

Gorchag D. M., Kholodkova O. L., Perepeliuk M. M. Патогенез фіброзу печінки та можливості його корекції = Pathogenesis of the hepatic fibrosis and possibilities of its correction = Патогенез фіброза печени и возможности его коррекции Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(10):586-600. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.179432>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4023>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).  
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 02.09.2016. Revised 24.09.2016. Accepted: 30.10.2016.

УДК 616.36-018.22-092-08

## ПАТОГЕНЕЗ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Д. М. Горчаг, О. Л. Холодкова, М. М. Перепелюк

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

### Резюме

В статті розглянуті основні ланки патогенезу фіброзних змін у печінці за умов негативного впливу та можливі шляхи їх корекції. Обговорені можливості спрямованої індукції зворотного розвитку фіброзу печінки (ФП). Також наведені результати власних досліджень щодо ефективності застосування збагаченої тромбоцитами плазми при ФП.

**Ключові слова:** патогенез; фіброз печінки; регенерація; збагачена тромбоцитами плазма; корекція.

## PATHOGENESIS OF THE HEPATIC FIBROSIS AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

D. M. Gorchag, O. L. Kholodkova, M. M. Perepeliuk

Odessa National Medical University, Odessa

### Summary

The main links of the hepatic fibrosis pathogenesis under the negative condition are looked out in the article. Possibilities of the directed induction of reverse development of

hepatic fibrosis are discussed. The data of own researches of the effectiveness of platelet-rich plasma also shown.

**Key words: pathogenesis; hepatic fibrosis; regeneration; platelet-rich plasma; correction.**

## **ПАТОГЕНЕЗ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

**Д. М. Горчаг, О. Л. Холодкова, М. М. Перепелюк**

**Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса**

### **Резюме**

В статье рассмотрены основные звенья патогенеза фиброзных изменений в печени в условиях негативного воздействия. Обсуждены возможности направленной индукции обратного развития фиброза печени (ФП). Также приведены результаты собственных исследований об эффективности использования обогащенной тромбоцитами плазмы при ФП.

**Ключевые слова: патогенез; фиброз печени; регенерация; обогащенная тромбоцитами плазма; коррекция.**

Печінка є життєнеобхідним органом, що забезпечує процеси метаболізму, детоксикації та виділення продуктів травлення. Окрім гепатоцитів, серед клітин тканин печінки зустрічаються фагоцитарні клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліоцити печінки (СЕР), зірчасті клітини печінки (ЗКП) [1]. Серед всіх паренхіматозних органів у ссавців тільки печінка має виражені регенераторні властивості [2].

Виділяють певну стадійність регенерації печінки: спершу – це активація гепатоцитів з переходом їх у стадію G1 клітинного циклу, потім – проліферація гепатоцитів з наступним гальмуванням проліферації й припиненням регенерації [3-6].

На відміну від гострих запальних реакцій, які характеризуються швидкими судинними змінами, кровонаповненням та нейтрофільною інфільтрацією, наслідком хронічного запалення зазвичай стає патологічний фіброз, при цьому відповідь триває декілька тижнів або місяців, а запалення, руйнація тканини та процеси репарації відбуваються одночасно [7, 8].

Фіброз печінки (ФП) – патологічний стан, що характеризується виникненням надлишкової кількості колагену внаслідок формування нових фібрил. ФП може призвести до портальної гіпертензії та печінкової недостатності, його також асоціюють з підвищеним ризиком розвитку раку печінки [9, 10]. Незважаючи на те, що ФП вважали захворюванням, яке прогресує, та має незворотній характер, на експериментальних моделях та дослідженнях на людині було доведено, що ФП людини, як мінімум, частково зворотній [11, 12]. Однак, залишається відкритим питання, чи можливе відтворення нормальної архітектури печінки за умов активного фіброзу, оскільки є суттєве експериментальне підґрунтя для ствердження, що повне відтворення тканини печінки неможливе при вельми розвиненому фіброзі [13, 14].

Незважаючи на певні етіологічні відмінності, в більшості хронічних фіброзних розладів є постійний подразник, який підтримує продукцію факторів росту, протеолітичних ферментів, факторів ангіогенезу та фіброгенних цитокінів, що разом стимулюють відкладення елементів сполучної тканини з наступною перебудовою й знищенням нормальної архітектури органу [15, 16].

До найбільш розповсюджених чинників, що уражують тканину печінки, відносять віруси, алкоголь, ліки та обструкцію жовчних проток [17, 18]. Вплив патологічного чинника руйнує гепатоцити, активує клітини Купфера, які починають виділяти прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР) та ін. [19, 20]. Активовані макрофаги та нейтрофіли очищують рану, а міофібробласти продукують позаклітинний матрикс та ендотеліоцити нових судин. Довготривале запалення призводить до хронічної активації ЗКП з перетворенням їх у міофібробласти та надмірного накопичення компонентів позаклітинного матриксу (гіалуронової кислоти, фібронектину, протеогліканів, інтерстиційних колагенів), що стимулює формування постійного фіброзного рубця [19, 21, 22].

Вказане припущення про те, що фіброз виникає у випадках, коли баланс між матриксними металопротеїназами (ММП) та їх тканинними інгібіторами (ТІММП) зрушується у бік ТІММП, тоді як зцілення можливе при зниженій експресії ТІММП. Цей факт викликає особливу увагу, оскільки активний фіброз є відносно гіпоцелюлярним, можливо, що незавершена деградація позаклітинного матриксу (тобто, незворотного фіброзу) розвивається за умов відсутності певного клітинного медіатора (джерела ММП) [23]. Таке явище передбачає необхідність наступного запалення з метою успішного зворотного розвитку фіброзу. Дослідження

демонструють, що виснаження макрофагів в ділянці фіброзу може уповільнити деградацію позаклітинного матриксу та втрату ЗКП [24]. Це дає підставу вважати, що макрофаги необхідні для ініціації деградації позаклітинного матриксу, можливо, шляхом виділення специфічної ММП [24, 25].

Прогресування фіброзу супроводжується розвитком жирової дистрофії печінки, яка, в свою чергу, активує процеси ПОЛ та секрецію прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-13 [26-28], що викликає некроз гепатоцитів, розвиток запальної клітинної інфільтрації з наступним фіброзом, а при довготривалому прогресуванні процесу – обумовлює трансформацію в цироз печінки [29-31].

За останні 20 років було доведено, що ЗКП відіграють провідну роль у формуванні ФП [32, 33], а мікрооточення – в активації ЗКП [34]. Активовані ЗКП та інші міофібробластоподібні гепатоцити секретують судинний ендотеліальний фактор росту у підвищеній кількості, даючи поштовх до ангіогенезу [38]. Клітини Купфера беруть участь у модуляції запалення при розвиненні ФП [36, 37, 39]. Вважають, що у випадку ФП клітини Купфера продукують велику кількість прозапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1  $\beta$ , макрофагальний запальний протеїн 1; вони стимулюють ЗКП і роблять свій внесок у пошкодження печінки [39]. Додатково до ЗКП у процес фіброзу включаються портальні фібробласти, циркулюючі або кістково-мозкові фіброцити та епітеліальні клітини, які підлягли епітелій-мезенхімальному перетворенню [10, 40]. Критичним для нормального функціонування печінки стає закриття мікросудинних фенестрацій депозитами позаклітинного матриксу [10].

Незважаючи на розповсюдженість захворювання на ФП у світі, ефективної антифіброгенної терапії не існує. У той же час відомо, що припинення дії етіологічного фактору, наприклад при стійкому пригніченні реплікації вірусу та активності запалення у печінці може зупинити прогресування ФП, а в деяких випадках - навіть отримати частково-зворотній перебіг при вірусному гепатиті В [41] та С [42].

Більшість дослідників вважає, що зворотній процес при ФП пов'язаний з апоптозом печінкових міофібробластів [40], або внаслідок переходу ЗКП у стан спокою [10]. Відомо, що апоптозні гепатоцити за умов ФП піддаються змінам, які варіюють від імуномодуляції до безпосередньої взаємодії апоптозних клітин з оточуючими клітинами [10, 43]. Поряд з апоптозними гепатоцитами ЗКП перетворюються на фібробластоподібні клітини [44], однак, вони є резистентними до апоптозу, особливо після стійкої активації [45]. Стійкість до апоптозу допомагає підтримувати профіброзне

оточення для активованих ЗКП [10, 40]. Таким чином, можна вважати, що для підсилення зворотного розвитку фіброзу необхідно індукувати апоптоз ЗКП.

В печінці ідентифіковано декілька типів клітин апоптозу, при цьому найбільший внесок при ініціюванні апоптозу роблять гепатоцити. Високі рівні апоптозу знаходять майже при всіх типах фіброзу [46, 47]. Тяжкість процесу апоптозу залежить від апоптозних клітин, що стимулюють проліферацію фібробластів та міофібробластів, підсилюють диференціацію міофібробластів [40]. При цьому макрофаги, нейтрофіли та інші лейкоцити можуть бути активовані до секреції факторів-медіаторів ефектів фіброзу з наступним залученням апоптозних клітин. Безпосередні паракринні сигнали від ранніх та пізніх апоптозних клітин також спричиняють фіброз. Макрофаги секретують невеликі рівні ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, а також підвищені рівні ІЛ-7, ІЛ-11, ІЛ-12 [48, 49]. Слід зазначити, що ІЛ-10, трансформуючий фактор росту бета (ТФР) 1 та ППФР 1 також стимулюють виживання оточуючих клітин. Таким чином, ці сигнали можуть ініціювати профіброзну відповідь шляхом сприяння резистентності до апоптозу і підсилення проліферації й диференціації фібробластів і міофібробластів [48, 49].

Виявлені активовані ЗКП, що експресують колаген та гладеньком'язовий актин альфа, й підлягають апоптозу, але деякі ЗКП перетворюються на неактивні та уповільнюють рівень апоптозу при регресії фіброзу [50]. Вважають, що механізм регулювання печінкою регресії судин та ремоделювання, може бути тотожним механізму видалення ЗКП, який є ключовим компонентом регенерації печінки [51]. Питання, яким чином відбувається перетворення судин в синусоїдальну форму, а також механізми регулювання регресії судин, залишається відкритим. Баланс про- та проти-ангіогенних медіаторів контролює процес утворення судин чи їх регресію, тому є патогенетичним чинником при фіброзуванні печінки. Так, неповний регрес судин призводить до формування гіпертрофічного або келоїдного рубця [51].

З метою покращення стану паренхіми печінки за умов фіброзу та цирозу пропонують використовувати можливості фактору росту гепатоцитів (ФРГ). ФРГ має потужну властивість стимулювати тканинну репарацію та регенерацію органу після пошкодження [52, 53]. Наразі виявлені три основні механізми пояснення антифібротичного ефекту ФРГ: попередження апоптозу гепатоцитів і стимуляція їх мітозу; підсилення активності колагенази, що стимулює компоненти позаклітинного матриксу; пригнічення експресії mRNA для синтезу проколагену та трансформуючого фактору росту, що є потенційним інгібітором росту гепатоцитів [52, 54].

Останнє десятиріччя науковці проявляють активний інтерес до використання збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) при різних патологічних станах [55-57]. ЗТП являє собою концентрат тромбоцитів у невеликому об'ємі плазми. У здорової людини кров містить  $150-350 \times 10^3$  тромбоцитів/мкл, в той час як доведено, що клінічний ефект ЗТП проявляється при зростанні їх концентрації до 1 млн/мкл [58]. Отримання ЗТП можливе шляхом центрифугування цільної крові, найбільш ефективним виділенням терапевтично спроможної концентрації тромбоцитів вважають застосування автоматизованої системи з програмованим режимом центрифугування [59, 60].

Тромбоцити містять гранули біологічно активних речовин, що є молекулами клітинної адгезії, створюють матрикс для клітинних процесів: ТФР  $\beta 1$  та  $\beta 2$ , фактор росту з тромбоцитів AA, AB та BB, судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) A та C, ІПФР 1, епідермальний фактор росту (ЕФР), фактор росту фіброblastів та ін. [61-65].

Проведені клінічні випробування з ефективним застосуванням ЗТП в травматології та ортопедії, в пластичній хірургії, щелепній та періодонтальній хірургії, при спортивній травмі, з метою лікування трофічних нориць м'яких тканин та ін. [66-68]. Відомо, що клітини Купфера здатні накопичувати тромбоцити в печінці для стимуляції регенерації органу [69, 70]. Безпосередній контакт тромбоцитів з синусоїдальними ендотеліоцитами печінки призводить до виділення тромбоцитами сфінгозин-1 фосфату з наступною стимуляцією секреції СЕП ІЛ-6, який викликає синтез ДНК в гепатоцитах [71].

В серії досліджень, що ми їх виконали на щурах, було доведено, що використання ЗТП призводить до значного покращення морфо-функціонального стану печінки за умов моделювання хронічного  $CCl_4$ -індукованого гепатиту [72]. Було продемонстровано, що введення ЗТП сприяє зниженню об'єму сполучної тканини та кількості колагенових волокон у місцях загибелі гепатоцитів внаслідок токсичного впливу, а також прискорює процес регенерації тканини печінки з відтворенням її нормальної мікроструктури, нормалізацією показників ферментів цитолізу, вмісту загального білірубину та загального білку, що продемонстровано в таблиці.

Динаміка вмісту ферментів цитолізу у щурів з експериментальним фіброзом печінки та після корекції (Од/л,  $p < 0,05$ )

| Група тварин | АЛаТ      |           |           | АСаТ        |             |            |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|------------|
|              | 2 тиж.    | 4 тиж.    | 6 тиж.    | 2 тиж.      | 4 тиж.      | 6 тиж.     |
| Контроль     | 28±6,4    |           |           | 105±8,6     |             |            |
| ФП           | 61,4±5,6* | 66,7±4,8* | 54,3±6,1* | 144,1±9,7*  | 152,3±12,6* | 146,1±8,0* |
| ФП+ЗТП       | 63,3±8,2* | 42,4±3,5* | 32,8±4,3  | 142,4±12,1* | 117,5±6,4*  | 112,3±7,1  |

\*- відмінність вірогідна по відношенню до контролю

Щодо впровадження в клініку отриманих нами експериментальних даних на щурах з хронічним гепатитом, слід мати на увазі певне обмеження – у хворих на цироз печінки вірусної етіології часто виявляється тромбоцитопенія [73], насамперед, як прояв синдрому гіперспленізму, а також за рахунок зниження утворення тромбopoетину у печінці.

Потужний ефект ЗТП пояснюють стимулюванням процесів ангиогенезу шляхом активації ендотеліальних клітин в ділянці введення [74]. Крім того, ЗТП містить стовбурові клітини, які підсилюють проліферацію стромальних адипоцитів та мезенхімальних стовбурових клітин, створюючи мікрооточення для мітогенезу ендотеліоцитів [75, 76], також доведено, що ЗТП має протизапальний ефект [77, 78].

Також, нами продемонстрована можливість регресу вірусіндукованого фіброзу печінки *in vivo* за рахунок елімінації колагенових волокон з синусоїдів з переходом фіброзу III типу в II тип [79]. Ми вважаємо, що вказані позитивні зміни реалізовано, насамперед, за рахунок плейотропних ефектів рекомбінантного інтерферону [80] та епізодичного застосування стимуляторів різних ланок гемопоезу (епoетин-бета, філграстим, елтромбопаг), тим більше, що існують експериментальне підґрунтя для такого припущення [81, 82].

У перспективі дослідники зможуть припинити хронічну активацію загоєння рани та підсилити тканинну регенерацію замість тканинної репарації. Щоб досягнути поставленої мети, необхідно контролювати регресію судин, а також рівень апоптозних ендотеліальних клітин та оточуючих тканин.

## Перелік літератури/ References

1. Gao B. Liver: an organ with predominant innate immunity / B. Gao, W.I. Jeong, Z. Tian // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N. 2. – P. 729-736.
2. Enhanced Liver Regeneration in IL-10–Deficient Mice after Partial Hepatectomy via Stimulating Inflammatory Response and Activating Hepatocyte STAT3 / Shi Yin, Hua Wang, Ogyi Park [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178, Iss. 4. – P.1614-1621.
3. Michalopoulos G.K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas / G.K. Michalopoulos // *Am J Pathol.* – 2010. – Vol. 176. – P. 2-13.
4. Michalopoulos G.K. Liver regeneration / G.K. Michalopoulos // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 213. – P.286-300.
5. Fausto N. Liver regeneration / N. Fausto, J.S. Campbell, K.J. Riehle // *Hepatology*. – 2006. – Vol.43. – P. 45-53.
6. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism / R. Taub // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 836-847.
7. Zimmermann A. Regulation of liver regeneration / A. Zimmermann // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2004. – Vol. 19, N 4. – P.6-10.
8. Galun E. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies / E. Galun, J.H. Axelrod // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2001. – Vol. 1592, N 3. – P. 345-358.
9. The morphology of cirrhosis: Recommendations on definition, nomenclature and classification by a working group sponsored by the World Health Organization / P.P. Anthony, K.G. Ishak, N.C. Nayak [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1978. – Vol. 31. – P. 395-414.
10. Hernandez-Gea V. Pathogenesis of liver fibrosis / V. Hernandez-Gea, S.L. Friedman // *Ann. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 425-456.
11. Iredale J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ / J.P. Iredale // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 539-548.
12. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice / E. Seki, S. de Minicis, G. Gwak [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1858-1870.
13. The efficacy of biomarkers in chronic fibroproliferative diseases – early diagnosis and prognosis, with liver fibrosis as an exemplar / M.A. Karsdal, H. Krarup, J.M. Sand [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 40. – P. 233-249.
14. Wynn Th.A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases / Th. A. Wynn // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 524-529.



15. Friedman S.L. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications / S.L. Friedman // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 1. – P.98-105.
16. Kumar V. Tissue renewal and repair: regeneration, healing, and fibrosis. – *Pathologic basis of disease* / V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. - Philadelphia, Pennsylvania, USA : Elsevier Saunders, 2005. – 618 p.
17. Underwood J.C.E. General and systematic pathology / J.C.E. Underwood, S.S. Cross. – N.Y. : Elsevier Limited, 2009. – 857 p.
18. Rosen Hugo R. Chronic hepatitis C infection / Hugo R. Rosen // *The New England J. Med.* – 2011. – Vol 364, N 25. – P. 2429-2438.
19. Guidotti L.G. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis / L.G. Guidotti, F.V. Chisari // *Ann. Rev. Pathol.* – 2006. – N 1. – P.23–61.
20. IL-1 $\beta$  production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease / A.A. Negash, H.J. Ramos, N. Crochet [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9 (4). - e1003330. doi: 10.1371/journal.ppat.1003330.
21. Inactivation of Kupffer cells by gadolinium administration prevents lipopolysaccharide-induced decrease in liver insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 gene expression / M. Granado, A.I. Martín, T. Priego [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 188, N 3. – P. 503-511.
22. Hepatic sinusoidal endothelial cells promote hepatocyte proliferation early after partial hepatectomy in rats / C. Ping, D. Xiaoling, Z. Jin [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37, N 5. – P. 576–583.
23. Loss of MMP 13 attenuates murine hepatic injury and fibrosis during cholestasis / Uchinami H., Seki E., Brenner D. A., D'Armiento J. // *Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 420–429.
24. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair / J.S. Duffield, S.J. Forbes, C.M. Constandinou [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol.1 15. – P. 56-65.
25. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking / R. Issa, X. Zhou, C.M. Constandinou [ et al.] // *Gastroenterol.* – 2004. – Vol.126. – P.1795-1808.

26. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднев // Сучасна гастроентерол. – 2005. - №5(25). – С. 80-83. / Gridnev O.Ye. Lipid peroxidation and liver / O.Ye. Gridnev // Curr. gastroenterol. – 2005. - N5(25). – P. 80-83 (In Ukrainian).

27. Вплив антигомтоксичної терапії на показники системи глутатіону у хворих на неалкогольний стеатогепатит / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадєєнко, В. М. Фролов, Л. Ю. Гришко // Укр. мед. альманах. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 11-16. / The influence of antihomotoxic therapy on the glutathione system indexes in patients with nonalcoholic steatohepatitis / O. Ya. Babak., G.D. Fadeenko, V. M. Frolov, L.Yu. Grishko // Ukr. Med. Almanac. – 2010. – Vol. 13, N 6. – P. 11-16 (In Ukrainian).

28. Шаповалова І.О. Вплив «Гепадифу» на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. пр. – 2009. – Вип. 18. – С. 257-267./ Shapovalova I.O. The influence of Hepadif in the antioxidant system enzymatic activity in patients with chronic toxic hepatitis combined with chronic non-calculous cholecystitis and obesity // Actual Problems in Obst., Gynecol., Clin. Immunol. and Med. Genetics : Proc. - 2009. – Iss. 18. – P. 257-267 (In Ukrainian).

29. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб : Крылов, 2008. – 192 с./ Popova Yu.S. Diseases of the liver and gallbladder. Diagnosis, treatment, prevention / Yu.S. Popova. – SPb : Krylov, 2008. – 192 p (In Russian).

30. Скрыпник И.Н. Неалкогольный стеатогепатит: современные подходы к диагностике и лечению / И. Н. Скрыпник // Новости медицины и фармации. – 2010. - №11-12. – С. 331-332./ Skrypnik I.N. Nonalcoholic steatohepatitis: modern approaches to diagnosis and treatment / I.N. Skrypnik // News of Medicine and Pharmacy. – 2010. - N11-12. – P. 331-332 (In Russian).

1. 31. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - Под ред. З.Г. Апроксиной, Н.А. Мухина. – М : ГЭОТАР Медицина, 2002. – 864 с./ Sherlock Sh. Diseases of liver and biliary tract / Sh. Sherlock, J. Duli. –Z.G. Aproxina, N.A.Muhina Eds. – М : GEOTAR Medicine, 2002. – 864 p (In Russian).

32. Geerts A. Sho-Saiko-To: The right blend of traditional Oriental medicine and liver cell biology / A. Geerts, V. Rogiers // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 1. - P. 282-284.

33. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease / S. Klein, B. Mittendorfer, J.C. Eagon [et al.] // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1564-1572.
34. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro / A. Galli, D.W. Crabb, E. Ceni [et al.] // *Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 122. – P.1924-1940.
35. Gene expression profiles during hepatic stellate cell activation in culture and in vivo / S.D. Minics, E. Seki, H. Uchinami [et al.] // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 132. – P.1937–1946.
36. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair / J.S. Duffield, S.J. Forbes, C.M. Constandinou [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 56-65.
37. Friedman S.L. Mac the knife? Macrophages-the double-edged sword of hepatic fibrosis / S.L. Friedman // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 29-32.
38. Friedman S.L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver / S.L. Friedman // *Physiol. Rev.* - 2008. – Vol. 88. – P. 125–172.
39. Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats / C. Liu, Q. Tao, M. Sun [et al.] // *Lab. Invest.* – 2010. – Vol. 90. – P. 1805-1816.
40. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process / D. Povero, C. Busletta, E. Novo [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2010. – Vol. 25. – p. 1075-1091.
41. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В / Д. Т. Абдурахманов // *РЖГГК.* - 2010. - Т. 20, № 1. - С.14-20./ Abdurakhmanov DT Antiviral therapy and regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B / DT Abdurakhmanov // *RZHGGK.* - 2010. - Т. 20, № 1. - P.14-20. (Rus.)
42. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection / M. Lu, J. Li, T. Zhang [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, N 7. – P. 1044-1055.
43. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis / F.R. Murphy, R. Issa, X. Zhou [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 77. – P. 11069-11076.

44. Hannivoort R. A. Genomics and proteomics in liver fibrosis and cirrhosis / R. A. Hannivoort, V. Hernandez-Gea, S. L. Friedman // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2012. – Vol. 5. – P. 1.
45. Novo E. Overexpression of Bcl-2 by activated human hepatic stellate cells: resistance to apoptosis as a mechanism of progressive hepatic fibrogenesis in humans / E. Novo // *Gut*. – 2005. – Vol. 55. – P. 1174–1182.
46. Lai W. K. Angiogenesis and chronic inflammation: the potential for novel therapeutic approaches in chronic liver disease / W.K. Lai, D.H. Adams // *J. Hepatol*. – 2005. – Vol.42. – P.7–11.
47. Lemos Q. Angiogenesis and experimental hepatic fibrosis / Q. Lemos, Z.A. Andrade // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. – 2010. – Vol. 105. – P. 611-614.
48. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences / R. Stout, C. Jiang, B. Matta [et al.] // *J. Immunol*. – 2005. – Vol. 175. – P. 342-349.
49. Circulating monocytes from systemic sclerosis patients with interstitial lung disease show an enhanced profibrotic phenotype / S.K. Mathai, M. Gulati, X. Peng [et al.] // *Lab. Invest*. – 2010. – Vol. 90. – P. 812-823.
50. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis / T. Kisseleva, M. Cong, Y. Paik [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 9448–9453.
51. Johnson A. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis / A. Johnson, L.A. Di Pietro // *FASEB J*. – 2013. – Vol. 27, N 10. – P. 3893–3901.
52. Hepatocyte growth factor promotes remodeling of murine liver fibrosis, accelerating recruitment of bone marrow-derived cells into the liver / Y. Asano, Y. Iimuro, G. Son [et al.] // *Hepatol. Res*. – 2007. – Vol. 37. – P. 1080–1094.
53. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation / J.L. Xia, C. Dai, G.K. Michalopoulos, Y. Liu // *Am. J. Pathol*. – 2006. – Vol. 168. – P. 1500–1512.
54. Reduction of fibrosis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis by human HGF gene transfection using electroporation / S. Kiyama, T. Yamada, H. Iwata [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2008. – Vol. 23. – P. 471–476.
55. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne / J.T. Zhu, M. Xuan, Y.N. Zhang [et al.] // *Mol. Med. Reports*. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 233-237.

56. Torrero J.I. Treatment of knee chondropathy with platelet rich plasma. Preliminary results at 6 months of follow-up with only one injection / J.I. Torrero, F. Aroles, D. Ferrer // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2012. – Vol. 26, N 2. – Suppl. 1. – S. 71-78.
57. Rong Jin Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review / Rong Jin, Lu Zhang, Yu-Guang Zhang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 252–258.
58. Robert E. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? / E. Robert // *DDS Implant Dentistry.* – 2001. – Vol. 10, N 4. – P.7-9.
59. Hall M.P. Platelet-Rich plasma: current concepts and application in sports medicine / M.P. Hall // *Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2009. – Vol. 17. – P. 602-608.
60. An alternative method for harvest and processing fat grafts: an in vitro study of cell viability and survival / A.M. Gonzalez, C. Loboeki, C.P. Kelly, I.T. Jackson // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2007. – Vol. 120. – P. 285–294.
61. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- $\kappa$ B inhibition via HGF / P. Bendinelli, E. Matteucci, G. Dogliotti [et al.] // *J. Cell Physiol* – 2010. – Vol. 225, N 3. –P. 757–766.
62. Zhao Y. Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing / Y. Zhao, W. Zhai // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 1004–1008.
63. Fréchette J.-P. Platelet-rich Plasmas: Growth Factor Content and Roles in Wound Healing / J.-P. Fréchette, I. Martineau, G. Gagnon // *J. Dent. Resist* – 2005. – Vol. 84. – P. 434.
64. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF-kappaB inhibition via HGF / P. Bendinelli, E. Matteucci, G. Dogliotti [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 225. – P. 757–766.
65. Eppley B.L. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing / B.L. Eppley, J.E. Woodell, J. Higgins // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1502–1508.
66. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation / V. Cervelli, P. Gentile, M.G. Scioli [et al.] // *Tissue Eng Part C Methods.* – 2009. – Vol. 15. – P. 625–634.
67. Stromal stem cells and platelet-rich plasma improve bone allograft integration / E. Lucarelli, M. Fini, A. Beccheroni [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 435. – P. 62–68.

68. The effects of platelet-rich plasma derived from human umbilical cord blood on the osteogenic differentiation of human dental stem cells / J.Y. Lee, H. Nam, Y.J. Park [et al.] // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* – 2011. – Vol. 47. – P. 157–164.

69. Platelets Strongly Induce Hepatocyte Proliferation with IGF-1 and HGF In Vitro / R. Matsuo, N. Ohkohchi, S. Murata [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2008. – Vol. 145, N 2. – P. 279-286.

70. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice / S. Murata, N. Ohkohchi, R. Matsuo [et al.] // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31, N 4. – P. 808-816.

71. Distinct role of interleukin-6 and tumor necrosis factor receptor-1 in oval cell-mediated liver regeneration and inflammation-associated hepatocarcinogenesis / T. Ji, G. Li, J. Chen [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. doi: 10.18632/oncotarget.11365.

72. Експериментальне дослідження ефективності терапії токсичного гепатиту збагаченою тромбоцитами плазмою / О.Л. Холодкова, Д.М. Горчаг, М.М. Перепелюк [та ін..] // *Світ медицини та біології.* – 2014. - № 4 (46). – С. 158-162. / *Experimental study of the effectiveness of therapy toxic hepatitis platelet enriched plasma* / OL Holodkova, DM Horchah, MN Perepelyuk [etc ..] // *The world of medicine and biology.* - 2014. - № 4 (46). - P. 158-162. (Ukr.)

73. Манжалій Е.Г. Тромбоцитопенія при хронічних захворюваннях печінки / Е.Г. Манжалій, О.М. Бака, В.Є. Кондратюк // *Сучасна гастроентерологія.* – 2015. - №4 (84). – С.118-124./ *EG Manzhaliy Thrombocytopenia chronic liver disease* / EG Manzhaliy, ON Baka, VE Kondratiuk // *Modern Gastroenterology.* - 2015. - №4 (84). - P.118-124. (Ukr.)

74. The preferential homing of platelet-derived growth factor receptor-recognizing macromolecule to fibroblast-like cells in fibrotic tissue / L. Beljaars, B. Weert, A. Geerts [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66, N 7. – P.1307-1317.

75. Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells / M. Pinzani, L. Gesualdo, H. Herbst, H. E. About // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol.84, N 6. – P. 1786-1793.

76. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in normal human liver and during active hepatic fibrogenesis / M. Pinzani, S. Milani, H. Herbst [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 148, N 3. – P. 785-800.

77. Heldin C.H. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor / C.H. Heldin, B. Westermark // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79, N 4. – P. 1283-1316.

78. Lisman T. The role of platelets in liver inflammation and regeneration / T. Lisman, R.J. Porte // *Semin. Thromb. Hemost.* 2010. – Vol. 36, N 2. – P. 170-174.

79. Случай регресса фиброза печени у молодой пациентки / Н.Н. Перепелюк, С.Г.Четвериков, Е.Л.Холодкова, Л.Г.Роша // *Сучасна гастроентерологія.* – 2015. - № 2 (82). – С.119-123./ liver fibrosis regression case in a young patient / NN Perepelyuk, S.G.Chetverikov, E.L.Holodkova, L.G.Rosha // *Suchasna gastroenterologiya.* - 2015. - № 2 (82). - P.119-123. (Rus.)

80. Pockros P.J. Antifibrotics for chronic hepatitis C / P.J. Pockros // *Clin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 13, N 3. – P. 365-373.

81. The combined effect of erythropoietin and granulocyte macrophage colony stimulating factor on liver regeneration after major hepatectomy in rats / I. Vassiliou, E. Lolis, C. Nastos [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 8. - P. 57.

82. Thrombopoietin is a growth factor for rat hepatic progenitors / E. Schmelzer, A. Deiwick, H. Bruns [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. - Vol. 20, N 3. – P. 209-216.