

Ю.А. Соловьева, В.И. Пожидаева, А.В. Сорокина

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Аннотация: Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Значительная доля проявлений и осложнений хронических заболеваний печени обусловлена фиброзом печени и последующим его переходом в цирроз печени. Начальным и, более того, ключевым звеном в формировании фиброзных изменений печени являются синусоидальные эндотелиальные клетки печени (LSEC). Ввиду уникальной структуры и центральному положению эндотелиальной ткани печени в патогенезе фиброза, представляется актуальным представление современных данных в виде настоящего обзора. LSEC – это единственные эндотелиальные клетки в организме, лишенные базальной мембраны и содержащие трансцеллюлярные поры – фенестры. На самых начальных этапах процесса фиброгенеза LSEC меняют свой фенотип: теряют фенестры и развивают базальную мембрану, превращаясь в непрерывный эндотелий. LSEC участвуют в фиброзе посредством секреции ангиокринных сигналов, которые действуют как паракринные факторы, уравнивающие реакцию печени на повреждение в сторону фиброза или регенерации. Клетки LSEC чувствительны к малейшим изменениям микросреды, при длительном воздействии быстро меняют свой фенотип, нарушаются их многочисленные функции, в том числе сосудорасширяющая, противовоспалительная, антитромботическая и антифиброзная, а также регуляция ангиогенеза и регенерации, предотвращение активации HSC. Такие изменения фенотипа называются эндотелиальной дисфункцией. Потеря клетками LSEC фенестр (капилляризация) является начальным событием при фиброзе печени. Он предшествует активации HSC и способствует фиброзу и прогрессированию цирроза печени. Фенестры поддерживают гомеостаз печени, способствуют эффективной транспортировке липопротеинов, регулируют регенерацию печени и иммунную толерантность. Размеры фенестр LSEC составляют примерно 50-200 нм в диаметре, и большинство из них сгруппировано в несколько десятков ультраструктур, называемых ситовидными пластинками. Хроническое повреждение печени приводит к глубокой дедифференцировке LSEC, которые теряют свои вазопротекторные свойства и становятся сосудосуживающими, провоспалительными и протромботическими.

СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна – ст. преп. кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000 г. Якутск, ул. Ойунского, 27, кв. 317. Телефон: 8-924-560-15-91. E-mail: md.pop@mail.ru

SOLOVEVA Yulia Alekseevna – Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000 Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27, apt. 317. Phone: 8-924-560-15-91. E-mail: md.pop@mail.ru

ПОЖИДАЕВА Валентина Ивановна – студент 2 курса стоматологического факультета группы 201-2 медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес 677008 г. Якутск, ул. Лермонтова, 102, кв. 206. Телефон: +7-924-563-67-57. E-mail: Chemodan_zla@mail.ru

POZHIDAEVA Valentina Ivanovna – 2nd year student, group 201-2, Faculty of Dentistry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677008 Yakutsk, ul. Lermontova 102, apt. 206. Phone: +7-924-563-67-57. E-mail: Chemodan_zla@mail.ru

СОРОКИНА Анастасия Вячеславовна – студент 2 курса стоматологического факультета группы 201/1 медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677027 г. Якутск, ул. Горького, 94, кв. 129. Телефон: 8-999-467-54-06. E-mail: nastya14mor@mail.ru

SOROKINA Anastasia Vyacheslavovna – 2nd year student, group 201/1, Faculty of Dentistry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677027 Yakutsk, ul. Gorkogo, 94, apt. 129. Phone: +7-999-467-54-06. E-mail: nastya14mor@mail.ru

Основные молекулярные нарушения регуляции, наблюдаемые в LSEC при хроническом заболевании печени, включают потерю фенестр и развитие базальной мембраны, которые препятствуют обмену молекул, таких как липопротеины и кислород, с гепатоцитами, способствуя стеатозу и паренхиматозному апоптозу; снижение NO за счет подавления KLF2 и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вместе с усилением поглощения NO, опосредованного АФК, что приводит к активации звездчатых клеток печени и отложению внеклеточного матрикса; повышенную продукцию вазоконстрикторов (таких как эндотелин 1 или тромбоксан А2) и провоспалительных цитокинов, что еще больше усугубляет сужение синусоидов. Эти патологические изменения приводят к синусоидальной вазоконстрикции, микрососудистой дисфункции, фиброзу и, в конечном итоге, к развитию портальной гипертензии. Таким образом, LSEC играют сложные взаимосвязанные роли в поддержании гомеостаза печени и участвуют в качестве факторов воспаления и фиброгенеза при заболеваниях печени. Их уникальное положение, фенотип и функция делают их привлекательными кандидатами для органоспецифической терапии, и вполне вероятно, что в будущем будет испытано больше методов лечения, нацеленных на эти клетки, в качестве новых методов лечения для уменьшения повреждения печени и воспаления, а также для предотвращения или обращения вспять фиброгенеза.

Ключевые слова: печень, синусоидальные эндотелиальные клетки печени, LSEC, фиброз печени, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс.

Yu. A. Soloveva, V.I. Pozhidaeva, A.V. Sorokina

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN THE FORMATION OF LIVER FIBROSIS

Abstract. Chronic liver disease is a worldwide health problem. A significant proportion of the manifestations and complications of chronic liver diseases is due to liver fibrosis and its subsequent transition to liver cirrhosis. The initial and the key link in the formation of fibrotic changes in the liver are liver sinusoidal endothelial cells (LSEC). In view of the unique structure and central position of the liver endothelial tissue in the pathogenesis of fibrosis, it seems relevant to present current data in the form of this review. LSECs are the only endothelial cells in the body that lack a basement membrane and contain transcellular pores called fenestrae. At the initial stages of the fibrogenesis process, LSECs change their phenotype: they lose fenestrae and develop a basement membrane, turning into a continuous endothelium. LSECs are involved in fibrosis through the secretion of angiocrine signals that act as paracrine factors that balance the liver's response to injury towards fibrosis or regeneration. LSEC cells are very sensitive to the slightest changes in the microenvironment, with prolonged exposure they quickly change their phenotype, their numerous functions are disrupted, including vasodilator, anti-inflammatory, antithrombotic and antifibrotic, as well as the regulation of angiogenesis and regeneration, and prevention of HSC activation. Such changes in the phenotype are called endothelial dysfunction. Loss of fenestres (capillaryization) by LSEC cells is the initial event in liver fibrosis. It precedes HSC activation and promotes fibrosis and progression to cirrhosis. Fenestra maintains liver homeostasis, promotes efficient transport of lipoproteins, regulates liver regeneration and immune tolerance. LSEC fenestra are approximately 50-200 nm in diameter, and most of them are clustered into several dozen ultrastructures called sieve plates. Chronic liver injury leads to deep dedifferentiation of LSECs, which lose their vasoprotective properties and become vasoconstrictive, proinflammatory, and prothrombotic. Major molecular dysregulations seen in LSEC in chronic liver disease include fenestra loss and basement membrane development that interfere with the exchange of molecules such as lipoproteins and oxygen with hepatocytes, promoting steatosis and parenchymal apoptosis; reduction of NO by suppression of KLF2 and endothelial NO synthase (eNOS) activity, together with an increase in ROS-mediated NO uptake, leading to activation of hepatic stellate cells and deposition of extracellular matrix; increased production of vasoconstrictors (such as endothelin 1 or thromboxane A2) and pro-inflammatory cytokines, further exacerbating sinusoidal constriction. These pathological changes lead to sinusoidal vasoconstriction, microvascular dysfunction, fibrosis, and ultimately portal hypertension. Thus, LSECs play complex interrelated roles in maintaining liver homeostasis and are involved as factors in inflammation and fibrogenesis in liver diseases. Their unique position, phenotype, and function make them attractive candidates for organ-specific therapies, and it is likely that more therapies targeting these cells will be tested in the future as novel therapies to reduce liver damage and inflammation, and to prevent or reversal of fibrogenesis.

Keywords: liver, liver sinusoidal endothelial cells, LSEC, liver fibrosis, endothelial dysfunction, oxidative stress.

Введение.

Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире, от которой страдают более 800 миллионов человек, а уровень смертности составляет около 2 миллионов смертей в год [1, 2]. Хронические заболевания печени в основном обусловлены хронической инфекцией гепатотропными вирусами, такими как вирус гепатита В [3] и вирус гепатита С [4], избыточное потребление алкоголя (алкогольная болезнь печени) [5], неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [6], аутоиммунные заболевания печени, включая первичный билиарный цирроз (ПБЦ) [7], первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [8] и аутоиммунный гепатит (АИГ) [9], наследственные заболевания, включая болезнь Вильсона [10], гемохроматоз [11] и дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина [12]. Значительная доля проявлений и осложнений хронических заболеваний печени обусловлена фиброзом печени и последующим его переходом в цирроз печени (ЦП) [13, 14]. ЦП в свою очередь обуславливает высокий риск развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), который составляет 75 – 80 % первичных злокачественных новообразований печени, являясь пятой по распространенности солидной злокачественной опухолью и третьей ведущей причиной смерти от рака во всем мире [15].

Фиброгенез печени представляет собой динамичный, высокоинтегрированный молекулярный, клеточный и тканевой процесс, ответственный за прогрессирующее избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса и поддерживаемый активацией печеночных миофибробластов, гетерогенной популяцией пролиферативных, мигрирующих и профиброгенных клеток, которые также модулируют воспалительный/иммунный ответ и ангиогенез [16, 17, 18]. Данные изменения в конечном итоге приводят к прогрессирующему фиброзу паренхимы и развитию ЦП, конечной стадии хронического заболевания печени.

Начальным и, более того, ключевым звеном в формировании фиброзных изменений печени являются синусоидальные эндотелиальные клетки печени (Liver sinusoidal endothelial cell – LSEC), образующие уникальную структуру в составе так называемой «чудесной сети» – печеночные синусоиды [19, 20]. Ввиду уникальной структуры и центрального положения эндотелиальной ткани печени в патогенезе фиброза представляется актуальным представление современных данных в виде настоящего обзора.

Эндотелий как центральное звено патогенеза фиброза печени. Печень обладает уникальным сосудистым снабжением, где взаимодействуют две основные венозные сосудистые системы (воротная вена и нижняя полая вена, так называемая «чудесная сеть») и печеночная артерия. Сосуды последовательно разветвляются на большее количество ветвей и капилляров, пока не сходятся и не образуют сосудистую сеть, которая покрывает печеночный синусоид [21, 22]. Гепатоциты, организованные в шестиугольные дольки, представляют собой паренхиматозные клетки печени, отделенные от тонкостенного синусоидального эндотелия пространством Диссе. В этом пространстве располагаются звездчатые клетки печени, способствующие поддержанию синусоидального тонуса и жесткости печени за счет высвобождения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Резидентные макрофаги, происходящие из моноцитов, также известные как клетки Купфера, находятся в просвете синусоидов и являются первой линией защиты иммунной системы печени [19, 20, 21].

LSEC – это единственные эндотелиальные клетки в организме, лишенные базальной мембраны и содержащие трансцеллюлярные поры, называемые фенестрами [23, 24]. Пористость синусоидальных LSEC обеспечивает двунаправленный пассивный транспорт липопротеинов, лекарств и растворенных веществ между капиллярами печени и паренхимой печени. Эта пористость реализуется через фенестры – трансцеллюлярные поры диаметром в диапазоне 50–300 нм,

обычно сгруппированные вместе в ситовидных пластинах [25]. LSEC и клетки Купфера выступают первым защитным барьером и способствуют гемостазу, тромбозу, транспорту метаболитов, воспалению, ангиогенезу и регуляции сосудистого тонуса. Они участвуют в клеточном ответе печени на повреждение, регулируя соседние клетки [26, 27]. Это в основном звездчатые клетки печени (HSC), являющиеся основным источником внеклеточного матрикса (ECM). Фиброз – это обратимая реакция на острое или хроническое повреждение, представляющее собой накопление ECM для ограничения повреждающего фактора, которое может быть устранено после его устранения. Однако если повреждающий стимул превышает регенеративную способность печени и повреждение сохраняется, то реакция становится чрезмерной и приводит к прогрессированию фиброза, заменяя клетки печеночной паренхимы на рубцовую ткань, которая нарушает сосудистую архитектуру и паренхиму печени [28]. На самых начальных этапах процесса фиброгенеза LSEC меняют свой фенотип: теряют фенестры и развивают базальную мембрану (напомним, LSEC – единственные эндотелиальные клетки, не имеющие базальной мембраны в организме человека), превращаясь в непрерывный эндотелий. Этот процесс называется капилляризацией [29, 30]. LSEC участвуют в фиброзе посредством секреции ангиокринных сигналов, которые действуют как паракринные факторы, уравнивающие реакцию печени на повреждение в сторону фиброза или регенерации [31].

Окислительный стресс как триггер дисфункции LSEC. Как было сказано выше, LSEC управляют начальным ответом на воздействие повреждающих факторов: белков вирусов гепатита В, гепатита С, триглицеридов и т.д. Дисфункция эндотелия главным образом зависит от образования активных форм кислорода (АФК) и воспалительного процесса [32, 33]. Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между производством оксидантов и антиоксидантной защитой, который может привести к повреждению биологических систем [34]. АФК могут индуцировать активацию HSC, что приводит к отложению белков внеклеточного матрикса (ВКМ), фиброзу, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Антиоксиданты, ядерный фактор-2, родственный фактору-2 (NRF2), и оксид азота (NO) играют антифиброзную роль, ингибируя активацию HSC, индуцированную АФК. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) может синтезировать большие количества NO в печени [35, 36].

Помимо активации HSC, АФК избирательно повреждают LSEC и изменяют фенотип LSEC при повреждении печени, а также модулируют экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов в воспалительных клетках [37], инициируя устойчивый воспалительный ответ [38].

Воспаление также инициируется в результате повреждения печени, вызванного несколькими причинами, включая инфекции, некроз тканей и инородные тела (такие как липиды). Воспаление само по себе также способно изменять сосудорасширяющую способность LSEC за счет снижения биодоступности NO и увеличения продукции АФК за счет изменения проницаемости и приспособленности митохондрий, что в целом способствует дисфункции LSEC [39].

Эндотелиальная дисфункция и прогрессирование фиброза. Клетки LSEC чувствительны к малейшим изменениям микросреды, при длительном воздействии быстро меняют свой фенотип, нарушаются их многочисленные функции, в том числе сосудорасширяющая, противовоспалительная, антитромботическая и антифиброзная, а также регуляция ангиогенеза и регенерации, предотвращение активации HSC. Такие изменения фенотипа называются эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция возникает еще до начала фиброза независимо от происхождения повреждения. Рассмотрим основные компоненты [19, 20].

Потеря клетками LSEC фенестр (капилляризация) является начальным событием при фиброзе печени. Он предшествует активации HSC и способствует фиброзу и прогрессированию циррозу печени [17, 18]. Фенестры поддерживают гомеостаз печени, способствуют эффективной транспортировке липопротеинов, регулируют регенерацию печени и иммунную толерантность. Размеры фенестр LSEC составляют примерно 50 – 200 нм в диаметре, и большинство из них сгруппировано в несколько десятков ультраструктур, называемых ситовидными пла-

стинками [41]. Не только сужение фенестр, но и образование ВКМ в пространстве Диссе и последующее превращение его в базальную мембрану нарушают двунаправленное прохождение молекул, увеличивая отложение богатых триглицеридами остатков хиломикронов в сосудистом русле и усугубляя повреждение печени. Кроме того, капилляризация часто приводит к снижению клиренса лекарственных веществ, а также к меньшему взаимодействию между клетками Купфера и гепатоцитами. Капилляризация является динамическим процессом, и он может быть обращен вспять после удаления триггера [42].

Известно, что NO контролирует фенотип LSEC. Синтез NO регулируется: фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), секретлируемый HSC, гепатоцитами; транскрипционным фактором KLF2), регулирующим биодоступность NO, а также геном eNOS. Одним из ключевых событий, связанных с эндотелиальной дисфункцией, является нарушение регуляции сосудистого тонуса. Во время повреждения печени LSEC снижают свою способность вырабатывать и реагировать на NO, циклооксигеназу и простагландин I₂ (PGI₂) и увеличивают выработку вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбосан A₂, ангиотензин II). Это нарушение равновесия не только изменяет фенотип LSEC, но также способствует активации HSC, способствуя его активации и способности к сокращению. Более того, активированные HSC обладают сократительной способностью и, поскольку они находятся над эндотелием, они дополнительно повышают сосудистый тонус [43, 44].

Ввиду уникального положения эндотелиальной ткани печени и ее постоянного взаимодействия с продуктами бактериального происхождения LSEC индуцируют экспрессию противовоспалительных цитокинов для поддержания состояния иммунной невосприимчивости [45]. Однако в присутствии повреждающих стимулов может возникнуть устойчивый иммунный ответ, и LSEC становятся провоспалительными и начинают секретировать широкий спектр цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 и CCL2). Более того, поврежденные гепатоциты и воспалительные клетки выделяют медиаторы воспаления, способные дополнительно активировать LSEC и пролонгировать воспалительную реакцию [46]. Таким образом, LSEC действуют как эффекторные клетки, способствующие воспалению, и являются основными мишенями воспалительных клеток, способствуя обоим путям усиления фиброзного ответа.

Потеря анти-тромботических свойств. Во время эндотелиальной дисфункции LSEC теряют свой антитромботический фенотип, изменяя экспрессию про- и антитромботических факторов. Дисфункциональный LSEC подвергается воздействию фактора Виллебранда, интегрин и другие рецепторы, которые взаимодействуют с активированными тромбоцитами, что в конечном итоге приводит к образованию тромбов, а также ослабляет экспрессию тромбомодулина, NO или PGI₂. LSEC, способствуя активации каскада свертывания и, в частности, генерации тромбина и рецепторов, активируемых протеазой (PARs), может индуцировать микротромбоз и отмирание паренхимы, процессы, связанные с прогрессированием фиброза [38, 39, 40].

LSEC при хроническом повреждении печени. Хроническое повреждение печени приводит к глубокой дедифференцировке LSEC, которые теряют свои вазопротекторные свойства и становятся сосудосуживающими, провоспалительными и протромботическими. Основные молекулярные нарушения регуляции, наблюдаемые в LSEC при хроническом заболевании печени, включают потерю фенестр и развитие базальной мембраны, которые препятствуют обмену молекул, таких как липопротеины и кислород, с гепатоцитами, способствуя стеатозу и паренхиматозному апоптозу; снижение NO за счет подавления KLF2 и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вместе с усилением поглощения NO, опосредованного АФК, что приводит к активации звездчатых клеток печени и отложению внеклеточного матрикса; повышенную продукцию вазоконстрикторов (таких как эндотелин 1 или тромбосан A₂) и провоспалительных цитокинов, что еще больше усугубляет сужение синусоидов. Эти патологические изменения приводят к синусоидальной вазоконстрикции, микрососудистой дисфункции, фиброзу и, в конечном итоге, к развитию портальной гипертензии.

Здоровая печень обладает способностью к регенерации после повреждения, но, когда регенеративный ответ недостаточен или превышен, развивается фиброз. Решающая роль в регенеративном ответе печени принадлежит LSEC путем контроля пролиферации гепатоцитов. LSEC управляет реакцией микросреды печени и балансирует регенерацию над фиброзом. Однако aberrантная активация LSEC в контексте хронического повреждения провоцирует потерю их регенеративной способности и вызывает фиброз печени [41, 42].

Таким образом, LSEC играют сложные взаимосвязанные роли в поддержании гомеостаза печени и участвуют в качестве факторов воспаления и фиброгенеза при заболеваниях печени. Их уникальное положение, фенотип и функция делают их привлекательными кандидатами для органоспецифической терапии, и вполне вероятно, что в будущем будет испытано больше методов лечения, нацеленных на эти клетки, в качестве новых методов лечения для уменьшения повреждения печени и воспаления, а также для предотвращения или обращения вспять фиброгенеза.

Литература

1. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Mol Aspects Med.* – 2019. – № 65 – P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
2. Ginès P., Castera L., Lammert F. et al. LiverScreen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases // *Hepatology.* – 2022. – № 75(1). – P. 219-228. doi: 10.1002/hep.32163.
3. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 3(6). – P. 383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
4. Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C // *Lancet.* – 2019. – № 394(10207). – P. 1451-1466. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
5. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – № 4(1). – P. 16. doi: 10.1038/s41572-018-0014-7.
6. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *Lancet.* – 2021. – № 397(10290). – P. 2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
7. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis // *Clin Mol Hepatol.* – 2021. – № 27(1). – P. 1-21. doi: 10.3350/cmh.2020.0028.
8. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis // *Pathologica.* – 2021. – № 113(3). – P. 170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245.
9. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies // *J Immunol Res.* – 2019. – № 2019. P.9437043. doi: 10.1155/2019/9437043.
10. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update // *Hepatology.* – 2020. – № 71(2). – P. 722-732. doi: 10.1002/hep.30911.
11. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Lóréal O. Haemochromatosis // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – № 4. P. 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
12. Craig T.J., Henao M.P. Advances in managing COPD related to $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder // *Allergy.* – 2018. – № 73(11). – P. 2110-2121. doi: 10.1111/all.13558.
13. Sun M., Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2015. – № 39. – P. S 60–3.
14. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // *J Clin Invest.* – 2005. – № 115. – P. 209–18. <https://doi.org/10.1172/JCI24282>
15. World Health Organization (WHO). Viral Hepatitis B Fact Sheet June 24, 2022 [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

16. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis // *Turk J Gastroenterol.* – 2018. – № (1). – P. 14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330.
17. Maurizio P., Massimo P. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Molecular Aspects of Medicine.* – 2019. – № 65. P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
18. Povero D., Busletta C., Novo E., di Bonzo L.V., Cannito S., Paternostro C., Parola M. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process // *Histol Histopathol.* – 2010. – № 25(8). – P. 1075-91. doi: 10.14670/HH-25.1075.
19. Lafoz E., Ruat M., Anton A., Oncins A., Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration // *Cells.* – 2020. – № 9(4). – P. 929. doi: 10.3390/cells9040929.
20. Gracia-Sancho J., Caparrós E., Fernández-Iglesias A., Francés R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – № 18(6). – P. 411-431. doi: 10.1038/s41575-020-00411-3.
21. Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – № 16. – P. 221-234.
22. Smedsrød B. et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. – 1994. – № 35. – P. 1509-1516.
23. Couvelard A., Scoazec J.Y., Dauge M.C., Bringuier A.F., Potet F., Feldmann G. Structural and Functional Differentiation of Sinusoidal Endothelial Cells during Liver Organogenesis in Humans // *Blood.* – 1996. – № 87. – P. 4568-4580. doi: 10.1182/blood.V87.11.4568.bloodjournal87114568
24. McCuskey R.S. Morphological Mechanisms for Regulating Blood Flow through Hepatic Sinusoids // *Liver Int.* – 2000. – № 20. – P. 3-7. doi: 10.1034/j.1600-0676.2000.020001003.x.
25. Szafranska K., Kruse L.D., Holte C.F., McCourt P., Zapotoczny B. The wHole Story About Fenestrations in LSEC // *Front Physiol.* – 2021. – № 12. – P. 735573. doi: 10.3389/fphys.2021.735573.
26. Tanoi T., Tamura T., Sano N., Nakayama K., Fukunaga K., Zheng Y.-W., Akhter A., Sakurai Y., Hayashi Y., Harashima H., et al. Protecting Liver Sinusoidal Endothelial Cells Suppresses Apoptosis in Acute Liver Damage // *Hepatol. Res.* – 2016. – № 46. – P. 697-706. doi: 10.1111/hepr.12607.
27. Golse N., Bucur P.O., Adam R., Castaing D., Sa Cunha A., Vibert E. New Paradigms in Post-Hepatectomy Liver Failure // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – № 17. – P. 593-605. doi: 10.1007/s11605-012-2048-6.
28. Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J.P., Fallowfield J.A. Liver Fibrosis and Repair: Immune Regulation of Wound Healing in a Solid Organ // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – № 14. – P.181-194. doi: 10.1038/nri3623.
29. Xie G., Wang X., Wang L.L., Wang L.L., Atkinson R.D., Kanel G.C., Gaarde W.A., Deleve L.D. Role of Differentiation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Progression and Regression of Hepatic Fibrosis in Rats // *Gastroenterology.* – 2012. – № 142. – P. 918-927 doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.017.
30. Smedsrød B., Pertoft H., Gustafson S., Laurent T.C. Scavenger Functions of the Liver Endothelial Cell // *Biochem. J.* – 1990. – № 266. – P. 313. doi: 10.1042/bj2660313.
31. De Rudder M., Dili A., Stärkel P., Leclercq I.A. Critical Role of LSEC in Post-Hepatectomy Liver Regeneration and Failure // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № (15). – P. 8053. doi: 10.3390/ijms22158053.
32. Hunt N.J., Kang S.W.S., Lockwood G.P., Le Couteur D.G., Cogger V.C. Hallmarks of Aging in the Liver // *Comput Struct Biotechnol J.* – 2019. – № 17. – P. 1151-1161. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021.
33. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants (Basel).* – 2020. – № 9(12). – P. 1279. doi: 10.3390/antiox9121279.
34. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – № 20(9). – P. 689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
35. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – № 152. – P.116-141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.
36. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H.A.M., Groothuis G.M.M., Olinga P., Boersema M. Targeting Oxidative Stress for the Treatment of Liver Fibrosis // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2018. – № 175. P. 71-102. doi: 10.1007/112_2018_10.
37. Temkin V., Karin M. From Death Receptor to Reactive Oxygen Species and C-Jun N-Terminal Protein Kinase: The Receptor-Interacting Protein 1 Odyssey // *Immunol. Rev.* – 2007. – № :8-21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00560.x.

38. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies // *Nat. Med.* – 2018. – № 138. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
39. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – № 4. – P. 539–552. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
40. Hammoutene A., Rautou P.E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(6). – P. 1278–1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.
41. Li P., Zhou J., Li W. et al. Characterizing liver sinusoidal endothelial cell fenestrae on soft substrates upon AFM imaging and deep learning // *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* – 2020. – № 1864(12). – P. 129702. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129702.
42. Ruart M., Chavarria L., Campreciós G., Suárez-Herrera N., Montironi C., Guixé-Muntet S., Bosch J., Friedman S.L., Garcia-Pagán J.C., Hernández-Gea V. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(3) – P. 458–469. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.015.
43. Rockey D.C., Chung J.J. Reduced Nitric Oxide Production by Endothelial Cells in Cirrhotic Rat Liver: Endothelial Dysfunction in Portal Hypertension // *Gastroenterology.* – 1998. – № 114. – P. 344–351. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70487-1.
44. Gracia-Sancho J., Laviña B., Rodríguez-Villarrupla A., García-Calderó H., Bosch J., García-Pagán J.C. Enhanced Vasoconstrictor Prostanoid Production by Sinusoidal Endothelial Cells Increases Portal Perfusion Pressure in Cirrhotic Rat Livers // *J. Hepatol.* – 2007. – № 47 – P. 220–227. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.014.
45. Щёктова А.П., Щекотов В.В., Попов А.В и соавт. Показатели дисфункции эндотелия и импедансометрия печени при хроническом гепатите и циррозе печени // *Пермский медицинский журнал.* – 2009. – № 4. – С. 77–79.
46. Falero-Perez J., Song Y.S., Zhao Y. et al. Cyp1b1 expression impacts the angiogenic and inflammatory properties of liver sinusoidal endothelial cells // *PLoS One.* – 2018. – № 13(10). – P. e0206756. doi: 10.1371/journal.pone.0206756.

References

1. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Mol Aspects Med.* – 2019. – № 65 – P. 37–55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
2. Ginès P., Castera L., Lammert F. et al. LiverScreen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases // *Hepatology.* – 2022. – № 75(1). – P. 219–228. doi: 10.1002/hep.32163.
3. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 3(6). – P. 383–403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
4. Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C // *Lancet.* – 2019. – № 394(10207). – P. 1451–1466. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
5. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – № 4(1). – P. 16. doi: 10.1038/s41572-018-0014-7.
6. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *Lancet.* – 2021. – № 397(10290). – P. 2212–2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
7. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis // *Clin Mol Hepatol.* – 2021. – № 27(1). – P. 1–21. doi: 10.3350/cmh.2020.0028.
8. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis // *Pathologica.* – 2021. – № 113(3). – P. 170–184. doi: 10.32074/1591-951X-245.
9. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies // *J Immunol Res.* – 2019. – № 2019. P.9437043. doi: 10.1155/2019/9437043.

10. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update // *Hepatology*. – 2020. – № 71(2). – P. 722-732. doi: 10.1002/hep.30911.
11. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Loréal O. Haemochromatosis // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018. – № 4. P. 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
12. Craig T.J., Henao M.P. Advances in managing COPD related to $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder // *Allergy*. – 2018. – № 73(11). – P. 2110-2121. doi: 10.1111/all.13558.
13. Sun M., Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2015. – № 39. – P. S 60–3.
14. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // *J Clin Invest*. – 2005. – № 115. – P. 209–18. <https://doi.org/10.1172/JCI24282>
15. World Health Organization (WHO). Viral Hepatitis B Fact Sheet June 24, 2022 [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
16. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis // *Turk J Gastroenterol*. – 2018. – № (1). – P. 14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330.
17. Maurizio P., Massimo P. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2019. – № 65. P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
18. Povero D., Busletta C., Novo E., di Bonzo L.V., Cannito S., Paternostro C., Parola M. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process // *Histol Histopathol*. – 2010. – № 25(8). – P. 1075-91. doi: 10.14670/HH-25.1075.
19. Lafoz E., Ruat M., Anton A., Oncins A., Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration // *Cells*. – 2020. – № 9(4). – P. 929. doi: 10.3390/cells9040929.
20. Gracia-Sancho J., Caparrós E., Fernández-Iglesias A., Francés R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – № 18(6). – P. 411-431. doi: 10.1038/s41575-020-00411-3.
21. Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2019. – № 16. – P. 221–234.
22. Smedsrød B. et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. – 1994. – № 35. – P. 1509–1516.
23. Couvelard A., Scoazec J.Y., Dauge M.C., Bringuier A.F., Potet F., Feldmann G. Structural and Functional Differentiation of Sinusoidal Endothelial Cells during Liver Organogenesis in Humans // *Blood*. – 1996. – № 87. – P. 4568–4580. doi: 10.1182/blood.V87.11.4568.bloodjournal87114568
24. McCuskey R.S. Morphological Mechanisms for Regulating Blood Flow through Hepatic Sinusoids // *Liver Int*. – 2000. – № 20. – P. 3–7. doi: 10.1034/j.1600-0676.2000.020001003.x.
25. Szafranska K., Kruse L.D., Holte C.F., McCourt P., Zapotoczny B. The wHole Story About Fenestrations in LSEC // *Front Physiol*. – 2021. – № 12. – P. 735573. doi: 10.3389/fphys.2021.735573.
26. Tanoi T., Tamura T., Sano N., Nakayama K., Fukunaga K., Zheng Y.-W., Akhter A., Sakurai Y., Hayashi Y., Harashima H., et al. Protecting Liver Sinusoidal Endothelial Cells Suppresses Apoptosis in Acute Liver Damage // *Hepatol. Res*. – 2016. – № 46. – P. 697–706. doi: 10.1111/hepr.12607.
27. Golse N., Bucur P.O., Adam R., Castaing D., Sa Cunha A., Vibert E. New Paradigms in Post-Hepatectomy Liver Failure // *J. Gastrointest. Surg*. – 2013. – № 17. – P. 593–605. doi: 10.1007/s11605-012-2048-6.
28. Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J.P., Fallowfield J.A. Liver Fibrosis and Repair: Immune Regulation of Wound Healing in a Solid Organ // *Nat. Rev. Immunol*. – 2014. – № 14. – P.181–194. doi: 10.1038/nri3623.
29. Xie G., Wang X., Wang L.L., Wang L.L., Atkinson R.D., Kanel G.C., Gaarde W.A., Deleve L.D. Role of Differentiation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Progression and Regression of Hepatic Fibrosis in Rats // *Gastroenterology*. – 2012. – № 142. – P. 918–927 doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.017.
30. Smedsrød B., Pertoft H., Gustafson S., Laurent T.C. Scavenger Functions of the Liver Endothelial Cell // *Biochem. J*. – 1990. – № 266. – P. 313. doi: 10.1042/bj2660313.
31. De Rudder M., Dili A., Stärkel P., Leclercq I.A. Critical Role of LSEC in Post-Hepatectomy Liver Regeneration and Failure // *Int J Mol Sci*. – 2021. – № (15). – P. 8053. doi: 10.3390/ijms22158053.
32. Hunt N.J., Kang S.W.S., Lockwood G.P., Le Couteur D.G., Cogger V.C. Hallmarks of Aging in the Liver // *Comput Struct Biotechnol J*. – 2019. – № 17. – P. 1151-1161. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021.

33. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants* (Basel). – 2020. – № 9(12). – P. 1279. doi: 10.3390/antiox9121279.
34. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – № 20(9). – P. 689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
35. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – № 152. – P.116-141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.
36. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H.A.M., Groothuis G.M.M., Olinga P., Boersema M. Targeting Oxidative Stress for the Treatment of Liver Fibrosis // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2018. – № 175. P. 71-102. doi: 10.1007/112_2018_10.
37. Temkin V., Karin M. From Death Receptor to Reactive Oxygen Species and C-Jun N-Terminal Protein Kinase: The Receptor-Interacting Protein 1 Odyssey // *Immunol. Rev.* – 2007. – № :8–21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00560.x.
38. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies // *Nat. Med.* – 2018. – 138. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
39. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – № 4. – P.539–552. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
40. Hammoutene A., Rautou P.E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(6). – P. 1278-1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.
41. Li P., Zhou J., Li W. et al. Characterizing liver sinusoidal endothelial cell fenestrae on soft substrates upon AFM imaging and deep learning // *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* – 2020. – № 1864(12). – P. 129702. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129702.
42. Ruat M., Chavarria L., Campreciós G., Suárez-Herrera N., Montironi C., Guixé-Muntet S., Bosch J., Friedman S.L., García-Pagán J.C., Hernández-Gea V. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(3) – P. 458-469. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.015.
43. Rockey D.C., Chung J.J. Reduced Nitric Oxide Production by Endothelial Cells in Cirrhotic Rat Liver: Endothelial Dysfunction in Portal Hypertension // *Gastroenterology.* – 1998. – № 114. – P. 344–351. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70487-1.
44. Gracia-Sancho J., Laviña B., Rodríguez-Vilarrupla A., García-Calderó H., Bosch J., García-Pagán J.C. Enhanced Vasoconstrictor Prostanoid Production by Sinusoidal Endothelial Cells Increases Portal Perfusion Pressure in Cirrhotic Rat Livers // *J. Hepatol.* – 2007. – № 47 – P. 220–227. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.014.
45. Shchyokotova A.P., Shchekotov V.V., Popov A.V et al. Indicators of endothelial dysfunction and liver impedancemetry in chronic hepatitis and liver cirrhosis [Pokazateli disfunkcii endoteliya i impedansometriya pecheni pri hronicheskom gepatite i cirroze pecheni] // *Permskij medicinskij zhurnal.* – 2009. – № 4. – S. 77-79.
46. Falero-Perez J., Song Y.S., Zhao Y. et al. Cyp1b1 expression impacts the angiogenic and inflammatory properties of liver sinusoidal endothelial cells // *PLoS One.* – 2018. – № 13(10). – P. e0206756. doi: 10.1371/journal.pone.0206756.