ЗК — гепатоцит». В ответ на повреждение гепатоцитов КК синтезируют цитокины и факторы роста (IL 6, IL 13, TNF- α , PDGF, TGF- β 1), индуцирующие миофибробластную трансформацию звездчатых клеток Ито [17]. Доказана способность КК индуцировать экспрессию рецепторов PDGF на клетках Ито, тем самым увеличивая их пролиферацию. Митогенами и хемоаттрактантами для ЗК также являются TNF- α , IL-1 и MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), которые продуцируются активированными клетками Купфера.

Вместе с тем, описаны различные фенотипы макрофагов:

- классически активированные макрофаги (M1) с профиброгенной активностью;
- иммунорегуляторные макрофаги (M2), экспрессирующие противовоспалительные медиаторы (IL-4,10)
- регулирующие макрофаги, характеризующиеся продукцией MMP (например, MMP9, MMP12, MMP1), которые участвуют в деградации матрикса и разрешении фиброза [18, 19].

Кроме того, выделяют промежуточные субпопуляции, экспрессирующие оба маркера дифференцировки M1 и M2 под воздействием стимулов микроокружения, которые вносят свой вклад в различные фазы фиброза. Так, истощение макрофагов на ранней стадии повреждения ведет

к уменьшению воспаления и продукции ЭЦМ, в то время как снижение числа макрофагов во время восстановления приводит к неэффективной деградаци ЭЦМ [20].

Рекрутирование в печень макрофагов, происходящих из моноцитов, а также активация ЗК контролируется *CC motif chemokine Receptor 2 (CCR2)* и его лигандом *CCL2/MCP-1*, который, в свою очередь, секретируется КК и является весомым фактором развития фиброза [21]. Взаимная стимуляция воспалительных клеток и ЗК приводит к усилению выраженности и пролонгированию профиброгенного состояния печени, а также секреции ЭЦМ, который, в свою очередь, служит субстратом для миграции и удержания лейкоцитов [22].

Звездчатые клетки и клетки-предшественники миофибробластов

Звездчатые клетки Ито. Активация и трансдифференцировка звездчатых клеток Ито со смесной их фенотипа на миофибробласты происходит под воздействием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), воздействующих на промотор гена, кодирующего коллаген I типа. Поддерживают активность ЗК активные формы кислорода (АФК) и оксид азота, синтезируемые клетками Купфера и нейтрофилами [23]. Кроме того, паракринная регуляция на ЗК обеспечивается секрецией непаренхиматозных клеточных популяций цитокинов, хемокинов, факторов роста [24]. TGF- β и PDGF являются двумя основными цитокинами, способствующими активации и пролиферации ЗК [25].

На первой стадии активации ЗК Ито (*инициации*), фиброгенез может завершиться в результате образования противовоспалительных цитокинов и сокращения пула ЗК путем апоптоза [26]. При продолжающейся пара- и аутокринной стимуляции поддерживается активированный фенотип ЗК Ито, способных синтезировать компоненты ЭЦМ (включая коллагены типов I, III и IV, фибронектин, ламинин и протеогликаны) и провоспалительные медиаторы, что соответствует второй стадии активации ЗК, — *пролонгации* [27].

В активированном состоянии ЗК утрачивают свойственную им функцию синтеза и накопления ретинола, происходит изменение состава клеточных органелл в виде увеличения комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети, что является показателем синтеза белка. Также увеличивается уровень экспрессии альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) ICAM-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP1) [28].

Об увеличении популяции звездчатых клеток, способных к пролиферации и хемотаксису, при различного рода повреждениях печени можно судить по активности митогенных факторов и хемо-

аттрактантов (эндотелин-1, FGF — фактор роста фибробластов, IGF — инсулиноподобный фактор роста, PDGF, MCP-1, RANTES (CCL5)) [29].

Избыточное накопление белков ЭЦМ (коллагены I, III, IV типа, фибронектин, ламинин) происходит в результате снижения секреции и активности матриксных металлопротеиназ и усиления продукции их тканевых ингибиторов, а также дисбаланса между ними. ЗК Ито синтезируют 4 вида MMP, активация которых происходит под действием IL-1 ρ . Особое значение придается MMP 9 типа, обладающей активностью против коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны.

Источники миофибробластов. Происхождение миофибробластов активно изучается. Идентифицировано несколько источников миофибробластов печени: резидентные клетки печени, ЗК и порталые фибробласты, а также клетки, происходящие из костного мозга: фиброциты и мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

Ранее приводились данные о возможности трансформации гепатоцитов и холангиоцитов в миофибробласты путем эпителиально-мезенхимального перехода [24]. Публикации последних лет опровергают трансдифференцировку эпителиальных клеток в фиброгенные [30–32]. Напротив, способность ЗК к мезенхимально-эпителиальной трансформации позволяет рассматривать их как ключевое звено в развитии ФП, а также как главную мишень терапии [33].

Потенциальным источником миофибробластов могут быть порталые фибробласты. Располагаясь вдоль эпителия мелких желчных протоков, они способны активироваться, синтезировать компоненты ЭЦМ, тем самым приводя к индукции билиарного фиброза [34].

Доказанным источником миофибробластов могут служить фиброциты, происходящие из костного мозга, однако их вклад в популяцию миофибробластов невелик. Помимо коллагена I типа, фибронектина и виментина, фиброциты экспрессируют и секретируют факторы роста и хемокины (трансформирующий фактор роста TGF- β и MCP1), которые способствуют отложению ЭЦМ.

Мезенхимальные стволовые (стромальные) клетки (МСК) мигрируют в поврежденную область печени в ответ на взаимодействие CXCR-4 рецептора на их поверхности с фактором роста стромальных клеток (SDF-1). Направленной миграции также способствуют АФК в гепатоцитах через активацию сигнальных путей ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) и JNK1/2 [35, 36].

Митогенное влияние МСК на гепатоциты реализуется посредством продукции HGF (фактор роста гепатоцитов, TGF- α , TNF- α , IL 6. Также есть данные о влиянии EFG (эпидермального фактора роста) и HGF, выделяемых МСК на дифференци-

ровку родоначальных стволовых клеток печени в гепатоциты и холангиоциты, внося тем самым вклад в регенерацию печени [37, 38].

Сложная регуляторная функция МСК включает влияние на фиброгенные клетки. Так, МСК способны подавлять активацию ЗК путем ингибирования экспрессии ими рецепторов TGF- β и предотвращать пролиферацию уже активированных ЗК, блокируя их в фазе G0/G1 клеточного цикла посредством синтеза IL 10, HGF, TNF- α , TGF β 3 [39–40]. Фибролитическая активность МСК опосредована как за счет регуляции продукции MMP и TIMP, так и за счет собственного синтеза [41]. Данные исследований подтверждают участие МСК в стимуляции ангиогенеза в печени путем экспрессии ангиогенных факторов – VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и ангиотензина-1. Действие секреторных продуктов МСК – микровезикул и эндосом, содержащих белки и микро-РНК, на процесс регенерации печени в полной мере сопоставимо с таковым самих мезенхимальных клеток [42]. Исследования на модели лекарственно-индуцированного фиброза печени показали положительный противовоспалительный и антифибротический эффект от введения внеклеточных везикул МСК, заключающийся в повышении уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β 1), коллагеназ (MMP), экспрессии Bcl-2, который является регулятором апоптоза, а также снижение содержания каспаз и экспрессии BAX и генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL 2, TNF- α) и TIMP [43].

Несмотря на то, что МСК обладают фиброгенным потенциалом, в ряде клинических испытаний доказана их роль в регенерации печени. Так, в экспериментах *in vivo* показан протективный эффект секреторных продуктов МСК на гепатоциты, связанный со снижением уровня микро РНК (mi-RNA 143), приводящий к ингибированию экспрессии проапоптотического гена BAX [44, 45].

Регенерация печени

Уникальной особенностью печени является ее способность к практически полному восстановлению после повреждения. Классическая хирургическая модель частичной гепатэктомии (резекции ее 2/3), изученная еще в 1931 г. Higgins и Anderson на лабораторных крысах, используется в наши дни как система воспроизведения механизмов регенерации печени. Восстановление первоначальной массы печени спустя 1–2 недели происходит за счет компенсаторной гиперплазии оставшейся ткани [46]. В результате частичной резекции печени происходит гемодинамическая перегрузка, изменение клеточных популяций в виде снижения числа клеток Купфера, а также нарушения их функции [28].

При этом процесс регенерации представляет собой сложный механизм, включающий миграцию, пролиферацию, дифференцировку клеток и ангиогенез. Условно его можно подразделить на 3 этапа: инициации (прайминга), пролиферации и терминации (ингибирования). Фаза инициации в экспериментальной модели частичной резекции длится до 12 ч и запускается выработкой макрофагами TNF- α и IL-6. Данные цитокины способствуют переходу гепатоцитов из состояния покоя (G0) в клеточный цикл (G1). Образование АФК под действием TNF- α , а также активация IL-6 фактора транскрипции STAT3 стимулирует факторы транскрипции, пролиферацию гепатоцитов и ингибирование их апоптоза [47, 48]. Важная роль на этапе инициации отводится IGF, приводящему к миграции и клеточной адгезии. На этапе пролиферации, продолжающемся до 4 суток, гепатоциты синтезируют ДНК (S1), завершают клеточный цикл и повторно выступают в фазу G0. Особую роль в фазу пролиферации занимает ген ингибирования апоптоза Bcl-X1, способствующий увеличению м-РНК, а также факторы роста, потенциально стимулирующие синтез ДНК в гепатоцитах: HGF, TGF- α , IGF, VEGF [49]. Уменьшение про-ростовых и мито-ингибирующих сигналов характеризуют фазу терминации, которая занимает оставшуюся часть восстановительного процесса регенерации с 4-х суток и далее. Морфологически она завершается восстановлением массы и гомеостаза печени [50].

В здоровой печени человека подавляющее большинство гепатоцитов (до 80% и выше) находятся в состоянии покоя [51]. При *остром* повреждении печени, а также при частичной гепатэктомии источниками регенерационного потенциала являются паренхиматозные клетки: гепатоциты и билиарные эпителиальные клетки (холангиоциты) [52]. Согласно проведенным исследованиям по идентификации пула пролиферирующих гепатоцитов, клетки, способные к длительному самообновлению, характеризуются высоким уровнем теломеразной обратной транскриптазы (TERT) или AXIN2 (негативный регулятор сигнального пути Wnt) [53]. Самообновление холангиоцитов опосредовано TET1 (translocation methylcytosine dioxygenase 1) и активацией YAP, запускаемой желчными кислотами.

При *хроническом* повреждении печени различной этиологии большое количество гепатоцитов становится апоптотическими, утрачивая при этом свою регенераторную способность. Таким образом, механизм клеточной пролиферации не в состоянии обеспечить восстановление поврежденной ткани [54].

Перипортальные гепатоциты, экспрессирующие билиарный маркер SOX9+, способствуют регенерации печени в данных обстоятельствах.

Одним из гистопатологических признаков во время хронического повреждения печени является дуктулярная (протоковая) реакция, обусловленная YAP, Notch, FGF7 и другими факторами и заключающаяся в экспансии бипотенциальных клеток билиарного происхождения, которые могут дифференцироваться как в гепатоциты, так и в холангиоциты [55]. Опосредованная YAP активация билиарного маркера SOX9+ в перипортальных гибридных гепатоцитах может способствовать дифференцировке гепатоцитов в холангиоциты. Дифференцировка билиарных клеток в гепатоциты обеспечивается через путь Wnt.

В отличие от острого повреждения, когда макрофаги преимущественно прореставрационно-го фенотипа уничтожают клеточный дебрис, при хроническом поражении происходит изменение соотношения популяций макрофагов в сторону провоспалительных, что, в свою очередь, приводит к активации звездчатых клеток и отложению ЭЦМ. Таким образом, хроническое повреждение печени характеризуется старением гепатоцитов, воспалением и фиброзом.

Регресс фиброза печени

Помимо устранения повреждающего фактора, для обратного развития фиброза печени требуется ряд условий, таких как: дезактивация миофибробластов или их элиминация, утилизация избыточного ЭЦМ и формирование благоприятного клеточного окружения.

Дезактивация миофибробластов возможна путем старения и апоптоза. Кроме того, приводятся данные о возможной де-дифференцировке активированных ЗК в покоящиеся. В апоптоз активированных ЗК вовлечены несколько механизмов: активация путей, опосредованных рецептором смерти (FAS или TRAIL), caspase 3 и 8, активация проапоптотических белков (p53 и BAX) и NK и NKT-клеток. Однако ЗК способны к экспрессии антиапоптотических генов Bcl-XL и Bfl-1 путем активации транскрипционного фактора NF-κB, что, в свою очередь, формирует резистентность миофибробластов к апоптозу [29]. NK-клетки способны к дезактивации ЗК путем RAE-1 (retinol acid early inducible 1 gene) и TNF-зависимого апоптоза [56].

Роль макрофагов в обратном развитии фиброза печени заключается в фагоцитозе активированных ЗК и синтезе ферментов MMP, разрушающих ЭЦМ. Моноциты, проникающие в поврежденную печень, реализуют свои профибротические функции и фагоцитоз, экспрессируя маркер клеточной поверхности LY6C^{hi}. Переход LY6C^{hi} в прореставрационный фенотип LY6C^{low} способствует ремоделированию фиброза за счет сниженной секреции MMP и апоптоза активированных ЗК, а также регенерации гепатоцитов и сосудов в поврежденной

печени [52]. По мере разрешения воспаления макрофаги LY6C^{low} становятся резидентными макрофагами.

Исследования последних лет в экспериментах на мышах показали возможность снижения профиброгенных маркеров фиброза в миофибробластах путем ингибирования mi-RNA-221-3p гепатоцитов, что приводило не только к снижению числа активированных ЗК, регрессу ФП, но и быстрому разрешению депонированного ЭЦМ [57].

В условиях прогрессирования фиброза гепатоцитами, ЗК и синусоидальными клетками вырабатывается VEGF, что стимулирует ангиогенез. Кроме того, имеет место VEGF-опосредованный фибролизис, обусловленный повышением уровня MMP 2,14 [58].

Заключение

Несмотря на различные механизмы первичного повреждения гепатоцитов и холангиоцитов, механизмы фиброза печени имеют общие паттерны, и прогрессирование фиброза печени поддерживается пролонгированным воспалением. Хроническое повреждение печени ассоциировано со стойкой активацией миофибробластов, вырабатывающих коллаген, а также дисрегуляцией профиброгенных и антифиброгенных механизмов, что реализуется в гиперпродукции ЭЦМ. Несмотря на множественные сложные межклеточные взаимодействия между ЗК, иммунными, эндотелиальными клетками, ЭЦМ, ключевая роль в формировании ФП отводится активации ЗК. Уточнение механизмов активации, трансдифференцировки и дезактивации миофибробластов, роли мезенхимальных стволовых клеток и mi-RNA, цитокинов, хемокинов, факторов роста и их сигнальных путей является наиболее перспективным для понимания патогенетических процессов прогрессирования и резолуции фиброза, регенерации печени и может обеспечить новые терапевтические стратегии для пациентов с фиброзом печени.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Tacke F., Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015;63 (4): 1038–1039. DOI:10.1016/j.jhep.2015.03.039
2. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020;9(4):875; doi:10.3390/cells9040875.
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.*2019;70:151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
4. Campana L.; Iredale J.P. Regression of Liver Fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 2017;37:1–10. DOI: 10.1055/s-0036-1597816

5. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:7312–7324. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
6. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60: 1090–1096. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025
7. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017;16:7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641
8. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3104. doi:10.3390/ijms19103104
9. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1135–1143. doi:10.1084/jem.20042614
10. Li J., Wang F.-P., She W.-M. et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 2014, 21, 129–140. DOI:10.1111/jvh.12152
11. Li J., Zeng C., Zheng B., Liu C. et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin. Sci.* 2018, 132, 1645–1667. DOI:10.1042/CS20180177
12. Huebener P., Pradere J.-P., Hernandez C. et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 539–550. DOI:10.1172/JCI76887
13. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018, 155, 282–302 e288. DOI:10.1053/j.gastro.2018.06.031
14. Chiappini F., Coilly A., Kadar H. et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci. Rep.* 2017, 7, 46658. DOI:10.1038/srep46658
15. Cazanave S.C., Wang X., Zhou H. et al. Degradation of Keap1 activates BH3-only proteins Bim and PUMA during hepatocyte lipopoptosis. *Cell Death Differ.* 2014, 21, 1303–1312.
16. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 3015–3025. DOI: 10.1172/JCI28898
17. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6):7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641
18. Ramachandran P., Pellicoro A., Vernon M.A. et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 3186–3195. DOI:10.1073/pnas.1119964109
19. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 958–969. DOI:10.1038/nri2448
20. Duffield J.S., Forbes S.J., Constandinou C.M. et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 56–65. DOI:10.1172/JCI22675
21. Seki E., Minicis S.d., Inokuchi S. et al. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009, 50, 185–197. DOI: 10.1002/hep.22952
22. Sahin H., Trautwein C., Wasmuth H.E. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 7, 682–690. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.168
23. Фисенко, А.П. Молекулярная диагностика фиброза при диффузных болезнях печени / А.П. Фисенко, И.Е. Смирнов // Российский педиатрический журнал. — 2019. — № 22 (2). — С. 106–115.
24. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23):7260-7276. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260.
25. Fabregat I., Moreno-Cáceres J., Sánchez A. et al. TGF- β signalling and liver disease. *FEBS J.* 2016, 283, 2219–2232. DOI: 10.1111/febs.13665
26. Цыркунов, В.М. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито / В.М. Цыркунов, В.П. Андреев, Р.И. Кравчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2016. — № 4. — С. 90–99.
27. Friedman S.L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol. Rev.* 2008, 88, 125–172. DOI: 10.1152/physrev.00013.2007
28. Налобин, Д.С. Регенеративные способности печени млекопитающих / Д.С. Налобин, С.И. Алипкина, М.С. Краснов // Успехи современной биологии. — 2016. — № 136 (1). — С. 13–24.
29. Киселева, Т. Молекулярные и клеточные механизмы фиброза печени и его регресс / Т. Киселева, Д. Бренер // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2021. — № 18. — С. 151–166.
30. Кулебина, Е.А. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления / Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков // *Педиатрия.* — 2019. — №98(6). — С. 166–170.
31. Лебедева, Е.И. Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени / Е.И. Лебедева, О.Д. Мяделец // *Гепатология и гастроэнтерология.* — 2019. — № 3 (2). — С. 119–126.
32. Chu A.S., Diaz R., Hui, J.-J. et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2011, 53, 1685–1695. DOI:10.1002/hep.24206
33. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2017;121:27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007
34. Полухина, А.В. Фиброгенез печени при HCV-инфекции: современный взгляд на проблему / А.В. Полухина, Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер // *Высокотехнологическая медицина.* — 2018. — №4. — С. — 21–29.
35. Novo E., Busletta C., Bonzo L.V. et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J. Hepatol.* 2011; 54(5):964–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.022
36. Lee S.M., Lee S.D., Wang S.Z. et al. Effect of mesenchymal stem cell in liver regeneration and clinical applications. *Hepatology Res* 2021;7:53. doi.org/10.20517/2394-5079.2021.07
37. Eom Y.W., Shim K.Y., Baik S.K. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30(5):580–589. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580
38. Wu H.H., Lee O.K. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):117.
39. Park M., Kim Y.H., Woo S.Y. et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci. Rep.* 2015;5:8616.
40. Sun X.E., Zhang X.Q., Liu M.M. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on the TGF- β 1/Smad signaling pathway of hepatic stellate. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(3):8744–8754. doi:10.12659/MSM.916428
41. Luo X.Y., Meng X.J., Cao D.C. et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):16.

42. Mardpour S., Hassani S.N., Mardpour S. et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(12):9330–9344. DOI: 10.1002/jcp.26413

43. Паюшина, О.В. Регуляторное влияние мезенхимальных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического применения / О.В. Паюшина, Д.А. Цомартова, Е.В. Черешнева // Журнал общей биологии. — 2020. — № 81 (2). — С. 83–95.

44. Xu X., Li D., Li X. et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium alleviates oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide via regulating miR143 and its target protein in hepatocytes. *BMC Immunol.* 2017;18(1): 51.

45. Hirata M., Ishigami M., Matsushita Y. et al. Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from dental pulp stem cells for mouse liver fibrosis. *Stem Cells Transl. Med.* 2016;5(10):1416–1424. doi: 10.5966/sctm.2015-0353

46. Лызиков, А.Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии. / А.Н. Лызиков // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 1 (43). — С. 4–9.

47. Mao S.A., Glorioso J.M., Nyberg S.L. Liver regeneration. *Transl Res.* 2014 Apr; 163(4):352–362. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.005>.

48. Плеханов, А.Н. Регенерация печени: решенные и проблемные вопросы (сообщение 1) / А.Н. Плеханов, А.И. Товарищнов // Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. — 2020. — № 11. — С. — 101–106.

49. Binatti E., Gerussi A., Barisani D., Invernizzi P. The Role of Macrophages in Liver Fibrosis: New Therapeutic Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022,23, 6649. <https://doi.org/10.3390/ijms23126649>.

50. Глухов, А.А. Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени / А.А. Глухов, А.Ю. Лаптиёва, А.П. Остроушко // Сибирское медицинское обозрение. — 2022. — №1. — С. 15-22.

51. Chen, F. et al. Broad distribution of hepatocyte proliferation in liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell.* 26, 27–33 (2020). DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.001

52. Campana L., Esser H., Huch M. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 22, 608–624 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373>.

53. Sun T. et al. AXIN2+ pericentral hepatocytes have limited contributions to liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell.* 26, 97–107 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.011>

54. Forbes S. J., Newsome P. N. Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13,473–485(2016). DOI: 10.1038/nrgastro.2016.97

55. Tarlow B.D., Pelz C., Naugler W.E. et al. Bipotential adult liver progenitors are derived from chronically injured mature hepatocytes. *Cell Stem Cell.* 2014 Nov 6;15(5):605-18. doi: 10.1016/j.stem.2014.09.008.

56. 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.

57. Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A. et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fibrosis. *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):722-734. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.016.

58. 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 Feb 28;8(9):15085-15100. doi: 10.18632/oncotarget.14749.

References

1. Tacke F., Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015;63 (4): 1038–1039. DOI:10.1016/j.jhep.2015.03.039

2. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020;9(4):875; doi:10.3390/cells9040875.

3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70:151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

4. Campana L.; Iredale J.P. Regression of Liver Fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 2017;37:1–10. DOI: 10.1055/s-0036-1597816

5. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:7312–7324. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312

6. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60: 1090–1096. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025

7. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017;16:7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641

8. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3104. doi:10.3390/ijms19103104

9. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1135–1143. doi:10.1084/jem.20042614

10. Li J., Wang F.-P., She W.-M. et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 2014, 21, 129–140. DOI:10.1111/jvh.12152

11. Li J., Zeng C., Zheng B., Liu C. et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin. Sci.* 2018, 132, 1645–1667. DOI:10.1042/CS20180177

12. Huebener P., Pradere J.-P., Hernandez C. et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 539–550. DOI:10.1172/JCI76887

13. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018, 155, 282–302 e288. DOI:10.1053/j.gastro.2018.06.031

14. Chiappini F., Coilly A., Kadar H. et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci. Rep.* 2017, 7, 46658. DOI:10.1038/srep46658

15. Cazanave S.C., Wang X., Zhou H. et al. Degradation of Keap1 activates BH3-only proteins Bim and PUMA during hepatocyte lipoapoptosis. *Cell Death Differ.* 2014, 21, 1303–1312.

16. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 3015–3025. DOI: 10.1172/JCI28898

17. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6):7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641

18. Ramachandran P., Pellicoro A., Vernon M.A. et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 3186–3195. DOI:10.1073/pnas.1119964109

19. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 958–969. DOI:10.1038/nri2448

20. Duffield J.S., Forbes S.J., Constandinou C.M. et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 56–65. DOI:10.1172/JCI22675
21. Seki E., Minicis S.d., Inokuchi S. et al. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009, 50, 185–197. DOI: 10.1002/hep.22952
22. Sahin H., Trautwein C., Wasmuth H.E. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 7, 682–690. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.168
23. Fisenko A.P. Molekulyarnaya diagnostika fibroza pri diffuznyx boleznyax pecheni / A.P. Fisenko, I.E. Smirnov // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. – 2019. – №22(2). – С. 106-115. (In Russ.).
24. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23):7260-7276. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260.
25. Fabregat I., Moreno-Càceres J., Sánchez A. et al. TGF- β signalling and liver disease. *FEBS J.* 2016, 283, 2219–2232. DOI: 10.1111/febs.13665
26. Cyrkunov V.M. Klinicheskaya citologiya pecheni: zvezdchaty'e kletki Ito / V.M. Cyrkunov, V.P. Andreev, R.I. Kravchuk // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvenno-go medicinskogo universiteta. – 2016. – №4. – С. 90-99. (In Russ.).
27. Friedman S.L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol. Rev.* 2008, 88, 125–172. DOI: 10.1152/physrev.00013.2007
28. Nalobin D.S. Regenerativny'e sposobnosti pecheni mlekopitayushhix / D.S.Nalobin, S.I.Alipkina, M.S.Krasnov // Uspehi sovremennoj biologii. – 2016. – № 136(1). – С. 13-24. (In Russ.).
29. Kiseleva T. Molekulyarny'e i kletochny'e mexanizmy' fibroza pecheni i ego reg-ress / T.Kiseleva, D.Brener // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2021. – №18. – С. 151–166. (In Russ.). doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7
30. Kulebina E.A. Mexanizmy' formirovaniya fibroza pecheni: sovremenny'e pred-stavleniya / E.A.Kulebina, A.N.Surkov // Pediatriya. – 2019. – №98(6). – С. 166–170. (In Russ.).
31. Lebedeva E.I. Kletochno-molekulyarny'e mexanizmy' fibrogeneza pecheni / E.I.Lebedeva, O.D.Myadelec // Gepatologiya i gastroe'nterologiya. – 2019. – №3(2). – С. 119-126. (In Russ.). doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-119-12
32. Chu A.S., Diaz R., Hui, J.-J. et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2011, 53, 1685–1695. DOI:10.1002/hep.24206
33. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv. Rev.* 2017;121:27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007
34. Poluxina A.V. Fibrogenez pecheni pri HCV-infekcii: sovremennyj vzglyad na problemu / A.V.Poluxina, E.V.Vinniczskaya, Yu.G.Sandler // Vy'sokoteknologichnaya medicina. – 2018. – №4. – С. – 21-29. (In Russ.).
35. Novo E., Busletta C., Bonzo L.V. et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J. Hepatol.* 2011; 54(5):964–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.022
36. Lee S.M., Lee S.D., Wang S.Z. et al. Effect of mesenchymal stem cell in liver regeneration and clinical applications. *Hepatology Res* 2021;7:53.doi.org/10.20517/2394-5079.2021.07
37. Eom Y.W., Shim K.Y., Baik S.K. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30(5):580–589. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580
38. Wu H.H., Lee O.K. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):117.
39. Park M., Kim Y.H., Woo S.Y. et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci. Rep.* 2015;5:8616.
40. Sun X.E., Zhang X.Q., Liu M.M. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on the TGF- β 1/Smad signaling pathway of hepatic stellate. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(3):8744–8754. doi:10.12659/MSM.916428
41. Luo X.Y., Meng X.J., Cao D.C. et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):16.
42. Mardpour S., Hassani S.N., Mardpour S. et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(12):9330–9344. DOI: 10.1002/jcp.26413
43. Payushina O.V. Regulyatornoe vliyanie mezenximal'ny'x stromal'ny'x kletok na razvitie fibroza pecheni: kletochno-molekulyarny'e mexanizmy' i perspektivy' klinicheskogo primeneniya / O.V.Payushina, D.A.Czomartova, E.V.Chershneva // Zhurnal obshhej biologii. – 2020. – №81(2). – С. 83-95. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0044459620020062
44. Xu X., Li D., Li X. et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium alleviates oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide via regulating miR143 and its target protein in hepatocytes. *BMC Immunol.* 2017;18(1):51.
45. Hirata M., Ishigami M., Matsushita Y. et al. Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from dental pulp stem cells for mouse liver fibrosis. *Stem Cells Transl. Med.* 2016;5(10):1416–1424.doi: 10.5966/sctm.2015-0353
46. Ly'zиков A. N. Mexanizmy' regeneracii pecheni v norme i pri patologii. / A.N.Ly'zиков // Problemy' zdorov'ya i e'kologii. – 2015. – № 1(43). – С. 4-9. (In Russ.).
47. Mao S.A., Glorioso J.M., Nyberg S.L. Liver regeneration. *Transl Res.* 2014 Apr; 163(4):352–362.https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.005.
48. Plexanov A.N. Regeneraciya pecheni: reshenny'e i problemny'e voprosy' (soobshhe-nie 1) / A.N.Plexanov, A.I.Tovarishhnov // Xirurgiya. Zhurnal im.N.I.Pirogova. – 2020. – №11. – С. – 101-106. (In Russ.).
49. Binatti E., Gerussi A., Barisani D., Invernizzi P. The Role of Macrophages in Liver Fibrosis: New Therapeutic Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022,23, 6649. https://doi.org/10.3390/ijms23126649.
50. Gluxov A.A. Vliyanie e'kspressii faktorov rosta na process regeneracii pecheni / A.A.Gluxov, A.Yu.Laptiyova, A.P.Ostroushko // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2022. – №1. – С. – 15-22. (In Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2022-1-15-22
51. Chen, F. et al. Broad distribution of hepatocyte proliferation in liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell*.26, 27–33 (2020). DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.001
52. Campana L., Esser H., Huch M. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 22, 608–624 (2021). https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373.
53. Sun T. et al. AXIN2+ pericentral hepatocytes have limited contributions to liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell*.26, 97–107 (2020). https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.011
54. Forbes S. J., Newsome P. N. Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol.*13,473–485(2016). DOI: 10.1038/nrgastro.2016.97
55. Tarlow B.D., Pelz C., Naugler W.E. et al. Bipotential adult liver progenitors are derived from chronically injured mature hepatocytes. *Cell Stem Cell.* 2014 Nov 6;15(5):605-18. doi: 10.1016/j.stem.2014.09.008.

56. 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.

57. Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A. et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fi-

bro sis. *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):722-734. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.016.

58. 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 Feb 28;8(9):15085-15100. doi: 10.18632/oncotarget.14749.

Авторский коллектив:

Ефремова Наталья Александровна — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-16, + 7-921-334-50-14, e-mail: efremova_na@list.ru

Грешнякова Вера Александровна — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: veramamayeva@gmail.com

Горячева Лариса Георгиевна — руководитель отдела, ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; e-mail: goriacheva@list.ru