

Обзоры

© Гарбузенко Д.В., 2022

УДК 616-092

Гарбузенко Д.В.

Молекулярные стимулы фиброгенной активации звёздчатых клеток печени

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64

Цель обзора – оценка роли молекулярных стимулов фиброгенной активации звёздчатых клеток печени (ЗКП), играющих важную роль в печёночном фиброгенезе. Показано, что для переформатирования неподвижных ЗКП в активированный миофибробластоподобный фенотип требуется изменение экспрессии нескольких сотен различных генов. Ряд стимулирующих факторов способны влиять на рецепторы для множества паракринных и аутокринных индукторов этого процесса. Возможными ключевыми регуляторами активации ЗКП являются мультидоменная сигнальная молекула GIV/Girdin и метил-СрG-связывающий белок 2 (MeCP2). Кроме того, их трансдифференцировка может быть обусловлена эпигенетическими механизмами, которые включают метилирование ДНК и модификации гистонов, и контролируются многочисленными некодирующими РНК. Сохранять экспансию и профиброгенную активность ЗКП при постоянном воздействии агрессивного агента способно устойчивое увеличение сигнальной трансдукции hedgehog (Hh). Содействует печёночному фиброгенезу и аутофагия в ЗКП. Под влиянием молекулярных стимулов ЗКП вступают в клеточный цикл и проходят фазу начальной, а затем устойчивой активации. В это время происходят многочисленные изменения в транскрипции генов коллагена I типа, α -гладкомышечного актина (α -SMA), трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1 и его рецепторов, матриксной металлопротеиназы (ММП)-2, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП)-1 и 2, чему способствуют отсутствующие в неподвижных ЗКП транскрипционные факторы Ets-1, Mef2, CREB, Egr-1, JunD, рецептор витамина D, CCAAT/энхансер-связывающий белок β (C/EBP- β) и другие. Понимание патофизиологических механизмов активации ЗКП является чрезвычайно важным для разработки таргетной антифибротической терапии. Внедрение её в клиническую практику позволит улучшить прогноз при хронических заболеваниях печени и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: фиброз печени; патогенез; звёздчатые клетки печени; активация

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Молекулярные стимулы фиброгенной активации звёздчатых клеток печени *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(1): 112–119.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.112-119

Участие автора: концепция и дизайн исследования, сбор и анализ материала, подготовка иллюстративного материала, написание текста – Гарбузенко Д.В.

Для корреспонденции: Гарбузенко Дмитрий Викторович, e-mail: garb@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.09.2021

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.03.2022

Garbuzenko D.V.

Molecular stimuli of fibrogenic activation in hepatic stellate cells

South Ural State Medical University,
Vorovskogo St. 64, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

The aim of this review was to describe the molecular stimuli of fibrogenic activation in hepatic stellate cells (HSCs), which play an important role in hepatic fibrogenesis. It has been established that the transformation of quiescent HSCs into activated, myofibroblast-like phenotypes requires changes in the expression of several hundred different genes. A number of stimulating factors is able to influence the receptors for a variety of paracrine and autocrine inducers of this process. Possible key regulators of HSCs activation are the multidomain signaling molecules GIV/Girdin and methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2). In addition, their trans-differentiation may be due to epigenetic mechanisms, which include DNA methylation and histone modifications, and are con-

trolled by numerous non-coding RNAs (ncRNAs). A steady increase in the hedgehog (Hh) signal transduction is able to maintain the expansion and pro-fibrogenic activity of HSCs with constant exposure to an aggressive agent. The HSC autophagy also contributes to hepatic fibrogenesis. Under the influence of molecular stimuli, HSCs enter the cell cycle and undergo phases of initial and then perpetual activation. At this time, there are numerous changes in the transcription of genes of type I collagen, α -smooth muscle actin (α -SMA), transforming growth factor (TGF)- β 1 and its receptors, matrix metalloproteinase (MMP)-2, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. This is facilitated by transcription factors that are absent in quiescent HSCs, such as Ets-1, Mef2, CREB, Egr-1, JunD, vitamin D receptor, CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP- β), etc. Understanding the pathophysiological mechanisms of HSC activation is extremely important for the development of targeted antifibrotic therapy. Its introduction into clinical practice will improve the prognosis for chronic liver diseases and enhance the quality of life of such patients.

Keywords: liver fibrosis; pathogenesis; hepatic stellate cells; activation

For citation: Garbuzenko D.V. Molecular stimuli of fibrogenic activation in hepatic stellate cells. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(1): 112–119. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.112-119

Author's contribution: concept and design of the study, collection and analysis of material, – preparation of illustrative material, writing text – Garbuzenko D.V.

For correspondence: *Garbuzenko D.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery of South Ural State Medical University, e-mail: garb@inbox.ru

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Information about the authors:

Garbuzenko D.V., <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Список сокращений:

ФП – фиброз печени
 ЗКП – звёздчатые клетки печени
 СЭК – синусоидальные эндотелиальные клетки
 α -SMA – α -гладкомышечный актин
 TGF – трансформирующий фактор роста
 HGF – гепатоцитарный фактор роста
 PDGF – тромбоцитарный фактор роста
 TNF – фактор некроза опухолей
 IL – интерлейкин
 ВКМ – внеклеточный матрикс
 ММП – матриксные металлопротеиназы
 ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
 PPARs – рецепторы, активируемый пероксисомными пролифераторами
 RARs/RXR – рецепторы ретиноидной кислоты
 PXR – прегнан-х-рецептор
 KLFs – Круппель-подобные факторы
 GIV/Girdin – G α -взаимодействующий везикул-ассоциированный белок
 MeCP2 – метил-СрG-связывающий белок 2
 DNMT – ДНК-метилтрансферазы
 miRNAs – микроРНК
 lncRNAs – длинные некодирующие РНК
 NO – оксид азота

Ежегодно хронические заболевания печени (ХЗП) являются причиной смерти более двух миллионов человек во всём мире, что вместе с тяжёлым бременем

инвалидности и обращаемости за медицинской помощью, делает проблему чрезвычайно актуальной. Неблагоприятным исходом ХЗП служит фиброз печени (ФП), завершающийся при прогрессировании процесса циррозом, тяжесть клинических проявлений которого обусловлена, прежде всего, печёночной недостаточностью, портальной гипертензией и развитием осложнений, сопровождающихся высокой летальностью [1]. Звёздчатые клетки печени (ЗКП) в физиологических условиях находятся в неподвижном состоянии и служат местом хранения эфиров ретинола. При ХЗП генерируется и приобретение ими фиброгенных и провоспалительных свойств [2].

Цель обзора – ознакомление с молекулярными стимулами фиброгенной активации ЗКП, играющими важную роль в печёночном фиброгенезе. Под их влиянием ЗКП вступают в клеточный цикл и проходят фазу начальной, а затем устойчивой активации (**рисунок**). В это время происходят многочисленные изменения в транскрипции генов коллагена I типа, α -гладкомышечного актина (α -SMA), трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1 и его рецепторов, матриксной металлопротеиназы (ММП)-2, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП)-1 и 2, чему способствуют отсутствующие в неподвижных ЗКП транскрипционные факторы, такие как Ets-1, Mef2, CREB, Egr-1, JunD, рецептор витамина D, CCAAT/энхансер-связывающий белок β (C/EBP- β) и др. [3].

Изменение экспрессии генов. Преобразование неподвижных ЗКП в активированный миофибробластоподобный фенотип требует изменения экспрессии нескольких сотен различных генов. Часть транскрипционных факторов, к которым относятся рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR) γ , рецепторы ретиноидной кислоты (RXRs и RARs), прегнан-х-рецептор (PXR) и ген Lhx2 контролируют фенотип покоя ЗКП. Напротив, Круппель-подобный фактор 6 (KLF6), G α -взаимодействующий везикул-ассоциированный белок (GIV/Girdin, от англ. G α -interacting, vesicle-associated protein/Girdin), сигнальный белок рилин и метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2) способствуют трансформации ЗКП в миофибробласты.

PPARs принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов и являются специализированными транскрипционными факторами, которые связывают ДНК и регулируют транскрипцию лиганд-зависимым образом. Они управляют экспрессией генов после связывания с RXR в качестве гетеродимерного партнера со специфическими элементами последова-

тельности ДНК, называемыми элементами ответа пролифератора пероксисом. Известны 3 основных изоформа PPARs: PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ , каждый из которых имеет отчетливый тканеспецифический паттерн экспрессии. Результаты многочисленных исследований показали важную роль PPAR γ в регуляции неподвижных и инактивированных фенотипов ЗКП [4]. Они позитивно влияют на гепатоцитарный фактор роста (HGF), который в результате нарушения TGF- β 1 сигнализации уменьшает активацию ЗКП и снижает секрецию коллагена, а также может способствовать восстановлению печени после повреждения [5]. При этом, PPAR γ стимулируют активность промотора HGF и увеличивают мРНК HGF в фибробластах. Отмечалось, что экспрессия PPAR γ в ЗКП отрицательно контролируется через MeCP2- и EZH2-зависимую репрессию транскрипции промотора PPAR γ , а сигнальный путь ETS1/PPAR γ положительно регулирует экспрессию PPAR γ в неподвижных ЗКП [6].

RARs и близкие им по структуре RXRs включают в себя 3 подтипа, а именно α , β и γ . Все подтипы RARs/RXRс, за исключением RXR γ , хорошо выражены в не-

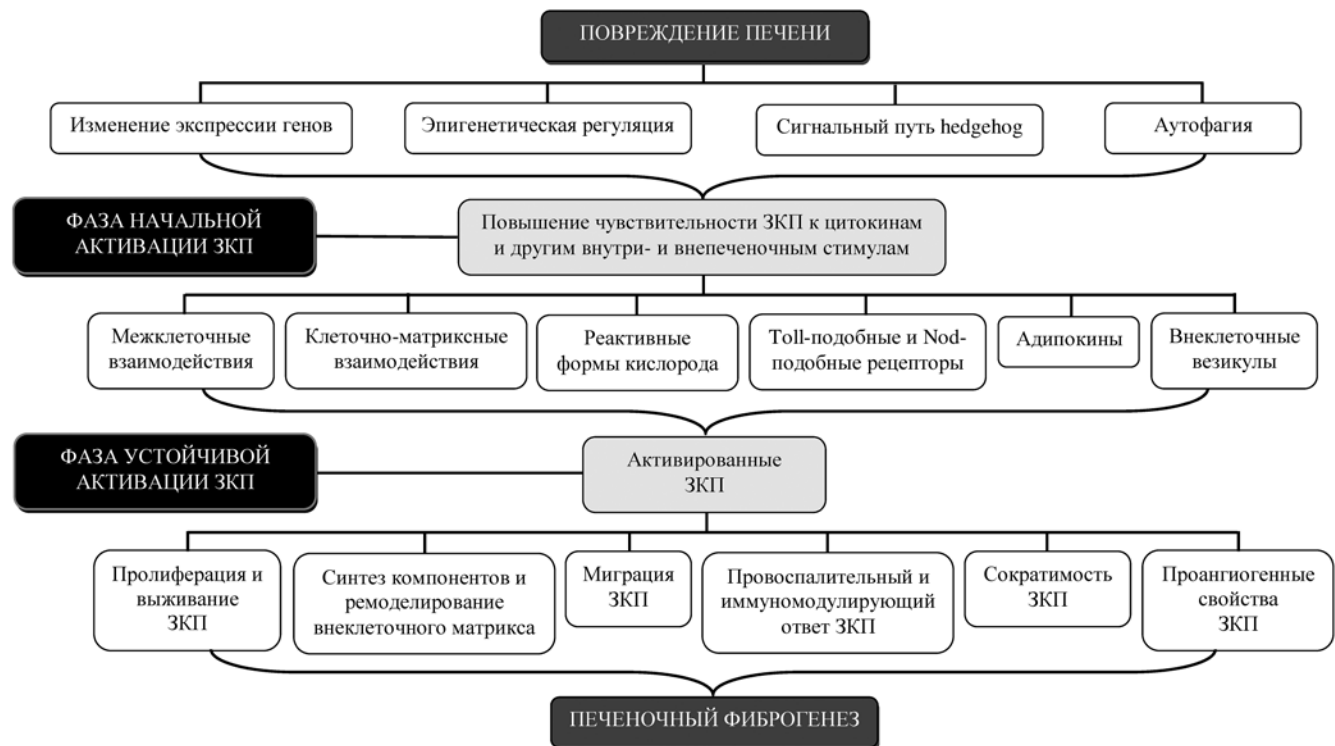


Рисунок. Фазы фиброгенной активации звездчатых клеток печени (ЗКП).

Figure. Phases of fibrogenic activation in hepatic stellate cells (HSCs).

подвижных ЗКП, при активации которых их экспрессия снижается. Механизм этого пока не установлен, более того, результаты различных исследований не редко противоречат друг другу [7]. Транскрипционный фактор PXR является орфанным ядерным рецептором (NR1I2), активность которого в большинстве случаев модулируется стероидными лигандами. Он транскрипционно функционирует в ЗКП человека и способен связывать свои активаторы: прегнан, желчные кислоты, а также лекарственные лиганды, такие как рифампицин, гиперфорин, ловастатин, клотримазол и метирапон, в результате чего ингибирует их трансдифференцировку и пролиферацию. Кроме того, активация PXR подавляет профиброгенный эффект TGF- β 1 [8].

LIM-домен признан одним из ключевых компонентов регуляторной системы клетки, при этом ген 2 гомеобокса LIM (Lhx2) функционирует в ЗКП для сохранения их покоящегося фенотипа. Было показано, что повышенная экспрессия Lhx2 снижала уровни коллагена I типа и α -SMA, а его отсутствие блокировало продукцию тромбоцитарного фактора роста (PDGF), MMP-2 и 3, TIMP-1 и 2, а также и пролил-4-гидроксилазы [9].

KLFs представляют собой семейство факторов транскрипции, содержащих цинковые пальцы, которые регулируют пролиферацию, дифференцировку, развитие, регенерацию и запрограммированную гибель клеток. Индукция KLF6 заметно усиливается с началом активации ЗКП, что сопровождается транскрипцией коллагена I типа, TGF- β 1 и стимулирует некоторые другие компоненты этого пути, включая рецепторы TGF- β I и II типов и активатор плазминогена урокиназного типа [10].

Ключевым регулятором активации ЗКП также может быть GIV/Girdin – мультидоменная сигнальная молекула, усиливающая сигнальный путь PI3K-Akt связанных с G-белком и факторами роста рецепторов. GIV/Girdin находится в точке конвергенции нескольких регулирующих печёночный фиброгенез внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K-Akt- FOXO1, TGF β 1-SMAD и cAMP-PKA-pCREB [11].

Известно, что расположенный на хромосоме 7q22 ген RELN кодирует сигнальный белок рилин, который играет ключевую роль в миграции нескольких типов нейрональных клеток и в развитии нейронных связей. За пределами центральной нервной системы важным источником рилина является печень, а его участие в печёночном фиброгенезе было подтверждено в ряде исследований [12]. Предполагается, что рилин модулирует воспалительный ответ, опосредованный резидентными и проникшими в печень иммунными клет-

ками. Кроме того, он регулирует фиброгенную активацию ЗКП посредством аутокринных и паракринных сигнальных путей, в результате которых рилин вызывает изменения в самих ЗКП и перекрестные помехи с нерезидентными клетками печени (например, рекрутированными макрофагами и тромбоцитами). Однако лежащие в их основе клеточные и биохимические механизмы до настоящего времени окончательно не установлены [13].

Экспрессируемый ЗКП MeCP2 вместе с MBD1, MBD2, MBD3 и MBD4 относится к семейству ядерных белков, которых объединяет наличие метил-CpG-связывающего домена. Для регуляции транскрипции он связывается с метилированными участками ДНК и участвует в печёночном фиброгенезе. MeCP2 изменяет ландшафт длинных некодирующих РНК (lncRNAs), способствуя превращению неподвижных ЗКП в миофибробласты, и необходим для работы генов, которые отвечают за прогрессирование репликации ДНК в ЗКП [14].

Эпигенетическая регуляция. В настоящее время известно, что эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК управляют многими аспектами печёночного фиброгенеза [15].

В частности, aberrантные паттерны метилирования ДНК ассоциируются с неподходящей репрессией генов и развитием ФП. ЗКП во время трансдифференцировки начинают экспрессировать MeCP2, который способен подавлять транскрипцию с промоторов метилированных генов, опосредуя эпигенетическое молчание гена PPAR γ . При участии гистоновых метилтрансфераз EZH2 и ASH1 MeCP2 функционирует как ключевой эпигенетический регулятор трансдифференцировки ЗКП. EZH2 индуцируется на уровне белка в её начальной стадии и рекрутируется в ген PPAR γ , вызывая накопление репрессивной сигнатуры H3K27me3 хроматина. Это необходимо для перепрограммирования неактивного транскрипта ЗКП в фенотип миофибробластов. Параллельно с этим ASH1 рекрутируется в промоторные области генов α -SMA, коллагена I типа (α 1), TIMP-1 и TGF- β 1, способствуя активному состоянию транскрипции [16]. Кроме того, трансдифференцировка ЗКП сопровождается изменением экспрессии регулирующих метилирование и гидроксиметилирование ДНК ферментов. Так, наличие ФП было связано с увеличением поддерживающей ДНК-метилтрансферазы (DNMT)1 и *de novo* DNMT3a и DNMT3b, уменьшением регуляторных ферментов семейства TET (от англ. ten-eleven translocation), а также TET-регулируемым превращением 5-метилцитозина в 5-гидрок-

симетилцитозин, что может приводить к активации транскрипции или увеличению её элонгации [17].

Ряд исследований выявили регуляторную роль модификаций гистонов при повреждении печени, причём большинство из них связаны с изменениями ацетилирования гистонов в результате фармакологического применения ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), например, класса I и II. При этом, механизм влияния HDAC-1 на миофибробласты может быть, в частности, объяснён противовоспалительным и антифиброгенным действием вследствие взаимодействия HDAC-1 с гистонами таких генов, как *Ccl2*, *Sxcl10*, *Gm-csf* и ММП-13 [18]. Другим способом регуляции ацетилирования гистонов является ингибирование бромодомена. Было показано, что целевое подавление бромодоменсодержащего белка 4 (BRD4) препаратом JQ1 блокировало активацию и способность ЗКП к пролиферации [19].

Эпигенетический ландшафт при ФП также контролируют многочисленные некодирующие РНК, которые являются функциональными транскриптами РНК, регулирующими экспрессию генов на уровне транскрипции, процессинга и посттранскрипции. Они не участвуют в кодировании белков, но взаимодействуют в экспрессии генов [20].

Одной из наиболее изученных групп некодирующих РНК являются микроРНК (miRNAs). В частности, miR-21, вызывает активацию ЗКП путем связывания нескольких транскриптов, включая *PDCD4*, *SMAD7* и *PTEN*. Таргетирование *PDCD4* в этом случае приводит к порочному кругу, когда усиленная продукция miR-21 в ЗКП ингибирует экспрессию антифибротических генов *SMAD7*, *PTEN*, *SPRY2* и *NHF4A*, что в свою очередь способствует активации ЗКП. Многочисленные miRNAs, в том числе miR-33a, 34a, 34c, 130a и 130b, регулируют функцию *PPAR γ* в активированных ЗКП. Специфически нацеленные на 3'-UTR мРНК *PPAR γ* miR-130a и 130b способствуют снижению их выраженности, а впоследствии к повышению экспрессии профибротических генов *ACTA2*, *COL1A1* и *ТИМП-1*. Несколько miRNAs непосредственно отвечают за стабильность генов, которые кодируют белки внеклеточного матрикса (ВКМ) и ВКМ-процессирующих ферментов. Например, miR-29a и miR-29b дестабилизируют мРНК *COL1A1*, а miR-29b вдобавок ингибирует созревание коллагена путем связывания мРНК белка теплового шока *HSP47* и лизилоксидазы с дальнейшей опосредованной подавлением *SMAD3* активацией ЗКП. miR-122 влияет на участвующий в процессинге коллагена фермент *P4НА*, а также ингибируя сывороточный фактор отве-

та – транскрипционный фактор, который контролирует активацию фиброгенных клеток, блокирует экспрессию *COL1A1* и *ACTA2* [21].

В ряде исследований была изучена роль lncRNAs в активации ЗКП. Так, ген lncRNA *PVT1* способствует этому путем конкурентного связывания ингибирующей miR-152. Напротив, lncRNA *p21*, экспрессия которой уменьшается при циррозе печени, подавляет пролиферацию ЗКП, выраженность *ACTA2* и *COL1A1* посредством конкурентного связывания регулирующей экспрессию белка *p27* и *PTEN* miR-181b. Тем временем, ген lncRNA *GAS5* подавляет фиброгенез в результате конкурентного связывания miR-222, а ген lncRNA *MEG3*, экспрессия которой снижается при ФП, негативно регулирует выраженность *ACTA2* и *COL1A1* и блокирует пролиферацию ЗКП [22]. Экспрессия lncRNA *HOTAIR* (от англ. *HoX transcript antisense intergenic RNA*) – некодирующий транскрипт *HOX* антисмысловой межгенной РНК значительно повышается у мышей с *CC14*-индуцированным ФП, при ФП у людей и активированных ЗКП при стимуляции *TGF- β 1* [23]. Экспрессия lncRNA *NEAT1* (от англ. *nuclear paraspeckle assembly transcript 1*) значительно повышается у мышей с *CC14*-индуцированным ФП и активированных ЗКП. Её утрата подавляет ФП *in vivo* и *in vitro*, тогда как сверхэкспрессия, при участии оси miR-122-KLF6, усиливает активацию ЗКП, способствуя повышению их пролиферации и продукции коллагена. Кроме того, выявлена положительная корреляция увеличенного уровня *NEAT1* с маркерами ФП у страдающих им пациентов [24].

Таким образом, повышенные уровни DNMT, белка *TET3* семейства *TET* и *MeCP2* способствуют активации и трансдифференцировке ЗКП. Гистоновая метилтрансфераза *ASH1* индуцирует экспрессию фиброгенных генов, включая *COL1A1*, *ACTA2* (α -SMA) и *ТИМП-1*, что приводит к накоплению ВКМ. Существенную роль в эпигенетическом ландшафте при ФП также играют регулирующие работу генов некодирующие РНК, в частности, miRNAs и lncRNAs.

Сигнальный путь hedgehog. Сигнальный путь *hedgehog* (Hh) регулирует пролиферацию, апоптоз, миграцию и дифференцировку клеток. Помимо важной роли в морфогенезе тканей во время развития плода, он модулирует восстановительные реакции, например, при хронических заболеваниях печени, когда большинство популяций клеток, включая гепатоциты, хо-лангиоциты, синусоидальные эндотелиальные клетки (СЭК), ЗКП и НКТ-клетки (от англ. *natural killer T cells*), под воздействием цитотоксического или проапоптотического стресса экспрессируют лиганды Hh

[25]. Это происходит одновременно с подавлением активированными ЗКП и СЭК выраженности Hh-взаимодействующих белков, что обеспечивает лиганд-рецепторную связь и стимулирует сигнальный путь Hh в Hh-чувствительных клетках, таких как НКТ клетки, холангиоциты, овальные клетки и неподвижные ЗКП. Повышенная экспрессия лигандов Hh в печени возникает параллельно с увеличением числа Hh-чувствительных клеток и зависит от степени её повреждения и выраженности ФП.

Существует несколько механизмов, в результате которых паракринная стимуляция сигнального пути Hh в ЗКП способствует и/или поддерживает печёночный фиброгенез. Например, лиганды Hh могут активировать и привести к трансдифференцировке ЗКП, содействовать их пролиферации и способности синтезировать и высвобождать компоненты внеклеточного матрикса. Экспансия ЗКП вызывает увеличение критических профиброгенных факторов, вырабатываемых ими в аутокринно-паракринной петле (в основном PDGF и TGF- β 1), что также может усугубить связанные с сигнальным путем Hh события и стимулировать дальнейшую продукцию лигандов Hh.

Таким образом, если временная активация сигнального пути Hh в некоторой степени необходима для восстановления печени после её острого повреждения, то устойчивое увеличение сигнальной трансдукции Hh при постоянном воздействии агрессивного агента может сохранять экспансию и профиброгенную активность критических типов клеток, главным образом, ЗКП/миофибробластов [26].

Аутофагия. В настоящее время аутофагия рассматривается как система динамического рециклинга, которая необходима для обновления клеток и гомеостаза, а полученные продукты деградации могут быть использованы для синтеза нового белка, выработки энергии и глюконеогенеза. Она играет важную роль в жизнедеятельности клеток, как в норме, так и при различных патологических состояниях, в частности, печёночном фиброгенезе, где её функция клеточно-специфична [27].

Во время активации ЗКП аутофагия является строго регулируемым процессом, который сохраняет их энергетический гомеостаз посредством гидролиза сложных эфиров ретинола с образованием жирных кислот. Она может быть частью более широкой реакции метаболического репрограммирования, при этом способствуют ей сигнальный путь Hh, X рецептор печени (LXR), член семейства ядерных рецепторов Rev-ErbA Rev-erba, который наряду с PPAR γ особенно важен для сохранения адипогенного фенотипа ЗКП [28].

Энергообеспечение активированных ЗКП осуществляется аутофагической деградацией хранящихся в них липидных капель, что, возможно, связано с повышенной экспрессией альфа-субъединицы гуанин нуклеотид-связывающего G-белка 12 (G α 12) [29]. Важный для аутофагии белок p 62 подавляет фиброгенный ответ ЗКП, вызывая образование гетеродимеров между рецептором витамина D и RXR α [30]. Регулировать аутофагию в активированных ЗКП могут гипоксия-индуцибельный фактор (HIF)-1 α [31], TGF- β 1 [32], а также негистоновый ядерный белок HMGB1 (от англ. High Mobility Group Box Protein 1) [33].

В отличие от ЗКП, в печёночных макрофагах аутофагия выполняет антифибротическую функцию. Например, предотвращая высвобождение из них воспалительных цитокинов, в частности интерлейкин (IL)-1, она снижает активацию ЗКП. Кроме того, аутофагия в печеночных макрофагах противодействует ферменту моноацилглицерол-липазе, который метаболизирует 2-арахидоноилглицерин в арахидоновую кислоту для их активации. Аутофагия также важна для поддержания эндотелиального гомеостаза во время хронического повреждения печени. Её утрата усугубляет фиброз печени за счет снижения внутрипеченочного оксида азота (NO) и измененного ответа на окислительный стресс [34]. В гепатоцитах аутофагия необходима для сохранения гомеостаза печени, связанного с белками, липидами и органеллами, а нарушение её регуляции приводит к повреждению, воспалению, фибро- и онкогенезу [35]. Y. Shen Y. и соавт. [36] обнаружили, что при сниженной аутофагии, IL-1 β в присутствии фактора некроза опухоли (TNF)- α становится цитотоксическим и провоспалительным для гепатоцитов. Гепатотоксичность IL-1 β была связана не с апоптозом, а скорее некрозом гепатоцитов вследствие одновременного наличия TNF- α . Как и IL-1 β , TNF- α сам по себе для нормальных гепатоцитов не токсичен, а их IL-1 β /TNF- α обусловленная смерть, является результатом дефекта энергетического гомеостаза, возникающего только в гепатоцитах с нарушенной аутофагией. Это объясняется отсутствием необходимых для него субстратов, что приводит к истощению АТФ, запускает лизосомальную проницаемость и высвобождение вызывающих некроз катепсинов. Авторы также показали, что помимо сенсibilизированной к ИЛ-1 β цитотоксичности, снижение аутофагии способствует воспалению в результате секреции ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов.

Селективная потеря способности СЭК к аутофагии приводит к клеточной дисфункции и снижению внутрипеченочного NO. В то же время, чрезмерная её

активация может вызывать деградацию кавеолина-1, тем самым ухудшать дефенестрацию СЭК и в конечном итоге индуцировать фиброгенез. Следовательно, любое нарушение регуляции аутофагии в СЭК может способствовать развитию фиброза печени [37]. Гистологические исследования с использованием методов иммунофлюоресцентной микроскопии показали, что в цирротически изменённой печени человека реактивные протоковые клетки, которые были охарактеризованы как положительные по цитокератину 19 холангиоцит-подобные эпителиальные клетки, с хорошо выраженной аутофагией имеют повышенную экспрессию TGF-β1 и фибробласт-специфического белка 1 [38].

Таким образом, роль аутофагии в печёночном фиброгенезе является сложной, и конечный результат зависит от типа вовлеченной популяции клеток. В частности, аутофагия в ЗКП и реактивных протоковых клетках оказывает профиброгенное влияние, тогда как аутофагия в гепатоцитах, макрофагах и СЭК ему противодействуют.

Заключение

Очевидно, что печёночный фиброгенез является сложным патологическим процессом, управляемым множеством клеток, медиаторов и сигнальных путей, существенную роль в котором играют звездчатые клетки печени. При хронических заболеваниях печени под влиянием различных молекулярных стимулов они подвергаются драматической фенотипической активации с приобретением фиброгенных свойств. Участвующие в этом регуляторные вещества могут быть перспективными мишенями для таргетной антифибротической терапии. Внедрение её в клиническую практику позволит улучшить прогноз при хронических заболеваниях печени и повысить качество жизни страдающих ими пациентов.

Литература

(п.п. 1-4; 6-38 см. References)

5. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при её повреждении и их практическое значение. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18(6): 14-21.

References

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(12): 2650-66. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>

2. Wang S., Friedman S.L. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. *J Hepatol*. 2020; 73(1): 210–1. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.011>

3. Gandhi C.R. Hepatic stellate cell activation and pro-fibrogenic signals. *J Hepatol*. 2017; 67(5): 1104-5. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.001>

4. Pu S., Zhou H., Liu Y., Liu J., Guo Y., Zhou H. Roles of nuclear receptors in hepatic stellate cells. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 15(8): 879-90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1949288>

5. Garbuzenko D.V. Mechanisms of compensation of structure and function of the liver at its damage and their practical significance. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18(6): 14-21. (in Russian)

6. Liu X., Xu J., Rosenthal S., Zhang L.J., McCubbin R., Meshgin N., et al. Identification of Lineage-Specific Transcription Factors That Prevent Activation of Hepatic Stellate Cells and Promote Fibrosis Resolution. *Gastroenterology*. 2020; 158(6): 1728-44. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.027>

7. Blaner W.S. Hepatic Stellate Cells and Retinoids: Toward A Much More Defined Relationship. *Hepatology*. 2019; 69(2): 484-6. <https://doi.org/10.1002/hep.30293>

8. Wright M.C. The impact of pregnane X receptor activation on liver fibrosis. *Biochem. Soc. Trans*. 2006; 34(Pt 6): 1119-23. <https://doi.org/10.1042/BST0341119>

9. Wandzioch E., Kolterud A., Jacobsson M., Friedman S.L., Carlsson L. Lhx2-/- mice develop liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(47): 16549-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404678101>

10. Narla G., Friedman S.L. Krüppel-like Factors and the Liver. In: *The Biology of Krüppel-like Factors*. Nagai R., Friedman S.L., Kasuga M. (eds). Tokyo, Japan: Springer; 2009; p.: 141-50. https://doi.org/10.1007/978-4-431-87775-2_11

11. Lopez-Sanchez I., Dunkel Y., Roh Y.S., Mittal Y., De Minicis S., Muranyi A., et al. GIV/Girdin is a central hub for profibrogenic signalling networks during liver fibrosis. *Nat. Commun*. 2014; 5: 4451. <https://doi.org/10.1038/ncomms5451>

12. Sturm L., Roth L., Zoldan K., Schultheiss M., Boettler T., Huber J.P., et al. Blood reelin in the progression of chronic liver disease. *Adv. Med. Sci*. 2021; 66(1): 148-54. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.01.006>

13. Kordes C., Bock H.H., Reichert D., May P., Häussinger D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. *Biol. Chem*. 2021; 402(9): 1021-32. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0180>

14. Moran-Salvador E., Garcia-Macia M., Sivaharan A., Sabater L., Zaki M.Y.W., Oakley F., et al. Fibrogenic Activity of MECP2 Is Regulated by Phosphorylation in Hepatic Stellate Cells. *Gastroenterol*. 2019; 157(5): 1398-412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.029>

15. Moran-Salvador E., Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 4(1): 125-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.04.007>

16. Mann J., Chu D.C., Maxwell A., Oakley F., Zhu N.L., Tsukamoto H., et al. MeCP2 controls an epigenetic pathway that promotes myofibroblast transdifferentiation and fibrosis. *Gastroenterol*. 2010; 138(2): 705-14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.002>

17. Page A., Paoli P., Moran Salvador E., White S., French J., Mann J. Hepatic stellate cell transdifferentiation involves genome-wide remodeling of the DNA methylation landscape. *J. Hepatol*. 2016; 64(3): 661-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.024>

18. Elsharkawy A.M., Oakley F., Lin F., Packham G., Mann D.A., Mann J. The NF-kappaB p50:p50:HDAC-1 repressor complex or-

- chestrates transcriptional inhibition of multiple pro-inflammatory genes. *J Hepatol.* 2010; 53(3): 519-27. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.025>
19. Ding N., Hah N., Yu R.T., Sherman M.H., Benner C., Leblanc M., et al. BRD4 is a novel therapeutic target for liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(51): 15713-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522163112>
 20. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12(12): 861-74. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
 21. Szabo G., Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(9): 542-52. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.87>
 22. Massey V., Cabezas J., Bataller R. Epigenetics in Liver Fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 2017; 37(3): 219-30. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1605371>
 23. Bian E.B., Wang Y.Y., Yang Y., Wu B.M., Xu T., Meng X.M., et al. Hotair facilitates hepatic stellate cells activation and fibrogenesis in the liver. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863(3): 674-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.12.009>
 24. Yu F., Jiang Z., Chen B., Dong P., Zheng J. NEAT1 accelerates the progression of liver fibrosis via regulation of microRNA-122 and Kruppel-like factor 6. *J Mol. Med.* 2017; 95: 1191-202. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1586-5>
 25. Machado M.V., Diehl A.M. Hedgehog signalling in liver pathophysiology. *J Hepatol.* 2018; 68(3): 550-62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.017>
 26. Omenetti A., Choi S., Michelotti G., Diehl A.M. Hedgehog signaling in the liver. *J Hepatol.* 2011; 54(2): 366-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.003>
 27. Hung T.M., Hsiao C.C., Lin C.W., Lee P.H. Complex Cell Type-Specific Roles of Autophagy in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Pathogens.* 2020; 9(3): 225. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030225>
 28. Weiskirchen R., Tacke F. Relevance of Autophagy in Parenchymal and Non-Parenchymal Liver Cells for Health and Disease. *Cells.* 2019; 8(1): 16. <https://doi.org/10.3390/cells8010016>
 29. Kim K.M., Han C.Y., Kim J.Y., Cho S.S., Kim Y.S., Koo J.H., et al. Gα12 overexpression induced by miR-16 dysregulation contributes to liver fibrosis by promoting autophagy in hepatic stellate cells. *J Hepatol.* 2018; 68(3): 493-504. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.011>
 30. Duran A., Hernandez E.D., Reina-Campos M., Castilla E.A., Subramaniam S., Raghunandan S., et al. p62/SQSTM1 by Binding to Vitamin D Receptor Inhibits Hepatic Stellate Cell Activity, Fibrosis, and Liver Cancer. *Cancer Cell.* 2016; 30(4): 595-609. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.004>
 31. Deng J., Huang Q., Wang Y., Shen P., Guan F., Li J., et al. Hypoxia-inducible factor-1α regulates autophagy to activate hepatic stellate cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 454(2): 328-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.076>
 32. Fu M.Y., He Y.J., Lv X., Liu Z.H., Shen Y., Ye G.R., et al. Transforming growth factor-β1 reduces apoptosis via autophagy activation in hepatic stellate cells. *Mol. Med. Rep.* 2014; 10(3): 1282-8. DOI: 10.3892/mmr.2014.2383
 33. Li J., Zeng C., Zheng B., Liu C., Tang M., Jiang Y., et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: a new pathway in liver fibrosis. *Clin. Sci. (Lond).* 2018; 132(15): 1645-67. <https://doi.org/10.1042/CS20180177>
 34. Allaire M., Rautou P.E., Codogno P., Lotersztajn S. Autophagy in liver diseases: Time for translation? *J Hepatol.* 2019; 70(5): 985-98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.026>
 35. Francis H., Wu N., Alpini G., Meng F. Hepatocyte Autophagy: Maintaining a Toxic-Free Environment. *Hepatology.* 2020; 72(2): 371-4. <https://doi.org/10.1002/hep.31219>
 36. Shen Y., Malik S.A., Amir M., Kumar P., Cingolani F., Wen J., et al. Decreased Hepatocyte Autophagy Leads to Synergistic IL-1β and TNF Mouse Liver Injury and Inflammation. *Hepatology.* 2020; 72(2): 595-608. <https://doi.org/10.1002/hep.31209>
 37. Boteon Y.L., Laing R., Mergental H., Reynolds G.M., Mirza D.F., Afford S.C., et al. Mechanisms of autophagy activation in endothelial cell and their targeting during normothermic machine liver perfusion. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(48): 8443-51. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8443>
 38. Hung T.M., Huang Y.J., Lin Y.C., Chen Y.H., Wu Y.M., Lee P.H. A critical role of autophagy in regulating the mesenchymal transition of ductular cells in liver cirrhosis. *Sci. Rep.* 2019; 9: 10673. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46764-x>

Сведения об авторе:

Гарбузенко Дмитрий Викторович, доктор мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: garb@inbox.ru