- u bolnoj r., 35 let, materi dvux zdorovykh detej. Innovacionnye dostizheniya v diagnostike i terapii mukoviscidoza: materialy XIII Nacionalnogo kongressa. Sergiev Posad, 2017. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/kongress/2017/dopolnenie-tezis.pdf>. Accessed January 12, 2020. (In Russ.).]
28. Красовский С. А., Каширская Н. Ю., Черняк А. В., Амелина Е. Л., Петрова Н. В. [и др.]. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального Регистра (2014 г.). *Пульмонология*. 2016;26(2):133-151. [Krasovsky S. A., Kashirskaya N. Yu., Chernyak A. V., Amelina E. L., Petrova N. V. [et al.]. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pulmonologiya*. – *Pulmonology*. 2016;26(2):133-151. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>
 29. Петрова Н. В., Каширская Н. Ю., Васильева Т. А., Воронкова Н. Ю., Кондратьева Е. И. [и др.]. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138Ins (p.Leu138dup). *Педиатрия*. 2017;96(6):64-72. [Petrova N. V., Kashirskaya N. Yu., Vasilyeva T. A., Voronkova N. Yu., Kondratyeva E. I. [et al.]. Phenotypic features in patients with cystic fibrosis with L138Ins (p.Leu138dup) mutation. *Pediatrya*. – *Pediatrics*. 2017;96(6):64-72. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-64-72>
 30. Cotton C., Rezaee M., Wilson M., Parsons A., Chmiel J. Identification of an Uncommon CFTR Mutation that Responds to Correctors. Available at: https://www.atsjournals.org/na101/home/literatum/publisher/thoracic/books/content/ajrcm_conference/2018/ajrcmconference.2018.197.1_meetingabstracts.a2838.fp.png_v01. Accessed January 12, 2020.
 31. Cotton C., Rezaee M., Chmiel J., McBenett K., Roesch E. Primary human nasal epithelial cell air/liquid interface cultures: an in vitro model system for assessing CFTR function. European Cystic Fibrosis Society 16th ECFS Basic Science Conference. Conference Programme & Abstract Book. Dubrovnik, Croatia, 2019. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/conferences/basic-science-meetings/Final_Abstract_Web_version.pdf. Accessed January 12, 2020.
 32. Han S. T., Rab A., Pellicore M. J., Davis E. F., McCague A. F. [et al.]. Residual function of cystic fibrosis mutants predicts response to small molecule CFTR modulators. *JCI Insight*. 2018;3(14):e121159. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121159>
 33. Loo T. W., Clarke D. M. Corrector VX-809 promotes interactions between cytoplasmic loop one and the first nucleotide-binding domain of CFTR. *Biochem. Pharmacol.* 2017;136:24-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.03.020>
 34. Odera M., Furuta T., Sohma Y., Sakurai M. Molecular dynamics simulation study on the structural instability of the most common cystic fibrosis-associated mutant $\Delta F508$ -CFTR. *Biophys. Physicobiol.* 2018;15:33-44. https://doi.org/10.2142/biophysico.15.0_33
 35. Hwang T. C., Yeh J. T., Zhang J., Yu Y. C., Yeh H. I. [et al.]. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. *J. Gen. Physiol.* 2018;150(4):539-570. <https://doi.org/10.1085/jgp.201711946>

Сведения об авторах:

Шадрина Вера Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; тел.: (342)2218615; e-mail: verashadrina@mail.ru

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза; тел.: (495)4657415; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: (495)5873366; e-mail: elenafpk@mail.ru

Фурман Евгений Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии; тел.: (342)2218615; e-mail: furman1@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.36-002.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15070>

ISSN – 2073-8137

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Я. В. Киселева¹, Ю. О. Жариков¹, Р. В. Масленников¹, Ч. С. Павлов¹, В. Н. Николенко^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Российская Федерация

MOLECULAR ASPECTS OF ALCOHOLIC LIVER FIBROSIS PROGRESSION

Kiseleva Ya. V.¹, Zharikov Yu. O.¹, Maslennikov R. V.¹, Pavlov Ch. S.¹, Nikolenko V. N.^{1,2}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

² M. V. Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

Фиброз печени представляет собой патологический процесс, возникающий на фоне длительного хронического повреждения печени различной этиологии и характеризующийся избыточным синтезом соединительной ткани, активированными звездчатыми клетками печени. Среди многочисленных факторов фиброгенеза токсический эффект алкоголя является одним из наиболее значимых и распространенных. Активация звездчатых клеток является

результатом взаимодействия множества молекулярных фиброгенных путей, запускаемых внутри- и внеклеточными, печеночными и внепеченочными стимулами. Углубление знаний о данных патологических путях в дальнейшем может способствовать улучшению прогноза и лечения алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: фиброз печени алкогольной этиологии, патологические пути, молекулярные факторы

Liver fibrosis is a pathological process caused by chronic hepatic alteration of different etiology that features the excessive production of connective tissue by activated hepatic stellate cells (HSC). One of the most significant and prevalent fibrogenic factors is alcohol toxicity. Activation of HSC is the result of a variety of molecular fibrogenic pathways interaction, which is initiated by intra-, extracellular and intra-, extrahepatic triggers. Enhancing knowledge of these pathological pathways can facilitate improved prognosis and therapy of alcoholic liver disease.

Keywords: alcoholic liver fibrosis, pathological pathways, molecular factors

Для цитирования: Киселева Я. В., Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Павлов Ч. С., Николенко В. Н. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):288-293. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15070>

For citation: Kiseleva Ya. V., Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Pavlov Ch. S., Nikolenko V. N. MOLECULAR ASPECTS OF ALCOHOLIC LIVER FIBROSIS PROGRESSION. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):288-293. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15070> (In Russ.)

АБП – алкогольная болезнь печени
АДГ – алкогольдегидрогеназа
АлДГ – альдегиддегидрогеназа
АФК – активные формы кислорода
ЛПС – липополисахарид
МЭОС – микросомальная этанол окисляющая система
ЭПР – эндоплазматический ретикулум
CTGF – соединительнотканый фактор роста
CYP – цитохром P450
DAMP – молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением тканей
HMGBl – белок с высоко мобильной группировкой 1
IKKβ – киназа ингибитора ядерного фактора каппа-В, субъединица бета
IL – интерлейкин
JNK – С-Джун N-концевая киназа
MMP – матричные металлопротеиназы
NAD – никотинамидадениндинуклеотид
NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NF-κB – ядерный фактор каппа В
NK – естественные клетки-киллеры

NLS – сигнал ядерной локализации
NOX – никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза
PAMP – ассоциированные с патогенами молекулярные структуры
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
PDGFRβ – рецептор бета к тромбоцитарному фактору роста
PPAR – рецептор, активирующий пролифератор пероксисом
PRR – рецептор, распознающий молекулярные структуры
RAGE – рецептор сильно гликированных конечных продуктов метаболизма
REG3 – белок регенерирующих островков 3
SMAD – малые белки из группы «матери против декапентоплегии»
SREBP – белок, связывающийся с регулируемым стеролами элементом
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ
TLR – Толл-подобные рецепторы
TNFα – фактор некроза опухолей альфа
VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста

Фиброз печени представляет собой патологический процесс, возникающий на фоне длительного хронического повреждения печени различной этиологии и характеризующийся избыточным синтезом соединительной ткани активированными звездчатыми клетками печени. Фиброз развивается в исходе множества хронических заболеваний печени, таких как алкогольная и неалкогольная жировая болезни, аутоиммунные состояния, вирусная инфекция печени и другие [1]. Хроническая алкогольная интоксикация является одной из ведущих причин фиброза и цирроза печени, а также ассоциируется с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Алкогольная болезнь печени объединяет следующий спектр заболеваний: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз, в терминальной стадии которого имеется высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Гепатотоксичные дозы этанола составляют 40 г/сут для мужчин и вдвое меньше для женщин [4]. По данным статистики за 2016 год в структуре патологий алкогольного генеза смертность от цирроза печени составила 30 % у мужчин и 43,2 % у женщин в возрасте от 20 до 39 лет [5]. При этом из-за низкой обращаемости данной категории пациентов и затрудненной диагностики реальные показатели заболеваемости остаются невыясненными [6].

Прогрессирующее течение фиброза печени ведет к развитию цирротических изменений органа, что, по данным статистики, ежегодно служит причиной более 1,4 млн летальных исходов в мире [6]. На сегодняшний день единственным способом затормозить темпы прогрессирования заболевания остается элиминация этиологического фактора, повреждающего орган [7]. Данные литературы показывают, что ключевым звеном фиброгенеза являются активированные различными патологическими молекулярными путями звездчатые клетки (клетки Ито), продуцирующие компоненты внеклеточного матрикса. Молекулы, участвующие в активации этих клеток, могут являться потенциальной терапевтической мишенью [8].

Несмотря на полиэтиологичность фиброза, в его основе всегда лежит активация звездчатых клеток печени и их дальнейшая модификация в миофибробласты. При этом синтез компонентов внеклеточного матрикса также осуществляют фибробласты и миофибробласты портального тракта, гладкомышечные клетки стенки сосудов и миофибробласты, расположенные вокруг центроробулярной вены [9]. Звездчатые клетки печени располагаются в перисинусоидальном пространстве Диссе и в неактивированном состоянии депонируют витамин А (ретинол) в виде жировых капель, поэтому одно из их названий – липоциты. Интересно, что более половины запасов данного витамина содержится в этих клетках [10].

В момент повреждения печени сложные механизмы взаимодействия различных сигнальных путей ведут к активации клеток Ито [11]. Как известно, в паренхиме печени липоциты являются основными предшественниками миофибробластов, которые синтезируют компоненты межклеточного матрикса и замещают поврежденные участки органа. В норме этот процесс сопровождается реституцией, однако хроническая альтерация приводит к фиброзу и нарушению паренхиматозной и сосудистой архитектоники органа с дальнейшим развитием цирроза печени [12].

При алкогольной болезни печени факторами альтерации являются ацетальдегид, активные формы кислорода, лептин, эндоканнабиноиды, перекисное окисление липидов [13]. Помимо этого, происходит прямая активация липоцитов алкоголем и стимулирование секреции профиброгенных медиаторов клетками иммунной системы, эндотоксином кишечных бактерий, блокирование некоторых антифибротических путей, например NK-опосредованного апоптоза активированных звездчатых клеток [4, 14]. При этом общим в патогенезе фиброгенеза является активация клеток Ито воспалительными цитокинами.

Медиаторы воспаления синтезируются различными клетками печени и инициируют каскад трансформации звездчатых клеток в фибробластоподобные. TGF- β (Transforming growth factor β) считается наиболее сильным цитокином, оказывающим данное действие. TGF- β ингибирует апоптоз клеток Ито и активирует их рецептор 1 типа, который далее фосфорилирует внутриклеточные белки SMAD (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) [15]. Преобладающим в процессе фиброгенеза является SMAD3, напрямую индуцирующий транскрипцию генов коллагена 1 и 3 типов и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 [16]. SMAD7 образуется в меньших количествах, взаимодействует с рецепторами TGF- β 1 типа и предотвращает TGF- β 1/SMAD-зависимый фиброгенез, однако при хроническом воспалении в органе этот механизм ингибирования недостаточен [17]. Ацетальдегид (метаболит этанола) усиливает экспрессию TGF- β липоцитами и увеличивает количество его рецепторов на поверхности цитоплазматической мембраны данных клеток [18]. TGF- β в большом количестве также секретируются активированными клетками Купфера и гепатоцитами, погибающими в результате индуцированного оксидативным стрессом апоптоза или некроза [19].

Фиброгенными свойствами обладает также CTGF (Connective tissue growth factor), усиливающий продукцию компонентов межклеточного матрикса, а также активирующий пролиферацию и миграцию клеток [20]. Клинические исследования FG3019 (моноклонального антитела против CTGF) доказывают его способность ингибировать процессы фиброза печени [15].

Тромбоцитарный фактор роста PDGF (Platelet-derived growth factor), образующийся в ответ на повреждение печени, проявляет митогенную активность и является хемоаттрактантом. PDGF секретируется гепатоцитами, клетками Купфера, эндотелиоцитами, лейкоцитами и действует паракринно, активируя звездчатые клетки, которые в свою очередь осуществляют аутокринную регуляцию тем же медиатором [21]. На поверхности липоцитов в большом количестве экспрессируются рецепторы PDGFR β (Platelet-derived growth factor receptor β), которые при взаимодействии с PDGF-B и PDGF-D активируют различные внутриклеточные пути, стимулирующие пролиферацию данных клеток [22]. В эксперимен-

тальных работах на животных, в которых проводилось лигирование желчных протоков и создавались условия интоксикации тетрахлорметаном (CCl₄), у мышей с деpleцией гена PDGFR β отмечалось снижение фиброгенной активности клеток Ито [15].

TNF α (Tumor necrosis factor α) одним из первых секретируется клетками печени в ответ на длительный прием алкоголя, результатом которого является эндотоксинемия и оксидативный стресс. Синтез и выделение данного медиатора обусловлены активацией TLR4 и NF- κ B (Nuclear factor- κ B) [23]. Действуя на клеточные рецепторы, TNF α активирует JNK и IKK β пути, результатом чего является повышенный синтез медиаторов воспаления и профиброгенов [24]. Интересно, что TNF α оказывает двойственный эффект на звездчатые клетки, так как, с одной стороны, способен ингибировать экспрессию гена коллагена α 1 типа и пролиферацию активированных липоцитов, а с другой – индуцировать синтез MMP9 и подавлять продукцию TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-1). Однако за счет NK- κ B-зависимого ингибирования апоптоза активированных клеток Ито профиброгенное действие данного медиатора преобладает [25]. Кроме того, TNF α повышает активность синтазы жирных кислот и Ацетил-КоА-карбоксилазы, ингибируя тем самым окисление жирных кислот в гепатоцитах и приводя к жировой инфильтрации печени [23].

Синусоидальные эндотелиальные и звездчатые клетки печени синтезируют VEGF (Vascular endothelial growth factor), который стимулирует пролиферацию миофибробластов и ангиогенез поврежденного участка паренхимы [15]. Неоваскуляризацию и нарушение сосудистой архитектоники печени связывают с прогрессированием фиброза, а ингибирование ангиогенеза оказывает положительный эффект на течение хронического заболевания органа [26].

На фоне гибели эпителиальных клеток паренхимы печени и желчных протоков также инициируется секреция или пассивное высвобождение DAMPs (Damage associated molecular patterns), являющихся внутриклеточными компонентами различного происхождения, такими как нуклеиновые кислоты, ядерные и цитозольные белки и другие вещества [27]. Одним из ключевых медиаторов воспаления печени является HMGB1, вызывающий повреждение органа путем взаимодействия с различными PRR (Pattern recognizing receptors) [28].

HMGB1 (High Mobility Group Box-1) – негистоновый ядерный белок, участвующий в стабилизации структуры ДНК большинства эукариотических клеток, имеет два ДНК-связывающих домена (Box A и Box B) и отрицательно заряженный карбоксильный конец. HMGB1 в результате альтерации и дальнейшего некроза клеток пассивно поступает в межклеточный матрикс и выступает в качестве DAMP [29]. Гепатоциты и клетки врожденного иммунитета под воздействием PAMPs, цитокинов, окислительного стресса способны ацетилировать NLS (Nuclear localization signals) данного протеина, что препятствует его проникновению в ядро клетки и способствует активной секреции из клетки в процессе пироптоза или путем экзоцитоза в качестве провоспалительного цитокина [30].

Хронический прием алкоголя индуцирует воспаление в печени также за счет появления PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), активирующих PRR (преимущественно TLR4 и TLR2) на поверхности мембраны звездчатых и Купферовских клеток печени [13]. PAMPs являются компонентами клеток кишечного микробиома, который играет важную роль в прогрессировании АБП [31]. Хронический прием алкоголя

ассоциирован со снижением количества противомикробных REG3 лектинов кишечника, результатом чего является усиленный рост бактерий [32]. Помимо дисбиоза, этанол и его метаболиты вызывают разрушение защитного барьера кишечной стенки, что приводит к эндотоксинемию [33]. Алкоголь увеличивает содержание вторичных желчных кислот: литохолевой и дезоксихолевой, последняя из которых нарушает барьерную функцию тощей и ободочной кишок [31]. Проницаемость кишечного эпителия для бактерий повышается еще и потому, что ацетальдегид индуцирует фосфорилирование тирозина окклюзина и E-кадгерина ободочного эпителия, а этанол стимулирует образование мРНК-212 в энтероцитах, что приводит к нарушению синтеза белка плотных контактов 1 [18]. Муцин-гликопротеин, секретируемый бокаловидными клетками кишечника и являющийся основным компонентом защитного слизистого барьера, теряет защитные свойства, меняя профиль гликозилирования под воздействием этанола [31].

Различные PAMPs и DAMPs, взаимодействуя с рецепторами врожденного иммунитета, активируют внутриклеточные пути, стимулирующие фиброгенез. TLR4 (Toll-like receptors 4), считаются главными стимуляторами развития и прогрессирования фиброза при алкогольной болезни печени [18]. Данный тип рецепторов в особо больших количествах представлен на мембранах клеток Купфера и звездчатых клетках. ЛПС/TLR4-взаимодействие приводит к секреции провоспалительных медиаторов, в особенности TGF- β , пара- или аутокринно активирующих липоциты [34]. В исследованиях, проведенных на мышах, особи с мутантным геном TLR4 были резистентны к развитию фиброза печени, несмотря на высокий уровень ЛПС в крови [35]. RAGE (Receptor for advanced glycation endproducts) представлены на мембранах гепатоцитов, звездчатых клеток, клеток Купфера, синусоидальных и других. Активация данного рецептора приводит к трансактивации белка NF- κ B и индукции NF- κ B-зависимого синтеза медиаторов воспаления [30]. Интересно отметить, что лишь 20–30 % больных АБП имеют осложнения жировой инфильтрации печени в виде гепатита и фиброза, что связывают с эндотоксинемию и развитием нестерильного воспаления в органе. До конца неясно, какие механизмы предотвращают повышение проницаемости кишечного барьера, однако открытие их в будущем создаст новые подходы к профилактике и лечению АБП [36].

В активации звездчатых клеток печени, вероятно, принимает участие аутофагия. Клетки здоровой печени постоянно подвергаются процессу внутриклеточной элиминации поврежденных митохондрий, агрегатов белков и т. д., что указывает на эссенциальную роль аутофагии в печеночном метаболизме [37]. При хронической патологии данный процесс играет неоднозначную роль. С одной стороны, аутофагия обеспечивает поддержание критического уровня энергии в активированных клетках Ито, следствием чего становится уменьшение и полное исчезновение жировых капель. При этом путем химических превращений из ретинола образуется ретиноидная кислота, которая посредством алкоголь-дегидрогеназы 3 повышает экспрессию TGF- β и коллагена, а также сенситилирует против звездчатых NK-клеток, которые ингибируются ретинолом и в итоге не оказывают антифибротического действия [11]. С другой стороны, аутофагия предупреждает фиброз, ингибируя алкогольный стеатоз и апоптоз в гепатоцитах, а в клетках Купфера снижает секрецию провоспалительных IL-1 α и IL-1 β [38].

Отдельного внимания заслуживает метаболизм этанола в организме человека. Утилизация этанола в печени осуществляется в основном двумя ферментными системами: алкогольдегидрогеназой (АДГ), микросомальной этанол-окисляющей системой (МЭОС). Также возможен каталазный путь, однако наибольшее значение он играет в тканях мозга [18]. 90 % этанола под действием цитозольного АДГ окисляется до ацетальдегида, который затем образует ацетат за счет митохондриальной альдегиддегидрогеназы (АлДГ). АДГ является NAD⁺-зависимой, поэтому результатом её повышенной активности становится снижение NAD⁺/NADH, что приводит к трансгидрогеназной реакции образования NADPH при участии NADH в митохондриях печени. Таким образом стимулируется синтез жирных кислот в цитоплазме и их мобилизация из жировых депо [39]. Кроме дегидрогеназ ингибируются также NAD⁺-зависимые деацетилазы, например цитозольные и митохондриальные сиртуины, участвующие в процессах клеточного старения, антиоксидантной защите, метаболизме жиров [39].

АлДГ также является NAD⁺-зависимым ферментом и играет важную роль в метаболизме токсического ацетальдегида, а также других альдегидов и продуктов перекисного окисления липидов, предотвращая клеточное повреждение. Однако её активность может быть снижена в связи с различными повреждающими факторами алкоголя, что приводит к повреждению гепатоцитов ацетальдегидом и их гибели [40].

В физиологических условиях активность МЭОС позволяет метаболизировать не более 10 % поступившего этанола, однако хроническая алкогольная интоксикация индуцирует экспрессию изоферментов цитохрома P450, таких как CYP2E1, CYP1A2, CYP3A, после чего данная ферментная система начинает играть важную роль в метаболизме этанола. CYP2E1 является наиболее активной среди изоформ [13]. Данный цитохром располагается на мембранах ЭПР и митохондрий, является NADPH-зависимым окислителем. Длительный прием больших доз алкоголя активирует работу МЭОС путем избыточного накопления NADH, участвующего в реакциях образования NADPH [19]. Результатом катаболизма этанола за счет CYP2E1 является образование ацетальдегида, а также активных форм кислорода (АФК) и радикала CH₃CHO• [41], способных прямо индуцировать гены проколлагена-1, тканевого ингибитора MMP-1 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [9]. Супероксид-анион кислорода нестабилен и образует перекись водорода (H₂O₂), свободно диффундирующую через мембраны и повреждающую внутриклеточные макромолекулы. В результате реакции Фентона H₂O₂, взаимодействуя с ионами переходных металлов, образует высокореактивный гидроксильный радикал (•OH), токсичные эффекты которого включают повреждение оснований ДНК и разрыв цепей, липидное перекисное окисление, модификацию остатков аминокислот белков [19]. Помимо CYP450 2E1, окислительный стресс вызывают рецепторы TLR, которые при активации различными PAMPs взаимодействуют с регионом карбоксильного конца NOX и запускают образование O₂⁻, превращающегося в H₂O₂ [19].

Образуемый в реакциях окисления этанола ацетальдегид обладает высокой реакционной способностью и токсичен для печени, так как способен взаимодействовать с генетическим аппаратом клетки, образуя экзоциклические ДНК-аддукты. Данные соединения вызывают ошибки репликации и мутации в онкогенах или онкосупрессивных генах, способствуя

развитию гепатоцеллюлярной карциномы [18]. Активированные клетки Ито синтезируют избыточное количество коллагенов I и III типов, замещая коллаген IV типа, ламинины и протеогликаны, составляющие внеклеточный матрикс в норме [15]. Действие ацетальдегида на металлопротеиназы заключается в активации MMP-2 (Matrix metalloproteinase), гидролизующей коллаген 4 типа, и в ингибировании фибриллярной коллагеназы MMP-1, что ведет к декомпозиции межклеточного вещества [18]. Путем H_2O_2 -зависимой фосфорилиции ацетальдегид ингибирует PPAR γ , которые являются ядерными рецепторами, обнаруживаемыми преимущественно в адипоцитах, но также присутствующими в звездчатых клетках печени [18]. PPAR γ играют важную роль в поддержании неактивированного фенотипа липоцитов, так как лиганды к данным рецепторам подавляют экспрессию воспалительных генов [42]. Ацетальдегид также способен ингибировать PPAR α -ядерные рецепторы (Peroxisome proliferator – activated receptor α), регулирующие транскрипцию генов, ответственных за этерификацию и экспорт жирных кислот, их окисление. Хронический прием алкоголя приводит к жировой инфильтрации гепатоцитов и дальнейшему некрозу путем супрессии связывания PPAR α с его консенсусной последовательностью, что повышает риск ковалентных модификаций данного участка ДНК ацетальдегидом или изменения его статуса фосфорилирования [18]. Под воздействием ацетальдегида повышается уровень экспрессии белка, связывающего стеролрегулирующие элементы-1 (Sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) – фактора транскрипции набора генов, отвечающих за синтез жирных кислот и триглицеридов. Синтезируемый в больших количествах SREBP-1 усугубляет жировую инфильтрацию гепатоцитов и способствует дальнейшему прогрессированию алкогольной болезни печени и морфофункциональных изменений в ней [23].

Кроме этого, висцеральная жировая ткань продуцирует биологически активные вещества – адипокины, рецепторы к которым имеют многие ткани, в том числе печень. Длительный прием алкоголя приводит к альтерации жировой ткани, изменениям в ее метаболизме и повышению синтеза адипонектинов [43]. Ряд исследований доказал протективную роль адипонектина в развитии фиброза за счет ингибирования активации и пролиферации звездчатых клеток путем супрессии SMAD2. Таким образом происходит угнетение TGF- β 1-индуцированной секреции CTGF – одного из основных факторов фиброгенеза, синтезируемого гепатоцитами [44]. Лептин, напротив, оказывает фиброгенное действие, так как стимулирует пролиферацию активированных звездчатых клеток и синтез ими провоспалительных медиаторов. Помимо адипокинов, фиброгенезу способствуют провоспалительные медиаторы, синтезируемые адипоцитами (TNF α , IL6 и другие) [45].

Заключение. Таким образом, прогноз заболевания при фиброзе печени алкогольной этиологии зависит от наличия целого ряда биомолекулярных факторов. Анализ данных и углубление знаний о патологических путях, участвующих на молекулярно-генетическом уровне в прогрессии болезни, в том числе «агрессивном» течении с развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, в дальнейшем может способствовать совершенствованию прогнозирования и лечения этой группы больных. Выявление корреляции между молекулярными агентами и клиническими данными может стать определяющим для составления в будущем математических моделей прогноза заболевания. Решение данной задачи откроет новые пути для индивидуального подхода к лечению диффузных заболеваний печени алкогольной этиологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Böttcher K., Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;121:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.016>
2. Llovet J. M., Zucman-Rossi J., Pikarsky E., Sangro B., Schwartz M. [et al.]. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>
3. Cohen S. M. Alcoholic liver disease. *Clin. Liver. Dis.* 2016;20(3). <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.05.001>
4. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Сиволуп Ю. П., Луньков В. Д. [и др.]. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2017;27(6). [Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Sivolap Yu. P., Lunkov V. D. [et al.]. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russ. z. gastroenterol., gepatol., koloproktol. – Russian J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol.* 2017;27(6). (In Russ.)). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>
5. Семенова В. Г., Сабгайда Т. П., Михайлов А. Ю., Запороженко В. Г., Евдокшина Г. Н., Гаврилова Н. С. Смертность населения России от причин алкогольной этиологии в 2000-е годы. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2018;(59):3. [Semenova V. G., Sabgayda T. P., Mikhailov A. Yu., Zaporozenchenko V. G., Evdokshina G. N., Gavrilova N. S. Mortality of the Russian population from alcohol-related causes in the 2000s. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya. – Social aspects of population health.* 2018;1(59):3. (In Russ.)). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-59-1-3>
6. Богомолов П. О., Мациевич М. В., Буеверов А. О., Кокина К. Ю., Воронкова Н. В., Безносенко В. Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):59-67. [Bogomolov P. O., Matsievich M. V., Bueverov A. O., Kokina K. Y., Voronkova N. V., Beznosenko V. D. Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts. *Almanakh klinicheskoy meditsiny. – Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):59-67. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>
7. Павлов Ч. С., Золотаревский В. Б., Томкевич М. С., Коган Е. А., Ивашкин В. Т. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006;16(1):20-29. [Pavlov Ch. S., Zolotarevsky V. B., Tomkevich M. S., Kogan Ye. A., Ivashkin V. T. An option of reversible development of liver cirrhosis (clinical and pathogenetic prerequisites). *Russ. z. gastroenterol., gepatol., koloproktol. – Russian J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol.* 2006;16(1):20-29. (In Russ.)).
8. Higashi T., Friedman S. L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;121:27-42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>
9. Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis. *Dig. Dis.* 2015;33(4):492-497. <https://doi.org/10.1159/000374096>
10. Senoo H., Mezaki Y., Fujiwara M. The stellate cell system (vitamin A-storing cell system). *Anat. Sci. Int.* 2017;92(4):387-455. <https://doi.org/10.1007/s12565-017-0395-9>
11. Lee Y. A., Wallace M. C., Friedman S. L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015;64(5):830-841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306842>
12. Zhang C. Y., Yuan W. G., He P., Lei J. H., Wang C. X. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(48):10512-10522. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10512>

13. Stickel F., Datz C., Hampe J., Bataller R. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: update 2016. *Gut Liver*. 2017;11(2):173-188. <https://doi.org/10.5009/gnl16477>
14. Gao B., Bataller R. Liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2015;35(2):146-156. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550054>
15. Tsuchida T., Friedman S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(7):397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
16. Xu F., Liu C., Zhou D., Zhang L. TGF- α /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2016;64(3):157-167. <https://doi.org/10.1369/0022155415627681>
17. Wu S. P., Yang Z., Li F. R., Liu X. D., Chen H. T., Su D. N. Smad7-overexpressing rat BMSCs inhibit the fibrosis of hepatic stellate cells by regulating the TGF- α /Smad signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(3):2568-2576. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4836>
18. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(47):17756-17772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17756>
19. 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;175:71-102. https://doi.org/10.1007/112_2018_10
20. Cai Y., Huang G., Ma L., Dong L., Chen S. [et al.]. Smurf2, an E3 ubiquitin ligase, interacts with PDE4B and attenuates liver fibrosis through miR-132 mediated CTGF inhibition. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Res.* 2018;1865(2):297-308. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.10.011>
21. Klinkhammer B. M., Floege J., Boor P. PDGF in organ fibrosis. *Mol. Aspects. Med.* 2018;62:44-62. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.11.008>
22. Borkham-Kamphorst E., Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;28:53-61. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.10.002>
23. Liu J. Ethanol and liver: recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(40):14672-14685. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14672>
24. Li S., Tan H. Y., Wang N., Zhang Z. J., Lao L. [et al.]. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(11):26087-26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>
25. Yang Y. M., Seki E. TNF α in liver fibrosis. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2015;3(4):253-261. <https://doi.org/10.1007/s40139-015-0093-z>
26. Zhao Z. M., Liu H. L., Sun X., Guo T., Shen L. [et al.]. Levistilide A inhibits angiogenesis in liver fibrosis via vascular endothelial growth factor signaling pathway. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017;242(9):974-985. <https://doi.org/10.1177/1535370217701005>
27. Mihm S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): molecular triggers for sterile inflammation in the liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103104>
28. Magdaleno F., Blajszczak C., Nieto N. Key events participating in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Biomolecules*. 2017;7(1). <https://doi.org/10.3390/biom7010009>
29. Yang H., Wang H., Chavan S. S., Andersson U. High mobility group box protein 1 (HMGB1): the prototypical endogenous danger molecule. *Mol. Med.* 2015;21 (Suppl.1):S6-S12. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00087>
30. Gaskell H., Ge X., Nieto N. High-mobility group box-1 and liver disease. *Hepatol. Commun.* 2018;2(9):1005-1020. <https://doi.org/10.1002/hep4.1223>
31. Cassard A. M., Gerard P., Perlemuter G. Microbiota, liver diseases, and alcohol. *Microbiol. Spectr.* 2017;5(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.bad-0007-2016>
32. Tilg H., Cani P. D., Mayer E. A. Gut microbiome and liver diseases. *Gut*. 2016;65(12):2035-2044. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312729>
33. Bajaj J. S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16(4):235-246. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0099-1>
34. Kiziltaş S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J. Hepatol.* 2016;8(32):1354-1369. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i32.1354>
35. Seki E., Brenner D. A. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015;22(7):512-8. <https://doi.org/10.1002/jhbp.245>
36. Forsyth C. B., Voigt R. M., Burgess H. J., Swanson G. R., Keshavarzian A. Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol*. 2015;49(4):389-398. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.07.021>
37. Gual P., Gilgenkrantz H., Lotersztajn S. Autophagy in chronic liver diseases: the two faces of Janus. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2017;312(3):C263-C273. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00295.2016>
38. Lodder J., Denas T., Chobert M. N., Wan J., El-Benna J. [et al.]. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. *Autophagy*. 2015;11(8):1280-1292. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1058473>
39. Teschke R. Alcoholic liver disease: alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018;6(4):E106. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6040106>
40. Teschke R. Alcoholic liver disease: current mechanistic aspects with focus on their clinical relevance. *Biomedicines*. 2019;7(3):E68. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030068>
41. Peter Guengerich F., Avadhani N. G. Roles of cytochrome P450 in metabolism of ethanol and carcinogens. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1032:15-35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98788-0_2
42. Tai C. J., Choong C. Y., Lin Y. C., Shi Y. C., Tai C. J. The anti-hepatic fibrosis activity of ergosterol depended on up-regulation of PPAR γ in HSC-T6 cells. *Food. Funct.* 2016;7(4):1915-1923. <https://doi.org/10.1039/c6fo00117c>
43. Kema V. H., Mojerla N. R., Khan I., Mandal P. Effect of alcohol on adipose tissue: a review on ethanol mediated adipose tissue injury. *Adipocyte*. 2015;4(4):225-231. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1017170>
44. Udomsinprasert W., Honsawek S., Poovorawan Y. Adiponectin as a novel biomarker for liver fibrosis. *World J. Hepatol.* 2018;10(10):708-718. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i10.708>
45. Buechler C., Haberl E. M., Rein-Fischboeck L., Aslanidis C. Adipokines in liver cirrhosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(7):E1392. <https://doi.org/10.3390/ijms18071392>

Сведения об авторах:

Киселева Яна Валерьевна, студентка Международной школы «Медицина Будущего»;
тел.: 89963322758; e-mail: kiselyana17@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0009-9245

Жариков Юрий Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии института клинической медицины;
тел.: 89166479938; e-mail: dr_zharikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9636-3807

Масленников Роман Вячеславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
тел.: 89160825701; e-mail: mmmmm00@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7513-1636

Павлов Чавдар Савов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, руководитель центра доказательной медицины; тел.: 89166829954; e-mail: chpavlov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-9798

Николенько Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии;
тел.: 89647751134; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9532-9957