

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С – ИДЕАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ФИБРОЛИЗА ПОСЛЕ ЭЛИМИНАЦИИ HCV



¹В. М. Цыркунов, ¹С. А. Черняк, ²Н. И. Соболевская

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Фиброз печени – это патологический процесс, при котором здоровая ткань печени замещается соединительной (фиброзной) тканью, в то время как фибролиз (фибролизис) является обратным развитием фиброза. Долгое время фиброз печени считался необратимым, но в последнее время раскрыты новые механизмы фиброгенеза и фибролиза, разработаны экспериментальные модели лечения фиброза. Тем не менее животные модели часто не отражают всю сложность фиброза печени у человека, поэтому большинство лекарственных средств, эффективных у животных, не демонстрируют антифиброзное действие у людей. Особый интерес для изучения механизмов фиброгенеза и фибролиза представляет печень пациентов с ХГС после элиминации HCV, когда устранена основная причина воспаления и фиброгенеза. Так как у одних пациентов при отсутствии HCV фиброз печени продолжает прогрессировать, а у других – регрессировать, это делает данную физиологическую модель уникальной для исследования механизмов фибролиза и разработки возможных направлений противофиброзной терапии.

Ключевые слова: фиброз печени, хронический гепатит С, фибролиз

LIVER FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C – AN IDEAL MODEL FOR STUDYING FIBROLYSIS AFTER HCV ELIMINATION

¹V. M. Tsyrcunov, ¹S. A. Chernyak, ²N. I. Sobolevskaya

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Liver fibrosis is a pathological process in which healthy liver tissue is replaced by connective (fibrous) tissue, while fibrolysis is the reversal of fibrosis. Liver fibrosis was long considered irreversible, but recently new mechanisms of fibrogenesis and fibrolysis have been uncovered, and experimental models for fibrosis treatment have been developed. However, animal models often do not reflect the full complexity of liver fibrosis in humans, so most drugs effective in animals do not demonstrate antifibrotic activity in humans. The liver of patients with chronic hepatitis C (HCV) after HCV elimination, when the underlying cause of inflammation and fibrogenesis has been eliminated, is of particular interest for studying the mechanisms of fibrogenesis and fibrolysis. Since liver fibrosis continues to progress in some patients in the absence of HCV, while in others it regresses, this physiological model is unique for investigating the mechanisms of fibrolysis and developing potential antifibrotic therapies.

Keywords: liver fibrosis, chronic hepatitis C, fibrolysis

Автор, ответственный за переписку:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn111@mail.ru

Corresponding author:

Tsyrcunov Vladimir M., PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University; e-mail: tvn111@mail.ru

Для цитирования: Цыркунов, В. М. Фиброз печени при хроническом гепатите С – идеальная модель для изучения фибролиза после элиминации HCV (обзор литературы) / В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Н. И. Соболевская // Гепатология и гастроэнтерология. 2025. Т. 9, № 2. С. 75–81. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-75-81>

For citation: Tsyrcunov VM, Chernyak SA, Sobolevskaya NI. Liver fibrosis in chronic hepatitis C – an ideal model for studying fibrolysis after HCV elimination (literature review). Hepatology and Gastroenterology. 2025;9(2):75-81. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2025-9-2-75-81>

Введение

Фиброз – это состояние, характеризующееся избыточным образованием соединительной ткани в различных органах и тканях, в том числе и в печени. Фиброз печени (ФП) – это патологический процесс, при котором здоровая ткань печени замещается соединительной (фиброзной) тканью. Этот процесс может приводить к нарушению функции печени и в конечном итоге к

циррозу печени (ЦП) [1]. Фибролиз или фибролизис – обратное развитие ФП особенно на ранних стадиях заболевания и при условии эффективного лечения причины фиброза.

Фиброз, характеризующийся избыточным накоплением внеклеточного матрикса (ECM), долгое время считался необратимым. Тем не менее, Перес-Тамайо впервые предположил возможность обратного развития ФП, обнаружив активность коллагеназы в печени, способной разру-

шать ECM [2]. Это положило начало активному изучению проблемы, в ходе которого исследователи сосредоточились на ключевых клетках, медиаторах и внутриклеточных сигнальных путях, участвующих в формировании фиброзной ткани печени [3].

ФП является результатом нарушенного баланса между фиброгенезом и фибролизом [4]. Примером дисбаланса про- и антифиброгенных факторов является перманентная активация stellatных клеток печени (HSC) вирусом гепатита С (HCV) и профиброгенными факторами, преобладающая над активностью антифиброгенных механизмов при хронической персистенции HCV в печени.

Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) в Республике Беларусь в последние годы стабилизировалась, а в ряде регионов, включая Гродненскую область, имеет четкую тенденцию к снижению. Главной причиной улучшения эпидемической ситуации стало эффективное применение в лечении ХГС противовирусных лекарственных средств прямого действия, назначаемых в рамках государственной программы бесплатного лечения, эффективность которых в элиминации HCV превысила 95%. На начало 2024 г. программой противовирусной терапии в Республике Беларусь было охвачено свыше 30 тыс. пациентов с ХГС, а завершили полный курс терапии 22 904 пациентов, у которых был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО) [5].

Несмотря на обнадеживающие прогнозы по элиминации HCV при ХГС, у пациентов, которые достигли УВО, в печени сохраняется патологический процесс в виде фиброза. Причем у части пролеченных пациентов, несмотря на отсутствие вируса, ФП продолжает прогрессировать до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [6].

На наш взгляд, печень с фиброзом у пациентов с ХГС после элиминации HCV, когда устранена основная причина воспаления и фиброгенеза, является уникальной физиологической моделью для исследования механизмов фибролиза и разработки возможных направлений противofiброзной терапии [7, 8].

К сожалению, до настоящего времени не существует эффективного метода лечения ФП, кроме транспланта-

ции печени, а серьезные осложнения угрожают здоровью пациентов и повышают нагрузку на здравоохранение. Изучение механизмов и мониторинг фиброгенеза и фибролиза в условиях элиминации HCV открывает новые пути для решения этой проблемы.

Конкретные механистические принципы регрессии ФП включают разрешение хронического повреждения тканей, сдвиг воспалительных процессов в сторону восстановления, дезактивацию миофибробластов и, наконец, фибролиз избыточного матриксного каркаса (ECM). Глубокое понимание общих принципов фиброгенных и антифиброгенных клеточных и молекулярных механизмов в печени является основой для разработки эффективных биомаркеров фибролиза для повышения качества диагностики и лечения с использованием антифиброзных лекарственных средств [9].

К сожалению, противofiброзные лекарственные средства показывают эффективность на животных моделях, а в большинстве клинических испытаний не демонстрируют обнадеживающих результатов. Причина заключается в том, что животные модели не отражают сложность ФП у человека. В связи с этим современное лечение ФП предполагает комбинированную терапию, воздействующую на несколько патогенетических механизмов [10].

Механизмы и участники фиброгенной и антифиброгенной активации.

Различные клетки печени участвуют в процессах фиброгенеза и фибролиза, однако ключевой «фигурой» в развитии ФП является stellatная клетка печени (HSC), или перисинусоидальный липоцит (звездчатая клетка Ито, жирозапасующая или ретинолзапасующая клетка), расположенная в пространстве Диссе (рис. 1).

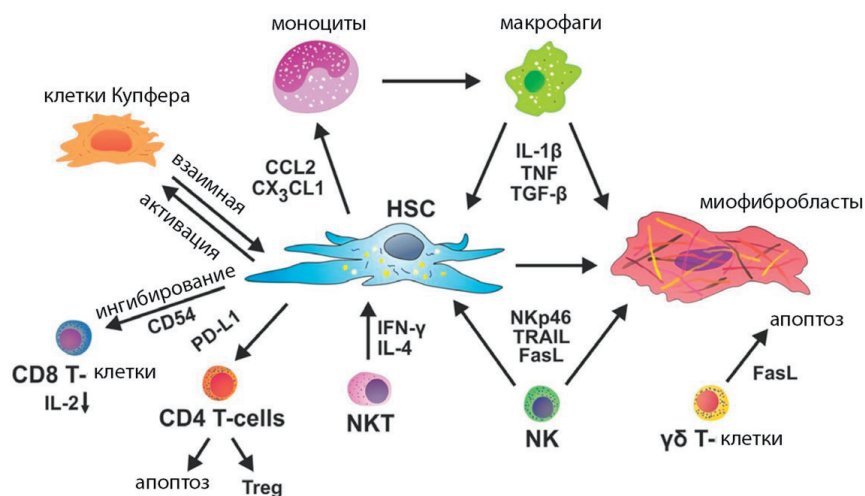


Рисунок 1 – Роль различных клеток печени в процессах фиброгенеза и фибролиза [11]
Figure 1 – The role of various liver cells in the processes of fibrogenesis and fibrolysis [11]

HSC в печени представлены тремя фенотипами: покоящимся (неактивированным), активированным (переходным) и активированным (фибробластическим) [7, 8, 12, 13].

HSC активируются в печени под действием провоспалительных цитокинов (TGF- β 1, TNF- α , PDGF и др.) с образованием клеток, напоминающих миофибробластные [14, 15], которые демонстрируют повышенную активность генов, экспрессирующих α -SMA, ICAM-1, хемокины и цитокины. Активация HSC свидетельствует о начале ранней стадии фиброгенеза, повышенной продукции белков ECM, формировании перичеллюлярных коллагеновых фибрилл в пространствах Диссе [16–18].

Один из компонентов ECM – гиалуроновая кислота (ГК, HA), накапливающаяся при ФП и непосредственно влияющая на функцию HSC. ГК связывается с рецепторами на HSC (CD44 – рецептор для ГК (гиалуронана) и RHAMM – рецептор опосредованной гиалуроновой кислотой подвижности), которые запускают внутриклеточные сигнальные каскады, способствующие активации HSC и трансформации в миофибробласты [19].

При ХГС происходит трансформация микронодулярной формы ФП в макронодулярную, в результате чего фиброзный матрикс приобретает следующие характеристики: снижение клеточности и увеличение степени поперечных сшивок компонентов ECM [20].

Ферментативное сшивание ключевых компонентов ECM, таких как фибриллярные коллагены и эластин, играет важную роль в развитии ФП и определяет его устойчивость к регрессии. Ферменты семейства лизооксидаз (LOX, LOXL1–LOXL4) катализируют этот процесс, будучи медь-зависимыми внеклеточными энзимами. LOXL2 катализирует сшивание коллагена в ECM, что приводит к образованию нерастворимых фиброзных волокон. Это делает фиброзную ткань более устойчивой к деградации [21]. Положительные результаты были получены в нескольких моделях на животных с использованием моноклонального антитела, которое ингибирует LOXL2 [22]. Считают, что коллаген, который не полностью сшит, более восприимчив к деградации эндогенными коллагеназами и другими ферментами.

Фиброзная ткань печени способна подвергаться ремоделированию за счет расщепления ECM с помощью матрикс-

ных металлопротеиназ (MMP). В свою очередь расщепление ECM регулируется тканевыми ингибиторами MMP (TIMP). MMP и TIMP входят в семейство цинкозависимых ферментов. MMP синтезируются в HSC в виде неактивных проферментов, которые активируются при отщеплении пропептида, но ингибируются при взаимодействии с эндогенными TIMP: TIMP-1 и TIMP-2. HSC продуцируют 4 типа MMP мембранного типа, которые активируются под воздействием IL-1 [12, 23–24].

Сокращение количества активированных HSC имеет решающее значение для обратимости ФП. Устранить фиброгенно активированные HSC могут 3 основных пути: апоптоз, старение и возврат к инактивированному (спокойному) типу. Остается неясным, какой из этих 3-х способов снижения количества активированных HSC во время регрессии ФП является наиболее важным *in vivo*. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что реверсия, а не старение или апоптоз могут преобладать [25].

Несмотря на то, что основное внимание исследователей, занимающихся изучением механизмов фибролиза, уделяется HSC и миофибробластам, с учетом их важной роли в продукции ECM, фиброгенез представляет собой сложную многоклеточную реакцию с участием других резидентных клеток, включая макрофаги, гепатоциты, синусоидальные эндотелиоциты и отдельные семейства инфильтрирующих иммунных клеток, включая В-клетки, NK- и NKT-клетки, а также супрессорные клетки миелоидного происхождения (рис. 1) [11, 26–27].

Макрофаги печени представляют чрезвычайно гетерогенную популяцию иммунных клеток, выполняющих разнообразные функции в прогрессировании и регрессе ФП (рис. 2). Гетерогенность макрофагов отражают их различные подгруппы, имеющие противоположные функции, часть из них – профиброзные, другие – антифиброзные [28].

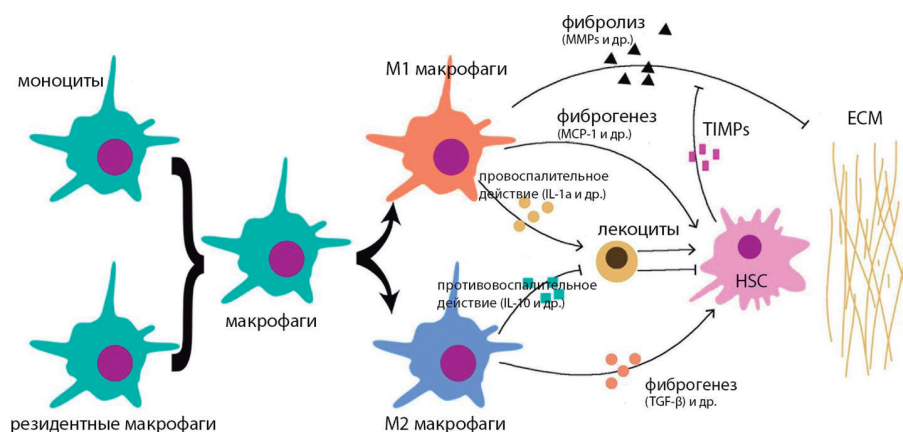


Рисунок 2 – Роль макрофагов в развитии воспаления и фиброза в печени [29]
Figure 2 – The role of macrophages in the development of inflammation and fibrosis in the liver [29]

Согласно онтогенетической и функциональной гетерогенности, макрофаги разделяют на фенотипы: M0, M1, M2. В здоровой печени преобладает фенотип M2-макрофагов (альтернативно активированных), поддерживающих толерантность к антигенам пищи и секретирующих IL-10, TGF- β для подавления избыточного воспаления. M1-макрофаги активируются кратковременно – только при инфекции или повреждении, после чего переключаются в M2-фенотип для разрешения воспаления [28].

Печеночные макрофаги секретируют мощные медиаторы воспалительного ответа (активные формы кислорода, эйкозаноиды, оксид азота, оксид углерода, TNF- α и другие цитокины) и, таким образом, контролируют раннюю фазу воспаления печени, играя важную роль во врожденной иммунной защите. Печеночные макрофаги регулируют иммунные реакции, выполняя презентацию антигенов, а также подавляя активацию Т-клеток через паракринное влияние IL-10, простаноидов и TNF- α , секретируемых антигенпрезентирующими синусоидальными эндотелиальными клетками. Они также играют роль в формировании оральной толерантности к бактериальным суперантигенам [30].

Клеточная гетерогенность макрофагов в печени частично объясняется их происхождением. Макрофаги печени могут возникать либо из циркулирующих моноцитов, которые привлекаются в поврежденную печень посредством хемокиновых сигналов, либо из самообновляющихся местных макрофагов эмбрионального происхождения (клетки Купфера, КК).

КК играют ключевую роль в выявлении повреждения тканей печени и запуске воспалительных реакций, тогда как макрофаги, происходящие от Ly-6Chi (инфильтрирующих моноцитов), ассоциированы с хроническим воспалением и развитием фиброза. При регрессии

ФП моноцит-производные клетки дифференцируются в макрофаги с низкой экспрессией Ly-6C (Ly-6Clo) обладающие репаративными свойствами и способствующие фибролизу. Данный фенотип характеризуется повышенной секрецией ММП, расщепляющих коллаген, а также факторов роста, стимулирующих пролиферацию гепатоцитов [31]. Помимо прямого содействия разрешению ФП посредством продукции ММП, макрофаги также могут опосредовать противовоспалительные эффекты, например, путем дифференциации в регуляторные макрофаги, локально продуцирующие супрессорные цитокины [32].

Понимание механизмов регуляции гетерогенности печеночных макрофагов (через селективный рекрутинг моноцитов, репаративную поляризацию или модуляцию функций) позволит создать таргетные методы лечения при печеночных повреждениях и фиброзе.

Цитокины являются сигнальными молекулами участвующими в межклеточных взаимодействиях и в патогенезе ФП. Роль интерлейкинов в патогенезе ФП состоит в регуляции воспаления, иммунного ответа и активации HSCs (рис. 3). При хроническом воспалении в печени IL-4 оказывает профибротическое действие, тогда как в острой фазе может доминировать противовоспалительная активность. IL-4 вырабатывается КК и Th2-лимфоцитами. В печени IL-4 инициирует трансформацию КК в многоядерные гигантские клетки, стимулирует пролиферацию HSCs, увеличивает активность PPAR γ и регулирует поляризацию макрофагов.

TNF- α продуцируемый иммунными клетками (макрофагами/моноцитами), участвует в активации HSC, их трансдифференцировке в миофибробласты под действием медиаторов, выделяемых поврежденными гепатоцитами (при апоптозе/некрозе) и цитокинов/хемокинов, выделяемых иммунными клетками [33].

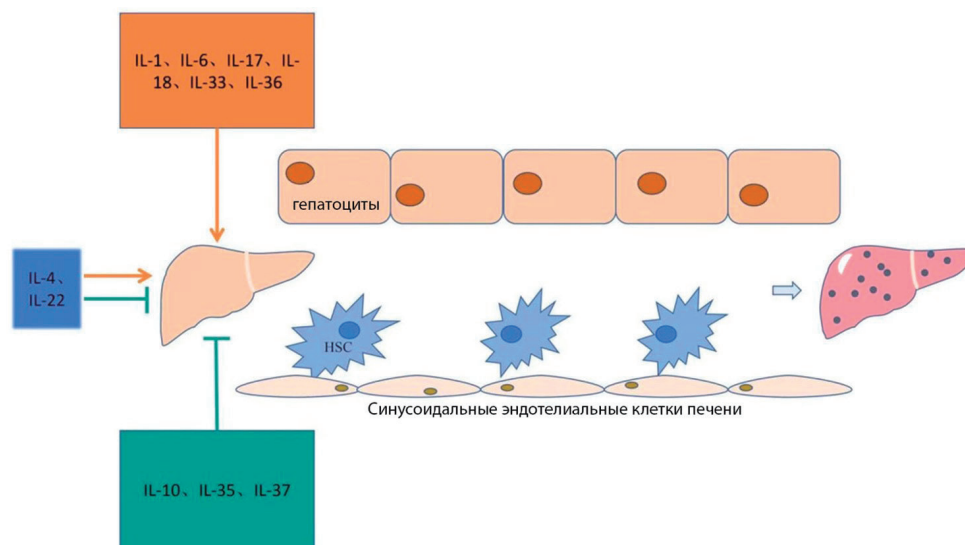


Рисунок 3 – Влияние интерлейкинов на прогрессирование фиброза и подавление фиброгенеза в печени [34]
Figure 3 – Effect of interleukins on fibrosis progression and suppression of fibrogenesis in the liver [34]

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF β 1) является ключевым регулятором синтеза коллагена I и других компонентов ECM, что делает его ингибирование основной мишенью антифиброзной терапии. Современные стратегии включают нейтрализацию циркулирующего TGF β 1, блокаду его рецепторов или ингибирование активации на клеточной поверхности. При этом важно обеспечить селективное действие ингибиторов в фиброзной ткани, поскольку системное подавление TGF β 1 может вызвать воспалительные реакции или стимулировать пролиферацию эпителия с риском неоплазии [35].

IL-10 называют ключевым цитокином, который тормозит фиброз через подавление воспаления и иммунной активации, прямое ингибирование HSC, защиту гепатоцитов и ремоделирование ECM. Его эффекты опосредованы через STAT3, TGF- β /Smad3 и NF- κ B сигнальные пути. В печени IL-10 секретируется гепатоцитами, KK, регуляторными В-клетками (Breg), регуляторными Т-клетками (Treg).

IL-37, принадлежащий к семейству IL-1, является еще одним противовоспалительным цитокином, подавляющим ФП через несколько механизмов. Он экспрессируется в гепатоцитах, HSC, KK и иммунных клетках (NK, Т-, В-клетках, макрофагах). IL-37 снижает фиброз, подавляя провоспалительные цитокины и хемокины в гепатоцитах и KK, уменьшая активность нейтрофилов и напрямую защищая гепатоциты. В моделях фиброза IL-37 подавляет активацию HSC, снижает уровень маркеров фиброза (например, C-X-C хемокинов) и отложение коллагена. IL-37 способствует поляризации макрофагов из провоспалительного типа M1 в противовоспалительный M2, что связано с активацией AMPK-пути через взаимодействие с Smad3. При этом уровень сывороточного IL-37 выше у пациентов с циррозом печени по сравнению со здоровыми людьми и коррелирует со стадиями цирроза печени [34].

Хемокины – еще одна группа белков-цитоклинов, которые служат химическими сигналами, стимулирующими направленное движение (хемотаксис) лейкоцитов и других клеток в организме. Среди хемокинов семейства CC выделяется группа молекул, способных не только активировать HSC, но и усиливать их фиброгенный потенциал, при этом сами HSC также могут продуцировать эти хемокины.

В частности, CCL2 (MCP-1), синтезируемый различными клеточными популяциями в условиях воспаления печени, стимулирует как миграцию HSC, так и их активацию, привлекает моноциты в печень через рецептор CCR2, что приводит к дифференцировке в макрофаги [36]. В ответ на провоспалительные стимулы, такие как IFN- γ , запускается секреция хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11 – хемокинов лигандов рецептора CXCR3, активирующего иммунные клетки и способствующего

их передвижению) активированными макрофагами, в первую очередь M1-поляризованными. Если повреждение печени становится хроническим, макрофаги M2 берут на себя профибротическую роль, секретируя факторы, стимулирующие фиброгенез [34] (рис. 2).

CCL5 демонстрирует повышенную экспрессию при ФП у пациентов, при этом блокада взаимодействия CCL5 с его рецептором CCR5 ингибирует экспериментальную активацию HSC и развитие фиброза. Данный хемокин также усиливает миграционные и профиброгенные свойства HSC.

CCL20, продуцируемый резидентными клетками печени (включая поврежденные гепатоциты и холангиоциты), значительно повышается при алкогольном гепатите и способствует фиброгенезу, опосредованному HSC, которые сами способны секретировать этот хемокин [37].

Цитокины и хемокины координируют воспаление при хронической HCV-инфекции. Среди них CXCL10 и CXCL11 участвуют в хемотаксисе, взаимодействуя с общим рецептором CXCR3, что приводит к миграции Т-лимфоцитов в печень. Помимо хемотаксического действия, CXCL12 играет роль в регенерации печени, рекрутируя клетки костного мозга через рецептор CXCR4 в зону повреждения.

Показано, что у пациентов с ХГС уровни CXCL11 и CXCL12 достоверно коррелировали с внутрипеченочным фиброзом, их концентрации резко возрастали между стадиями F3 (тяжелый фиброз) и F4 (цирроз) [38].

CX3CL1 – представитель семейства CX3C-хемокинов, связывающийся с рецептором CX3CR1. Взаимодействие CX3CL1-CX3CR1 на макрофагах снижает воспаление в печени, увеличивает выживаемость макрофагов, индуцирует переход макрофагов в противовоспалительный фенотип. CX3CL1 рассматривается как мишень для индукции регресса фиброза, так как его действие противоположно провоспалительным хемокинам, таким как CCL2 или CXCL10 [39].

Выводы

1. Наиболее перспективным направлением в изучении механизмов фибролиза является структурно-функциональная оценка клеточных популяций в печени (HSC, печеночных макрофагов, лимфоцитов) и взаимосвязанных с ними биологических маркеров иммунных реакций (цитоклинов, хемокинов).

2. Комплексное исследование механизмов фибролиза, основанное на персонифицированных результатах оценки взаимосвязи HSC, макрофагов, цитокинов и хемокинов в печени пациентов с ХГС после элиминации HCV необходимо для разработки новых подходов патогенетической терапии, направленных на стимуляцию фибролиза, профилактику цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

References

1. Tsyrukunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Kravchuk RI, Chernyak LK. Klinicheskaya morfologiya pecheni: fibroz [Clinical morphology of the liver: fibrosis]. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and gastroenterology]. 2018;2(1):39-51. edn: UFKJRI. (Russian).
2. Pérez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol Annu.* 1979;14(Pt 2):183-213.
3. Okazaki I, Maruyama K. Collagenase activity in experimental hepatic fibrosis. *Nature.* 1974;252(5478):49-50. doi: 10.1038/252049a0.
4. Herbst H, Schuppan D, Milani S. Fibrogenese und Fibrolyse in der Leber [Fibrogenesis and fibrolysis in the liver]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1995;79:15-27. (German).
5. Sezd infektsionistov Respubliki Belarus s mezhdunarodnym uchastiem "Aktualnye voprosy infektsionnykh boleznej"; 2025 April 3-4; Minsk [Internet]. Available from: <https://www.bsmu.by/meropriyatiya/sezd-infektsionistov-respubliki-belarus-s-mezhdunarodnym-uchastiem-aktualnye-voprosy-infektsionnykh/> (Russian).
6. Zhdanov KV, Kozlov KV, Sukachev VS, Zakharenko SM, Karyakin SS, Saulevich AV, Lobzin DYU, Yaremenko MV, Ivanov KS, Lyashenko Yul, Karev VE, Zakharkiv YuF, Bulankov Yul. Eliminiatsiya HCV-infektsii: istoriya s prodolzheniem [Elimination of HCV-infection: a story with continuation]. *Zhurnal infektsionnoi patologii* [Journal of infectology]. 2018;10(4):6-13. (Russian).
7. Tsyrukunov V, Andreev V, Kravchuk R, Kondratovich I. Ito stellate cells (hepatic stellate cells) in diagnosis of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol Open Access.* 2019;10(4):213-219.
8. Tsyrukunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Protchenko DD. Gepatologiya. Klinicheskaya morfologiya pecheni [Hepatology. Clinical morphology of the liver]. Tsyrukunov VM, editor. Moskva: Prakticheskaya medicina; 2025. 748 p. (Russian).
9. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med.* 2019;65:2-15. doi: 10.1016/j.mam.2018.06.003.
10. Shan L, Wang F, Zhai D, Meng X, Liu J, Lv X. New Drugs for Hepatic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:874408. doi: 10.3389/fphar.2022.874408.
11. Weiskirchen R, Tacke F. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3(6):344-63. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.03.
12. Higashi T, Friedman SL, 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.
13. Kondratovich IA, Tsyrukunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI. Kharakteristika fenotipov stellatnykh kletok pri khronicheskoy gepatite C [Characteristics of phenotypes of stellate cells in chronic hepatitis C]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2022;20(4):393-399. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-4-393-399. edn: WKRDMA. (Russian).
14. Friedman S, Rockey D, Montgomery B. Hepatic fibrosis 2006: Report of the Third AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2006;45(1):242-249. doi: 10.1002/hep.21459.
15. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1655-1669. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.003.
16. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(7):397-411. doi: 10.1038/nrgastro.2017.38.
17. Perepeluk M, Terajima M, Wang AY, Georges PC, Janmey PA, Yamauchi M, Wells RG. Hepatic stellate cells and portal fibroblasts are the major cellular sources of collagens and lysyl oxidases in normal liver and early after injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(6):G605-14. doi: 10.1152/ajpgi.00222.2012.
18. Lepreux S, Desmoulière A. Human liver myofibroblasts during development and diseases with a focus on portal (myo)fibroblasts. *Front Physiol.* 2015;6:173. doi: 10.3389/fphys.2015.00173.
19. Kim J, Seki E. Hyaluronan in liver fibrosis: basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets. *Hepatol Commun.* 2023;7(4):e0083. doi: 10.1097/HC9.0000000000000083.
20. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):181-194. doi: 10.1038/nri3623.
21. Chida T, Ohta K, Noritake H, Matsushita M, Murohisa G, Kageyama F, Sasada Y, Oyaizu T, Tsugiki M, Takamashi K, Nakajima T, Suda T, Kawata K. Lysyl oxidase-like 2 as a predictor of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus after sustained virological response. *Sci Rep.* 2024;14(1):10864. doi: 10.1038/s41598-024-61366-y.
22. Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, McCauley S, Rodriguez HM, Oyasu M, Mikels A, Vaysberg M, Ghermazien H, Wai C, Garcia CA, Velayo AC, Jorgensen B, Biermann D, Tsai D, Green J, Zaffrayer-Eilott S, Holzer A, Ogg S, Thai D, Neufeld G, Van Vlasselaer P, Smith V. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med.* 2010;16(9):1009-1017. doi: 10.1038/nm.2208.
23. Kordes C, Sawitz A, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;352(2):410-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.11.029.
24. Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol.* 2001;158(4):1313-23. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64082-5.
25. Zhao H, Zhu H, Zhang Y, Ding Y, Feng R, Li J, Ma T, Huang C. Lymphocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase Contributes to Spontaneous Regression of Liver Fibrosis may by Interacting with Suppressor of Cytokine Signaling 1. *Inflammation.* 2023;46(5):1653-1669. doi: 10.1007/s10753-023-01831-4.
26. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):181-94. doi: 10.1038/nri3623.
27. Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(7):1061-9. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.09.008.
28. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol.* 2014;60(5):1090-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.025.
29. Wang Z, Du K, Jin N, Tang B, Zhang W. Macrophage in liver Fibrosis: Identities and mechanisms. *Int Immunopharmacol.* 2023;120:110357. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110357.
30. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2001;161:III-XIII, 1-151. doi: 10.1007/978-3-642-56553-3.
31. Ma PF, Gao CC, Yi J, Zhao JL, Liang SQ, Zhao Y, Ye YC, Bai J, Zheng QJ, Dou KF, Han H, Qin HY. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice. *J Hepatol.* 2017;67(4):770-779. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.022.
32. Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C, Merad M, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2009;50(1):261-74. doi: 10.1002/hep.22950.
33. Yang YM, Seki E. TNF α in liver fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;3(4):253-261. doi: 10.1007/s40139-015-0093-z.
34. Zhang Z, Wang J, Li H, Niu Q, Tao Y, Zhao X, Zeng Z, Dong H. The role of the interleukin family in liver fibrosis. *Front Immunol.* 2025;16:1497095. doi: 10.3389/fimmu.2025.1497095.
35. Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF- β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4(1):4. doi: 10.1186/1755-1536-4-4.
36. Fabregat I, Caballero-Díaz D. Transforming Growth Factor- β -Induced Cell Plasticity in Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Front Oncol.* 2018;8:357. doi: 10.3389/fonc.2018.00357.
37. Poulsen KL, Cajigas-Du Ross CK, Chaney JK, Nagy LE. Role of the chemokine system in liver fibrosis: a narrative

- review. *Dig Med Res*. 2022;5:30. doi: 10.21037/dmr-21-87.
38. Chalin A, Lefevre B, Devisme C, Barget N, Amiot L, Samson M. Circulating levels of CXCL11 and CXCL12 are biomarkers of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Cytokine*. 2019;117:72-78. doi: 10.1016/j.cyt.2019.02.006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Черняк Сергей Александрович, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Соболевская Наталья Ивановна, Гродненская областная инфекционная клиническая больница, e-mail: goikb@mail.grodno.by

39. Zimmermann HW, Tacke F. Modification of chemokine pathways and immune cell infiltration as a novel therapeutic approach in liver inflammation and fibrosis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10(6):509-36. doi: 10.2174/187152811798104890.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Chernyak Sergej A., PhD (Medicine), Associate Professor, Grodno State Medical University, e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Tsykunov Vladimir M., PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Sobolevskaya Natal'ya I., Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, e-mail: goikb@mail.grodno.by

Поступила: 08.08.2025

Принята к печати: 19.09.2025

Received: 08.08.2025

Accepted: 19.09.2025



Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.]. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 280 с.

В книге приведены данные об эпидемиологии вирусных гепатитов, свойствах вирусов и механизмах их репликации в организме человека, особенностях диагностики, клинической картины и исходах этих заболеваний. Четвертое издание существенно переработано и дополнено в соответствии с новыми данными о внедренных в клиническую практику препаратах с прямым противовирусным действием, которые составляют основу современной противовирусной терапии вирусных гепатитов. Отражены существующие в настоящее время подходы к диагностике вирусных гепатитов, тактика лечения на различных стадиях поражения печени, алгоритмы ведения пациентов, в том числе при коинфекции вирусом иммунодефицита человека. Рассмотрены актуальные вопросы диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Несомненный интерес для специалистов представляют клинические рекомендации по лечению гепатита В, опубликованные в 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени. Издание предназначено врачам-инфекционистам, гастроэнтерологам, врачам общей практики, студентам медицинских вузов.