

УДК 616.36-003.93

DOI: 10.14427/jipai.2026.1.44

## Роль факторов роста в патогенезе фиброза печени и перспективы терапевтического воздействия

О.В. Курбатова

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

## The role of growth factors in the pathogenesis of liver fibrosis and prospects for therapeutic impact

O.V. Kurbatova

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Аннотация

Фиброз печени – динамичный и потенциально обратимый процесс, лежащий в основе хронических заболеваний печени и цирроза. Он является одной из ведущих причин смертности в мире. В ответ на хроническое повреждение активируются звездчатые клетки печени (ЗК), которые трансформируются в миофибробласты. Это приводит к избыточному синтезу и накоплению компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) – коллагена, фибронектина, протеогликанов. Центральную роль в этом процессе играют факторы роста, в первую очередь трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), который является главным стимулятором фиброгенеза. Важное значение также имеют тромбоцитарный фактор роста (PDGF) (как митоген для ЗК), фактор роста соединительной ткани (CTGF) (посредник эффектов TGF- $\beta$ ) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (стимулятор ангиогенеза, усиливающего фиброз). Фиброгенез регулируется сложной сетью сигнальных путей: TGF- $\beta$ /Smad (центральный), PDGF, Wnt/ $\beta$ -катенин, Hedgehog, JAK-STAT и NF- $\kappa$ B. Несмотря на глубокое понимание патогенеза, специфических антифибротических препаратов пока не существует. Основная стратегия – устранение причины (этиотропная терапия). Перспективными направлениями лечения фиброза являются: разработка селективных ингибиторов ключевых путей, комбинированная терапия, воздействующая на несколько мишеней одновременно, использование методов регенеративной медицины (стволовые клетки, экзосомы), персонализация подхода на основе биомаркеров, изучение природных соединений (флавоноиды, алкалоиды), модулирующих фибротические пути. Заключение: Факторы роста, особенно TGF- $\beta$ , являются основными мишенями для разработки новых методов лечения фиброза печени. Дальнейшие исследования их взаимодействий и создание таргетных препаратов открывают путь не только к остановке, но и к обращению вспять фиброза, что может значительно улучшить прогноз для миллионов пациентов.

### Summary

Liver fibrosis is a dynamic and potentially reversible process underlying chronic liver diseases and cirrhosis. It is one of the leading causes of mortality worldwide. In response to chronic injury, hepatic stellate cells (HSCs) become activated and transform into myofibroblasts. This leads to excessive synthesis and accumulation of extracellular matrix (ECM) components – collagen, fibronectin, and proteoglycans. Growth factors play a central role in this process, primarily transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), which is the main stimulator of fibrogenesis. Other important factors include platelet-derived growth factor (PDGF) (as a mitogen for HSCs), connective tissue growth factor (CTGF) (a mediator of TGF- $\beta$  effects), and vascular endothelial growth factor (VEGF) (a stimulator of angiogenesis that enhances fibrosis). Fibrogenesis is regulated by a complex network of signaling pathways: TGF- $\beta$ /Smad (central), PDGF, Wnt/ $\beta$ -catenin, Hedgehog, JAK-STAT, and NF- $\kappa$ B. Despite the deep understanding of pathogenesis, specific antifibrotic drugs do not yet exist. Elimination of the cause (etiologic therapy) remains as the primary strategy. Promising directions for the treatment of fibrosis include: development of selective inhibitors of key pathways; combination therapy targeting multiple mechanisms simultaneously; use of regenerative medicine methods (stem cells, exosomes); personalized approaches based on biomarkers; and investigation of natural compounds (flavonoids, alkaloids) that modulate fibrotic pathways. Conclusion: growth factors, especially TGF- $\beta$ , are key targets for the development of new treatments for liver fibrosis. Further research into their interactions and the creation of targeted drugs opens the way not only to halting but also to reversing fibrosis, which could significantly improve the prognosis for millions of patients.

**Ключевые слова**

Фиброз печени, факторы роста, сигнальные пути, терапевтические стратегии.

Фиброз – патологический процесс чрезмерно-го разрастания соединительной ткани в органах, замещающий ткань паренхимы органа [1,2]. Он возникает в ответ на повреждение или воспаление и приводит к нарушению функций органа [3]. Фиброз характеризуется избыточным накоплением компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) – преимущественно коллагенов (I, III типов), фибронектина и протеогликанов [3]. В основе фиброза лежит дисбаланс между синтезом и деградацией матричных компонентов, активация клеток, продуцирующих матрикс, и длительная воспалительная реакция [4].

Эпидемиологическая значимость фибротических заболеваний чрезвычайно высока. Согласно современным данным, до 45% всех случаев смерти в промышленно развитых странах вызваны фиброзом, который может поразить любой орган [5-7]. В мире наблюдается рост распространённости прогрессирующего фиброза и цирроза печени, при этом фиброз занимает 9-е место среди причин смертности [8]. Распространённость хронических заболеваний печени составляет не менее 1,5 млрд человек во всём мире. В России финальная стадия фиброза (цирроз) регистрируется с частотой до 60,5 случаев на 100 тыс. населения, при этом наблюдается скачок смертности от декомпенсированного цирроза за последние десятилетия [9,10].

Фиброз печени – ответ органа на хроническое повреждение, включая вирусные гепатиты, алкоголь, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, токсины, аутоиммунный гепатит, наследственные заболевания [2,11]. Патогенетически токсические, метаболические или вирусные заболевания приводят к повреждению гепатоцитов и инфильтрации иммунными клетками: макрофагами, плазмочитами, нейтрофилами и лимфоцитами [10,12,13]. Среди лимфоцитов ключевую роль играют NK-клетки, NKT-клетки, цитотоксические T-клетки, Th17-лимфоциты [14-18]. При хронических диффузных заболеваниях печени наблюдаются достоверные сдвиги в иммунном статусе лимфоцитов периферической крови в сторону увеличения содержания T-клеток и снижения содержания NK-клеток [17,19].

В случае если печень подвергается хроническим раздражителям, эпителиальные клетки

**Keywords**

Liver fibrosis, growth factors, signaling pathways, therapeutic strategies.

подвергаются некрозу, при этом высвобождаются сигналы повреждения, активные формы кислорода, цитокины и сигналы гибели клеток, приводящие к активации фибробластов. Активированные резидентные макрофаги, секретирующие трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), иницируют клетки врождённого иммунитета, а впоследствии повышенная проницаемость эндотелиальных клеток делает циркулирующие иммунные клетки доступными для фибробластов [3,20,21].

Профибротические цитокины и хемокины из иммунных клеток (нейтрофилов, дендритных клеток, Th17 и Th2 лимфоцитов) непрерывно индуцируют дифференцировку фибробластов и приобретают фиброзный фенотип. Таким образом, огромные молекулы ВКМ (коллаген, эластин, гликозаминогликаны и протеогликаны), высвобождаемые из миофибробластов, чрезмерно накапливаются в микроокружении, что в конечном итоге приводит к образованию рубцов. Кроме того, повреждённые эпителиальные клетки теряют клеточную полярность и трансформируются в миофибробласты, что способствует фиброгенезу [3,22].

При хронических заболеваниях печени дисбаланс профиброгенных и антифиброгенных механизмов вызывает стойкую активацию пролиферирующих, сократительных и мигрирующих миофибробластов, что приводит к избыточной продукции ВКМ. Апоптоз гепатоцитов на первом этапе способствует высвобождению молекулярных паттернов (DAMPs), которые напрямую активируют звёздчатые клетки печени (ЗК). На втором этапе DAMPs привлекают и активируют лимфоциты и макрофаги, которые, в свою очередь, стимулируют трансдифференцировку ЗК, активацию миофибробластов и развитие провоспалительной реакции, через фиброгенные цитокины [22,23]. Избыточное накопление ВКМ является следствием не только усиленного синтеза, но и сниженной деградации. Цитокины, накапливающиеся в фиброзной среде (включая TGF- $\beta$ ), способны запускать работу системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП). Активированная система ММП/ТИМП обуславливает разрушение нативного внеклеточного матрикса [24]. По-

вышение уровня ТИМП блокирует активность ММП, предотвращая тем самым нормальный оборот ВКМ.

Долгое время в медицинской практике господствовала парадигма о необратимости фиброзных изменений. Однако, как отмечают авторы, «доклинические модели и клинические исследования различных систем органов показали, что фиброз – это очень динамичный процесс» [20,25]. Это фундаментальное открытие кардинально изменило терапевтический подход к фибротическим заболеваниям, сместив акцент с паллиативного лечения на поиск методов, способных индуцировать регресс фиброза. При отсутствии устранения причины повреждения печени возможен прогресс до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы; регресс возможен при ликвидации фактора, но протекает гораздо медленнее и неполон [3,25].

Для печени ключевой клеточной мишенью являются ЗК: в состоянии покоя они содержат ретиноиды, а при повреждении гепатоцитов и воспалении ЗК активируются, теряют ретиноиды, приобретают фенотип миофибробластов (альфа-гладкомышечного актина  $\alpha$ -SMA) и начинают продукцию компонентов ВКМ [10,26].

Процесс фиброгенеза тесно интегрирован с хроническим воспалением [10]. Постоянная активация иммунных клеток приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), которые стимулируют фиброгенез [3,27]. Помимо этого, доказана роль окислительного стресса в патогенезе фиброза печени: дисбаланс между выработкой активных форм кислорода, активных форм азота и антиоксидантной защитой, приводит к клеточной дисфункции и повреждению тканей [28], также активные формы кислорода могут непосредственно активировать сигнальные пути и усиливать продукцию провоспалительных медиаторов.

Взаимодействие гепатоцитов, ЗК, эндотелия сосудов, макрофагов, Купферовских клеток в присутствии иммуновоспалительных медиаторов (TNF, IL-1, IL-6), сигналы толл-подобных рецепторов (TLR-сигналы) и окислительный стресс формируют контекст для активации факторов роста и утраты гомеостаза [29]. Факторы роста – это белки или пептиды, которые стимулируют рост, деление и дифференцировку клеток, действуют как сигнальные молекулы, поддерживая взаимодействие между клетками и контролируя такие процессы, как регенерация тканей, развитие кровеносных сосудов и клеточное выживание [3,30]. К факторам роста относят: трансформи-

рующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста нервов (NGF) и фактор роста фибробластов (FGF) и др. [3].

Ключевые взаимодействия при фиброгенезе включают: реципропную активацию TGF- $\beta$  и CTGF (CTGF индуцируется TGF- $\beta$  и усиливает его профибротические эффекты, с участием интегринов  $\alpha$ V и др.) [31]; реципропную активацию PDGF и TGF- $\beta$  (PDGF за счёт пролиферации расширяет пул активированных ЗК, при этом TGF- $\beta$  активирует синтетические функции ЗК, усиливая продукцию компонентов внеклеточного матрикса – это сочетание усиливает фиброгенез [32]); помимо этого, VEGF дополнительно потенцирует действие TGF- $\beta$ : индуцированный VEGF ангиогенез запускает высвобождение латентного TGF- $\beta$  из матрикса и создаёт благоприятные условия для развития фиброгенеза [33]). Сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad рассматривается как центральный регулятор фиброгенеза, его активация приводит к запуску молекулярных механизмов, обеспечивающих формирование фиброзной ткани, данный путь интегрирует сигналы, определяющие прогрессирование фиброзных изменений [34]; PDGF-сигналинг выполняет двойную функцию в отношении миофибробластов: действует как митоген, стимулируя пролиферацию, и как хемотактант, направляющий их миграцию [27,32]; путь Wnt/ $\beta$ -катенин, участвует в регуляции пролиферативной активности клеток и может взаимодействовать с TGF- $\beta$  [10]; Hedgehog-сигналинг играет важную роль в эмбриогенезе и регенерации тканей, а его реактивация при повреждении способствует фиброгенезу [10,35]; сигнальный путь JAK-STAT играет ключевую роль в передаче сигналов цитокинов и факторов роста, является хорошо известным и важным медиатором воспаления [3,10]; сигнальный путь ядерного фактора «каппа-би» (NF- $\kappa$ B) универсального фактора транскрипции, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза, при этом происходит активация (ЗК) напрямую, одновременно усиливается выработка провоспалительных цитокинов [3,36].

TGF- $\beta$ 1 выступает главным профибротическим медиатором в печени: он одновременно активирует синтез компонентов ВКМ, блокирует их разрушение, запускает превращение ЗК в миофибробласты и регулирует воспалительную реакцию [37]. Избыточная экспрессия цитокина TGF- $\beta$ 1 у трансгенных организмов служит пус-

ковым механизмом для прогрессирующего фиброза печени и, помимо этого, сопровождается наличием множественных нарушений структуры паренхимы органа [38]. Пути активации TGF- $\beta$  активируются после высвобождения и связывания латентного (неактивного) TGF- $\beta$  с его рецепторами [39]. Активация TGF- $\beta$  индуцируется за счёт различных факторов, включая протеазы, интегрины, изменения pH и активные формы кислорода. После активации сигнал транслируется посредством множества сигнальных путей.

TGF- $\beta$  активируется двумя способами: через канонический SMAD-зависимый путь и через не-SMAD-зависимые альтернативные пути. При каноническом пути активации латентный комплекс LAP/LTBR в матриксе преобразуется в активный TGF- $\beta$  под влиянием протеолитических, окислительных или механических сигналов, превращаясь в активный TGF- $\beta$ , который связывается с рецепторами типа II/I (ALK5), что приводит к фосфорилированию Smad2/3, созданию комплекса со Smad4 и транслокации в ядро, в итоге усиливается транскрипция генов коллагена,  $\alpha$ -SMA, TIMP и др. [3]. Smad-независимые ветви (MAPK, PI3K/Akt, JAK/STAT, RhoA/ROCK) взаимодействуют с Smad-системой и модифицируют ответ на TGF- $\beta$  [35]. Роль отдельных Smad-белков в фиброзе печени сложна и неоднозначна. При фиброзе печени SMAD3 и SMAD4 способствуют развитию фиброза, а SMAD2 и SMAD7 оказывают защитное действие [34].

CTGF – секретируемый матриксоассоциированный фактор, индуцируемый TGF- $\beta$ ; усиливает трансдукцию сигналов, ведущих к матричному синтезу, и поддерживает пролиферацию и выживание фибробластоподобных клеток [40]. Функциональная роль CTGF тесно связана с сигналингом TGF- $\beta$ ; в отсутствие TGF- $\beta$  CTGF стимулирует пролиферацию фибробластов, однако его способность инициировать трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты ограничена, так как требует присутствия TGF- $\beta$ -сигналинга [3]. У мышей с нокаутом гена CTGF, а также при фармакологическом ингибировании CTGF наблюдается снижение интенсивности рубцевания и синтеза коллагена в экспериментальных моделях, что обуславливает перспективность CTGF в качестве потенциальной терапевтической мишени и диагностического биомаркера фиброзных процессов [41].

VEGF выступает ключевым регулятором ангиогенеза; в условиях хронического повреждения печени VEGF-опосредованный ангиогенез способствует фиброгенезу. При хронических заболеваниях печени VEGF выполняет две крити-

чески важные функции: регулирует образование новых сосудов, обеспечивая кровоснабжение повреждённой ткани, помимо этого, косвенно усиливает фиброгенез через активацию TGF- $\beta$  и стимуляцию миофибробластической дифференцировки [42]. С другой стороны, умеренный ангиогенез поддерживает регенерацию, поэтому в литературе обсуждается не полная блокада VEGF, а модуляция его активности [43]. Локальные варианты VEGF, включая CBD-VEGF, характеризуются специфическим взаимодействием с компонентами матрикса: они способны эффективно стимулировать образование новых сосудов (васкуляризацию) и/или оказывать антифибротическое действие в экспериментальных моделях [44].

Толл-подобный рецептор 4 (TLR4) – это рецептор, участвующий в реакциях врождённого иммунитета. TLR4/NF- $\kappa$ B и TGF- $\beta$  – это две ключевые сигнальные системы в иммунной системе и тканевом гомеостазе, которые могут взаимодействовать между собой. Система TLR4/NF- $\kappa$ B активируется при распознавании патогенов и запускает воспалительный ответ, активация TLR4/NF- $\kappa$ B может стимулировать выработку TGF- $\beta$ , а TGF- $\beta$  может влиять на активность TLR4, воспалительный сигнал усиливает TGF- $\beta$ -реактивность, что создаёт положительные обратные связи между воспалением и рубцеванием [45].

### **Терапевтические стратегии, нацеленные на факторы роста при фиброзе печени**

Несмотря на глубокое понимание патогенеза, в настоящее время не существует одобренных FDA или EMA специфических антифибротических препаратов для лечения болезней печени. Основной существующей стратегией является устранение этиологического фактора (например, противовирусная терапия при гепатитах, воздержание от алкоголя), что может привести к регрессу фиброза на ранних стадиях [3]. Однако это не всегда возможно, и на поздних стадиях фиброза регресс часто бывает неполным. Поэтому разработка целенаправленной антифибротической терапии остаётся актуальной задачей.

Основные перспективы в данной области связаны со следующими направлениями:

1. Разработка селективных ингибиторов. Поиск мишеней, критических для фиброгенеза, но не затрагивающих жизненно важные физиологические функции (например, ингибирование CTGF или отдельных изоформ PDGF и Smad-белков) [40,46].
2. Комбинированная терапия. Одновременное воздействие на несколько ключевых уз-

лов фибротической сети (например, TGF-β + PDGF или воспаление + фиброз) может привести к синергетическому эффекту и преодолеть резистентность [37,47].

3. Репаративная и регенеративная медицина. Использование стволовых клеток, экзосом или микроРНК для модуляции активности факторов роста и стимуляции регенерации печени вместо простого ингибирования фиброза [34,48].
4. Углубление персонализированного подхода. Выявление биомаркеров (таких как сы-

вороточный CTGF [49] или генетические полиморфизмы [21]) для прогнозирования прогрессирования фиброза и подбора наиболее эффективной терапии для конкретного пациента.

На сегодняшний день множество исследований посвящено роли растительных экстрактов и природных молекул в качестве способов влияния на сигнальные пути или окислительный стресс в модельных исследованиях *in vivo/in vitro*, однако их роль в клинической эффективности ещё предстоит изучить более подробно (табл. 1).

**Таблица 1. Механизмы влияния некоторых препаратов и растительных средств на сигнальные пути при формировании фиброза печени**

Сигнальный путь	Усиление	Блокада	Действующее вещество	Ссылка
TGF-β / Smad	Повышенная активация Smad2/3, фиброгенез (эндогенный TGF-β1, Galectin-1/NRP-1 ось)	Ингибирование сигнала, ↓ фосфорилирование Smad2/3, ↓ коллагена, ↓ α-SMA	SB-431542, GW788388, SKI2162, EW-7197, SM16, GL-V9, Amygdalin, Hesperidin, Neoagarooligosaccharide, Miglustat, Ligustroflavone, Pantothenic acid, SAHA, Caffeine, Ferulic acid	[1,3,26, 34,45,50-53]
PDGF / PDGFR	Митогенная активация ЗК (PDGF-B, PDGF-C)	Уменьшение пролиферации ЗК, ↓ ECM	Antrodin C; мультикиназные ингибиторы PDGFR	[32,40,46,54]
CTGF (CCN2) downstream of TGF-β	Вторичный медиатор TGF-β → ↑ коллагена, ↑ α-SMA	Снижение CTGF, ↓ синтез коллагена, ↓ ECM	PEPO, растительные комплексы, антиоксиданты	[3,31,40,41, 46]
VEGF / VEGFR	Ангиогенез, ремоделирование сосудов, активация TGF-β (VEGF-A, HIF-1α-индуцированная активация, CBD-VEGF)	Антиангиогенный и антифибротический эффект	Empagliflozin, Antrodin C	[32,42,44,55]
NF-κB / воспалительный путь	-	Антивоспалительное и антифибротическое действие	PEPO, Hesperidin, Antrodin C	[3,32,40,55]
MAPK (ERK, JNK, p38)	-	Блокада воспаления и пролиферации ЗК	Caffeine, Antrodin C	[32,50,55]
PI3K/Akt	-	Антиангиогенный, антиоксидантный эффект	Saffron extract, флавоноиды	[55]
Gal-1/NRP-1 → TGF-β; Gal-1 / NRP-1 → VEGFR2	Повышение активации TGF-β и VEGFR2	Блокада пути, ↓ порտальной гипертензии и фиброза	Empagliflozin	[55]
RhoA/ROCK	-	Снижение активации ЗК и контрактильности	SB-431542, GL-V9, SAHA, феруловая кислота	[34,45,50,53]
TLR4 / NF-κB / TGF-β кроссток	-	Блокада воспаления и TGF-β-зависимой активации	GL-V9, SAHA, феруловая кислота	[34,45,50]

## Заключение

Изучение роли факторов роста в патогенезе фиброза печени поэтапно эволюционировало, начиная от признания ключевой роли TGF- $\beta$  к осознанию комплексной сети взаимодействий факторов роста (включая PDGF и CTGF) в патогенезе печёночного фиброза. Стало ясно, что фиброз – это динамичный и потенциально обратимый процесс [3,56]. Ростовые факторы TGF- $\beta$ , PDGF, CTGF и VEGF могут служить перспективными биомаркерами для стратификации пациентов, а также могут быть полезны в мониторинге терапевтического ответа на лечение. Помимо этого, эти факторы наряду с сигнальными путями могут быть дополнительными мишенями для таргетной терапии [57]. TGF- $\beta$  остаётся центральной мишенью (воздействие на сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad; ингибирование ALK5 и Smad-фосфорилирования даёт выраженное уменьшение фиброза в доклинических моделях). Учитывая многофункциональность TGF- $\beta$  как цитокина, системная блокада этого фактора сопряжена с существенными рисками. В связи с этим приоритетными направлениями исследований становятся селективные и локальные стратегии воздействия, включая применение матрикс-связывающих форм

и технологий нанодоставки [34,45]. Современные данные свидетельствуют о целесообразности перехода от мономишенным к мультимишенным подходам в терапии фиброза: PDGF, CTGF и VEGF взаимодействуют с TGF- $\beta$  как единая сеть, и их совместное ингибирование даёт лучшие результаты в моделях фиброза печени [58].

Растительные соединения и малые молекулы представляют перспективный класс биоактивных агентов для совершенствования терапии фиброза печени: эти соединения чаще воздействуют на путь TGF- $\beta$ /Smad и связанные пути, кроме того, их воздействие может сопровождаться антиоксидантными и противовоспалительными эффектами (например, гесперидин, неоагаро-олигосахариды, GL-V9 и др.) [59].

Факторы роста остаются центральными игроками в процессах фиброза печени. Дальнейшие исследования их взаимодействий и разработка инновационных методов таргетной терапии открывают реальную перспективу не только для остановки развития фиброза, но и для обращения вспять этого патологического процесса, что может кардинально изменить прогноз для пациентов с хроническими заболеваниями печени во всём мире.

## Литература

1. Brenner D.A. Molecular pathogenesis of liver fibrosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:361-368. PMID: 19768189; PMCID: PMC2744540.
2. Mehal W. Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome. *eGastroenterology.* 2023 Jun;1(1):e100015. doi:10.1136/egastro-2023-100015. PMID: 37946713; PMCID: PMC10634657.
3. Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., et al. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4004. doi:10.3390/ijms24044004.
4. Синяева А.С., Филиппов Е.В. Молекулярные пути прогрессирования фиброза миокарда. Возможности терапии. *Наука молодых — Eruditio Juvenium.* 2024;3:478–487. doi:10.23888/HMJ2024123478-487.
5. Tyndall A., Matucci-Cerinic M., Müller-Ladner U. Future targets in the management of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(3):iii49-53. doi:10.1093/rheumatology/ken484.
6. Резайкин А.В., Кубанова А.А., Резайкина А.В. Неинвазивные исследования кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2009;6:28-32.
7. Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология.* 2020;6:631-636.
8. Щекотова А.П., Невзорова М.С., Ермакова О.А. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени. *Вестник науки и образования.* 2018;17-2(53):54-59.
9. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Рациональный выбор гепатопротекторов в терапии хронических заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(35):50-58. doi:10.33978/2307-3586-2023-19-35-50-58.
10. Akkız H., Gieseler R.K., Canbay A. Liver Fibrosis: From Basic Science towards Clinical Progress, Focusing on the Central Role of Hepatic Stellate Cells. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7873. doi:10.3390/ijms25147873. PMID: 39063116; PMCID: PMC11277292.
11. Jiao K, Yang K, Wang J, et al. 27-Hydroxycholesterol induces liver fibrosis via down-regulation of trimethylation of histone H3 at lysine 27 by activating oxidative stress; effect of nutrient interventions. *Free Radic Biol Med.* 2024 Jan;210:462-477. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.043. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38056577.
12. Jeong J, Hsu SJ, Horikami D, et al. Liver Lymphatic Dysfunction as a Driver of Fibrosis and Cirrhosis Progression. *bioRxiv [Preprint].* 2025 Jan 14:2025.01.11.632552. doi:10.1101/2025.01.11.632552. PMID: 39868144; PMCID: PMC11760260.
13. Fabre T, Molina MF, Soucy G, G et al. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF- $\beta$ -dependent liver fibrosis. *Sci Immunol.* 2018 Oct 26;3(28):eaar7754. doi:10.1126/sciimmunol.aar7754. PMID: 30366940.
14. Lan Q, Fan H, Quesniaux V, et al. Induced Foxp3+ regulatory T cells: A potential new weapon to treat autoimmune and inflammatory diseases? *J Mol Cell Biol.* 2011;4(1):22-8. doi:10.1093/jmcb/mjr039.
15. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;18(3):151-166. doi:10.1038/s41575-020-00372-7. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128017.
16. Савченко А.А., Тихонова Е.П., Анисимова А.А., и др. Взаимосвязь фенотипа NKT-клеток и степени фиброза печени у больных хроническим гепатитом С до и после лечения. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2024;(4):60-69. doi:10.18565/epidem.2024.14.4.60-9.

17. Курбатова О.В., Купцова Д.Г., Безрукавникова Л.М., и др. Особенности иммунного статуса у детей с болезнью Вильсона-Коновалова при разных стадиях фиброза печени. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(4):453-460. doi:10.46235/1028-7221-1193-FOI.
18. Курбатова О.В., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., и др. Роль малых популяций лимфоцитов при формировании фиброза печени у детей с гликогеновой болезнью. *Российский иммунологический журнал*. 2023;26(3):337-344. doi:10.46235/1028-7221-10013-ROM.
19. Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., и др. Показатели клеточного иммунитета и метаболизм лимфоцитов у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа при разных стадиях фиброза печени. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2024;2:75-83. doi:10.14427/jipai.2024.2.75.
20. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019 Feb;65:37-55. doi:10.1016/j.mam.2018.09.002. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30213667.
21. Терешкин Н.А., Макашова В.В., Понежева Ж.Б., и др. Значение биомаркеров как предикторов риска развития цирроза печени в исходе хронического гепатита С (обзор литературы). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(11):654-660. doi:10.32364/2587-6821-2024-8-11-8.
22. Xue T, Qiu X, Liu H, et al. Epigenetic regulation in fibrosis progress. *Pharmacol Res*. 2021 Nov;173:105910. doi:10.1016/j.phrs.2021.105910. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34562602.
23. Zhang G, Shi L, Li J, et al. Antler thymosin  $\beta$ 10 reduces liver fibrosis via inhibiting TGF- $\beta$ 1/SMAD pathway. *Int J Biol Macromol*. 2024 Apr;264(Pt 1):130502. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.130502. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38428779.
24. Chang ZY, Chen CC, Liu HM, et al. Positive Effects of Ger-Gen-Chyn-Lian-Tang on Cholestatic Liver Fibrosis in Bile Duct Ligation-Challenged Mice. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 26;20(17):4181. doi:10.3390/ijms20174181. PMID: 31455001; PMCID: PMC6747316.
25. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi:10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.
26. Guo Z, Liu X, Zhao S, et al. RUNX1 promotes liver fibrosis progression through regulating TGF- $\beta$  signalling. *Int J Exp Pathol*. 2023 Aug;104(4):188-198. doi:10.1111/iep.12474. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37070207; PMCID: PMC10349244.
27. Beljaars L, Daliri S, Dijkhuizen C, et al. WNT-5A regulates TGF- $\beta$ -related activities in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Mar 1;312(3):G219-G227. doi:10.1152/ajpgi.00160.2016. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28057611.
28. Cao R, Cao C, Hu X, et al. Kaempferol attenuates carbon tetrachloride (CCl4)-induced hepatic fibrosis by promoting ASIC1a degradation and suppression of the ASIC1a-mediated ERS. *Phytomedicine*. 2023 Dec;121:155125. doi:10.1016/j.phymed.2023.155125. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37820466.
29. Rampa DR, Feng H, Allur-Subramanian S, et al. Kinin B1 receptor blockade attenuates hepatic fibrosis and portal hypertension in chronic liver diseases in mice. *J Transl Med*. 2022 Dec 13;20(1):590. doi:10.1186/s12967-022-03808-7. PMID: 36514072; PMCID: PMC9746183.
30. Hu N, Guo C, Dai X, et al. Forsythiae Fructuse water extract attenuates liver fibrosis via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ /smads signaling pathways. *J Ethnopharmacol*. 2020 Nov 15;262:113275. doi:10.1016/j.jep.2020.113275. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810620.
31. Sun C, Fan W, Basha S, et al. Extracellular matrix protein 1 binds to connective tissue growth factor against liver fibrosis and ductular reaction. *Hepatol Commun*. 2024 Oct 30;8(11):e0564. doi:10.1097/HC9.0000000000000564. PMID: 39470347; PMCID: PMC11524739.
32. Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, et al. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol*. 2007 Jun;46(6):1064-1074. doi:10.1016/j.jhep.2007.01.029. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17397961.
33. Ghazaiean M, Riss PJ, Mardanshahi A, et al. Fibrotic Disease: from Signaling Pathways and Biomarkers to Molecular Imaging. *Mol Imaging Biol*. 2025 Aug 11. doi:10.1007/s11307-025-02038-9. Epub ahead of print. PMID: 40790290.
34. Xu F, Liu C, Zhou D, et al. TGF- $\beta$ /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem*. 2016 Mar;64(3):157-167. doi:10.1369/0022155415627681. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26747705; PMCID: PMC4810800.
35. Sircana A, Paschetta E, Saba F, et al. Recent Insight into the Role of Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1745. doi:10.3390/ijms20071745.
36. Kuang X, Naiki-Ito A, Kawamura H, et al. Hepatic stellate cell inhibition by angiotensin II receptor blocker mitigates liver injury and fibrosis via NF- $\kappa$ B-galectin-3 suppression in a rat nonalcoholic steatohepatitis model. *Arch Toxicol*. 2025 Aug;99(8):3393-3412. doi:10.1007/s00204-025-04075-3. Epub 2025 Jun 9. PMID: 40488883.
37. Siapoush S, Rezaei R, Alavifard H, et al. Therapeutic implications of targeting autophagy and TGF- $\beta$  crosstalk for the treatment of liver fibrosis. *Life Sci*. 2023 Sep 15;329:121894. doi:10.1016/j.lfs.2023.121894. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37380126.
38. Sahin H, Borkham-Kamphorst E, Kuppe C, et al. Chemokine Cxcl9 attenuates liver fibrosis-associated angiogenesis in mice. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1610-9. doi:10.1002/hep.25545. PMID: 22237831.
39. Yu S, Ericson M, Fanjul A, et al. Genome-wide CRISPR Screening to Identify Drivers of TGF- $\beta$ -Induced Liver Fibrosis in Human Hepatic Stellate Cells. *ACS Chem Biol*. 2022 Apr 15;17(4):918-929. doi:10.1021/acscchembio.2c00006. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35274923; PMCID: PMC9016707.
40. Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. *Hepatol Res*. 2003 May;26(1):1-9. doi:10.1016/s1386-6346(03)00115-3. PMID: 12787797.
41. Zhang D, Wang NY, Yang CB, et al. The clinical value of serum connective tissue growth factor in the assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar;55(3):767-774. doi:10.1007/s10620-009-0781-9. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19294506.
42. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynol Pol*. 2011;62(5):444-455. PMID: 22069106.
43. Weiskirchen R. Hepatoprotective and Anti-fibrotic Agents: It's Time to Take the Next Step. *Front Pharmacol*. 2016 Jan 7;6:303. doi:10.3389/fphar.2015.00303.
44. Wu K, Huang R, Wu H, et al. Collagen-binding vascular endothelial growth factor attenuates CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Mol Med Rep*. 2016 Nov;14(5):4680-4686. doi:10.3892/mmr.2016.5826. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27748931; PMCID: PMC5102039.
45. Algandaby MM, Breikaa RM, Eid BG, et al. Icariin protects against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: Implication of anti-angiogenic and anti-autophagic properties. *Pharmacol Rep*. 2017 Aug;69(4):616-624. doi:10.1016/j.pharep.2017.02.016. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28505603.
46. Chen C, Li X, Wang L. Thymosin $\beta$ 4 alleviates cholestatic liver fibrosis in mice through downregulating PDGF/PDGFR and TGF $\beta$ /Smad pathways. *Dig Liver Dis*. 2020 Mar;52(3):324-330. doi:10.1016/j.dld.2019.08.014. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31542221.
47. Elzoheiry A, Ayad E, Omar N, et al. Anti-liver fibrosis activity of curcumin/chitosan-coated green silver nanoparticles. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):18403. doi:10.1038/s41598-022-23276-9. PMID: 36319750; PMCID: PMC9626641.

48. Saki S, Monjezi S, Ghaffari F, et al. Unraveling the Exosome-miR-133a Axis: Targeting TGF- $\beta$  Signaling via WJ-MSC-Derived Exosomes for Anti-Fibrotic Therapy in Liver Fibrosis. *Iran Biomed J.* 2024 Sep 1;28(5 & 6):235-44. doi:10.61186/ibj.4357. PMID: 39629623; PMCID: PMC11829155.
49. Kovalenko E, Tacke F, Gressner OA, et al. Validation of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) and its gene polymorphisms as noninvasive biomarkers for the assessment of liver fibrosis. *J Viral Hepat.* 2009 Sep;16(9):612-620. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01110.x. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19243500.
50. Hsu WH, Liao SC, Chyan YJ, et al. SAHA and Ferulic Acid Attenuate Liver Fibrosis by Inhibiting the TGF- $\beta$ 1/Smad Pathway in Hepatic Stellate Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 May 23;20(10):2537. doi:10.3390/ijms20102537. PMID: 31126120; PMCID: PMC6566881.
51. Yang JH, Ku SK, Cho ILJ, et al. Neoagarooligosaccharide Protects against Hepatic Fibrosis via Inhibition of TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 18;22(4):2041. doi:10.3390/ijms22042041. PMID: 33670808; PMCID: PMC7922480.
52. Megahed A, Gadalla H, Filimban WA, et al. Hesperidin ameliorates thioacetamide-induced liver fibrosis via antioxidative and anti-inflammatory mechanisms targeting TGF- $\beta$ / $\alpha$ -SMA pathways in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2024 Jan-Dec;38:3946320241309004. doi:10.1177/03946320241309004. PMID: 39707862; PMCID: PMC11663270.
53. Guo Y, Tian G, Chen X, et al. GL-V9 ameliorates liver fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ /smad pathway. *Exp Cell Res.* 2023 Apr 1;425(1):113521. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113521. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841325.
54. Lin KH, Wu MY, Lin PY, et al. Antrodin C, a maleimide derivative from *Antrodia cinnamomea*, improves liver fibrosis by regulating TGF- $\beta$ 1 and PDGF-BB signaling in rats. *Int Immunopharmacol.* 2020 Sep;86:106744. doi:10.1016/j.intimp.2020.106744. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32595134.
55. Yu F, Liu X, Li Z, et al. Empagliflozin Ameliorates Liver Fibrosis in NASH Mice by Targeting Galectin-1/NRP-1 Axis-Mediated TGF- $\beta$  and VEGFR2 Pathways. *Sci Rep.* 2021 Nov 4;11(1):21681. doi: 10.1038/s41598-021-01176-8. PMID: 34737362; PMCID: PMC8571322.
56. Zhou J, Liang Y, Pan JX, et al. Protein extracts of *Crassostrea gigas* alleviate CCl4-induced hepatic fibrosis in rats by reducing the expression of CTGF, TGF- $\beta$ 1 and NF- $\kappa$ B in liver tissues. *Mol Med Rep.* 2015 Apr;11(4):2913-2920. doi:10.3892/mmr.2014.3019. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25434425.
57. Jönsson C, Ma'ayeh S, Zhang B, et al. Vascular endothelial growth factor A, a potential non-invasive biomarker for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease progression. *Clin Biochem.* 2025 Jun;137:110920. doi:10.1016/j.clinbiochem.2025.110920. Epub 2025 Mar 22. PMID: 40127834.
58. Alatas FS, Matsuura T, Pudjadi AH, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Agonist Attenuates Liver Fibrosis by Several Fibrogenic Pathways in an Animal Model of Cholestatic Fibrosis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020 Jul;23(4):346-355. doi:10.5223/pghn.2020.23.4.346. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32704495; PMCID: PMC7354870.
59. Megahed A, Gadalla H, Filimban WA, et al. Hesperidin ameliorates thioacetamide-induced liver fibrosis via antioxidative and anti-inflammatory mechanisms targeting TGF- $\beta$ / $\alpha$ -SMA pathways in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2024 Jan-Dec;38:3946320241309004. doi:10.1177/03946320241309004. PMID: 39707862; PMCID: PMC11663270.

### Сведения об авторе

Курбатова Ольга Владимировна – к.м.н., руководитель лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: putintseva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9213-5281.

Поступила 20.12.2025.