

О. Л. Холодкова, М. М. Перепелюк, О. І. Ромак

## ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ — КОЛИ ЗМІНИТИ АНТИФІБРОЗНУ ПАРАДИГМУ НА АНГІОГЕННУ?

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-004-085.244

Е. Л. Холодкова, Н. Н. Перепелюк, О. И. Ромак

### ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ — КОГДА СМЕНИТЬ АНТИФИБРОЗНУЮ ПАРАДИГМУ НА АНГИОГЕННУЮ?

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В настоящее время в терапии цирроза печени разрабатывается несколько направлений, в том числе направленные на устранение причинного фактора, коррекцию иммуновоспалительных изменений, воздействие на процесс апоптоза и др. Одним из перспективных методов управления обратным развитием фиброзных изменений ткани печени является применение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). В серии экспериментов, выполненных нами на крысах, было продемонстрировано значительное улучшение морфофункционального состояния печени у животных с индуцированным фиброзом. Однако возможность регресса не всегда реализуется при значительных нарушениях архитектоники органа вследствие отсутствия адекватной васкуляризации. Значительный потенциал в ангиогенном направлении терапии цирроза имеют системное использование цитокинов, клеточная терапия с применением аутологичных ранних гемопоэтических предшественников и использование ОТП.

**Ключевые слова:** цирроз печени, обогащенная тромбоцитами плазма, цитокины, ангиогенез.

UDC 616.36-004-085.244

O. L. Kholodkova, M. M. Perepelyuk, O. I. Romak

### CIRRHOSIS OF THE LIVER — WHEN TO CHANGE AN ANTIFIBROTIC PARADIGM TO ANGIOGENIC?

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The fibrosis of the liver is partly reversed. The main directions of anti-fibrotic therapy are aimed to eliminate the cause, correction of immune-inflammatory changes, etc.

One of the promising methods for managing the reverse development of liver fibrosis is the local application of platelet-rich-plasma (PRP). In a series of our studies on rats, significant improvement of the morpho-functional status of the liver in animals with CCl<sub>4</sub>-induced chronic hepatitis-fibrosis after the introduction of PRP was demonstrated. The effect of PRP is explained both by stimulation of processes of angiogenesis and anti-inflammatory action. It was shown platelets induced the migration and adhesion of progenitor cells to sites that were subsequently modeled as neoangiogenic, and this fact could explain the differentiation of multipotent cells in the precursors of endothelial cells.

The most patients suffer from the clinical manifestations of cholestatic syndrome and portal hypertension. So, the question is to change the antifibrose paradigm for angiogenic in the case of already developed cirrhosis of the liver, that is, primarily to influence portal hypertension in order to mitigate its manifestations, seems to be relevant. Mechanically this is reminiscent of invasive transjugular porto-caval shunting, with its main negative effect of hepatic encephalopathy due to the "evasion" of ammonia from incorporation into non-toxic urea, and aromatic amino acids — from catabolism in hepatocytes.

Perspective directions in this respect may be: systemic use of cytokines (recombinant erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor, interleukin-2); the use of autologous CD133+ cells (early hematopoietic precursors with endothelial progenitor activity) intraparally or in the hepatic artery; the use of the PRP. It is expected that the use of these therapeutic agents will lead to active angiogenesis in the areas of necrosis and fibrotic transformation, and, along with the growth vessels, the processes of differentiation of stem and progenitor cells in endothelial hepatocyte precursors with reproduction of normal cytoarchitectonics of the liver will occur along with the growth vessels.

**Key words:** hepatic cirrhosis, platelet-rich plasma, cytokines, angiogenesis.

Фіброз печінки, незалежно від причини, що його викликає, є, за сучасними уявленнями, частково оборотним

станом [1]. Основні напрями антифіброзної терапії сформульовані таким чином [2]: 1) усунення причинного фак-

тора; 2) корекція імунізапальних змін; 3) інгібування активації зірчастих клітин печінки; 4) гальмування ефектів активованих зірчастих клітин; 5) підсилення репарації тка-



нин; 6) стимуляція клітинного апоптозу.

Якщо вплив на чинник, що призводить до зворотного розвитку фіброзу печінки, особливо при вірусному гепатиті С [3] або імуномодуляції інтерферонами [4; 5], неодноразово продемонстрований протягом останнього десятиліття, то корекція інших напрямів, на наш погляд, поки залишається на рівні феноменології [6–8].

Одним з перспективних методів мультимодального управління зворотним розвитком фіброзу печінки є локальне застосування збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП). Тобто концентрату тромбоцитів, де їх кількість перевищує  $1 \times 10^6$  в 1 мл плазми. Дослідження [9] виявили значний вміст у ЗТП судинного ендотеліального фактора росту, фактора росту з тромбоцитів, епідермального фактора росту та ін., що належать до потужних стимуляторів ангиогенезу.

У серії досліджень, виконаної нами на щурах [10; 11], було продемонстровано значне поліпшення морфофункціонального стану печінки у тварин з  $\text{CCl}_4$ -індукованим хронічним гепатитом — фіброзом після введення ЗТП. Було відзначено, що введення ЗТП призводить до регресу об'єму сполучної тканини і прискорює процес регенерації тканини печінки з відтворенням її мікроструктури. При цьому ефект ЗТП пояснюють як стимуляцією процесів ангиогенезу [12; 13], так і протизапальним впливом [14; 15]. Раніше було доведено, що тромбоцити індукують міграцію й адгезію прогеніторних/стовбурових клітин у ділянки, які в подальшому типували як неангіогенні, і цей факт може пояснити диференціацію мультіпотентних клітин у попередники ендотеліоцитів [14]. Клі-

нічна реалізація останнього напрямку повинна полягати у виборі джерела отримання ЗТП, способу введення (ін'єкційно в діафрагмальну поверхню печінки, внутрішньопортально через бужовану пупкову вену та ін.), об'єму ЗТП, кратності введення, попередньої та супровідної медикаментозної терапії.

Однак регрес фіброзу показаний для початкових стадій, оскільки на стадії морфологічного цирозу з глибокими зрушеннями архітектоники печінки це навряд чи можливо [16].

Фіброз на рівні цирозу поєднує в собі пригнічення білкового синтезу з гіпоальбумінемією і гіпопротромбінемією, гіперхолестеринемією; порушення вуглеводного обміну; зниження детоксикаційної функції печінки; внутрішньопечінковий холестаза із жовтяницею і надмірною циркуляцією пруріогенів; симптоми портальної гіпертензії у вигляді асцити, варикозного розширення стравохідних і гемороїдальних вен, спленомегалії та гіперспленізму [16].

Цироз печінки реєструється у 12,0 % від загальної кількості пацієнтів, що живуть із фіброзом печінки [17], і допомога цій категорії осіб є не менш важливою. Найбільше пацієнти страждають від клінічних проявів холестатичного синдрому і портальної гіпертензії [18]. Якщо внутрішньопечінковий холестаза коригують урсодезоксихолевою кислотою, а катаболізм пруріогенів — фенобарбіталом, рифампіцином та ін., то терапевтичний вплив на прояви портальної гіпертензії шляхом застосування високих доз спіронолактону і низьких доз пропранололу часто є малоефективним і змушує вдаватися до все більш і більш розповсюдженого лікувально-го лапароцентезу, стрімко на-

ближаючи необоротну декомпенсацію пацієнта [19].

З огляду на наведене вище, вважаємо актуальним питання зміни антифіброзної парадигми на ангиогенну у разі вже розвинутого цирозу печінки, тобто першочергово впливати на портальну гіпертензію з метою пом'якшення її проявів. Звичайно, механістично це нагадує інвазивно здійснюване трансюгулярне портокавальне шунтування з його основним негативним ефектом у вигляді печінкової енцефалопатії за рахунок «ухилення» аміаку від включення в нетоксичну сечовину, а ароматичних амінокислот — від катаболізму в гепатоцитах [20]. В той самий час додаткова мікровазуляризація на рівні синусоїдів може сприяти редукції портальної гіпертензії з деяким впливом на детоксикаційну функцію печінки.

Емболізація печінкової артерії розглядалася як спосіб порталізації печінкового кровотоку за рахунок індукції портального неоангіогенезу [20], однак у віддаленій перспективі та при спробі застосування в клініці не дала стійко-передбачуваних позитивних результатів. Тривала внутрішньопортальна катетерна інфузія L-орнітин-L-аспартату, пропранололу і преднізолону сприяла корекції гемодинамічних порушень за рахунок впливу на активність NO-системи в портопечінковому басейні хворих на цироз печінки [21].

Використання цитокінів з регенераторною метою показано нами в низці експериментальних робіт із застосуванням різних доз гранулоцитарного колонієстимулювального фактора і рекомбінантного еритропоєтину [22–24]. При цьому у тварин з перисинусоїдальним  $\text{CCl}_4$ -індукованим фіброзом застосування рекомбі-



нантного еритропоетину (з відпрацьованим оптимальним дозуванням 220 МО/кг) впливало на його зворотний розвиток з різким зменшенням запально-дистрофічних змін, а також зменшенням кількості апоптотичних клітин і клітин з деструкцією ядер і, як наслідок, розширенням синусоїдів [24].

Використання гранулоцитарного колонієстимулювального фактора у тварин з такою ж моделлю фіброзу печінки привело до зменшення периваскулярних набряків, крім інших позитивних регенераторних зрушень у паренхімі печінки [25].

Редукція фіброзу портальних трактів і капіляризація синусоїдів продемонстровані нами на прикладі клінічного випадку регресу фіброзу печінки у молодій пацієнтки з коінфекцією вірусом гепатиту С та ВІЛ, що одержувала в складі комплексної терапії рекомбінантний еритропоетин і гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор [26].

Внутрішньопортальне введення попередника ендотеліоцитів призводило до ремоделювання синусоїдів [27], що, по-друге, сприяло синтезу гепатоцитарного, епідермального і трансформуючого факторів росту  $\alpha$ ,  $\beta$ 1 та фактора росту судинного ендотелію. Подібний ефект, отриманий в експерименті, спостерігався і при внутрішньопортальному та, особливо, внутрішньоартеріальному введенні аутологічних мультипотентних мезенхімальних клітин [28].

З метою поліпшення ревазуляризації циротичної печінки запропоновано спосіб перфорації (10–20 каналів завглибшки — 2–3 см) діафрагмальної поверхні печінки діодним лазером з довжиною хвилі 810 нм [29]. Результатом ла-

зерної перфорації стало підвищення рівня фактора росту судинного ендотелію й основного фактора росту фібробластів. У зоні деструкції підвищується активність матриксних металопротеїназ (ММП), що, ймовірно, стимулює неоангіогенез. Є припущення, що фіброз виникає у разі зрушення балансу між ММП і тканинними інгібіторами ММП (ТІММП) у бік ТІММП, тоді як зцілення можливе при зниженій експресії ТІММП. Цей факт потребує особливої уваги, оскільки активний фіброз є відносно гіпоцелюлярним, і можливо, що незавершена деградація позаклітинного матриксу (тобто необоротного фіброзу) розвивається за умов відсутності певного клітинного медіатора (джерела ММП) [30].

Допплеросонографія у пацієнтів із цирозом печінки після лазерної ревазуляризації продемонструвала поліпшення портальної гемодинаміки без порушення печінкової функції.

У кінцевому підсумку, враховуючи необоротність патологічного стану при цирозі з асцитом і рідкісну можливість радикального лікування шляхом трансплантації донорської печінки, пошук способів зменшення вираженості портальної гіпертензії без зниження детоксикаційних можливостей печінки здатний поліпшити якість і подовжити час життя цієї важкої категорії пацієнтів.

Перспективними напрямами у цьому вважаємо: 1) системне використання цитокінів (рекомбінантний еритропоетин і гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, можливо, інтерлейкін-2); 2) застосування аутологічних CD133+ клітин (ранні гемопоетичні попередники з ендотеліальною прогеніторною активністю) ін-

трапортально або в печінкову артерію; 3) використання ЗТП як у аутологічному, так, можливо, і в алогенному варіантах. Очікується, що застосування зазначених терапевтичних агентів приведе до активного ангіогенезу в ділянках некрозу та фіброзного перетворення, а поряд із судинами, які ростуть, у відповідному мікрооточенні відбуватимуться процеси диференціації стовбурових і прогеніторних клітин в ендотеліальні попередники гепатоцитів із відтворенням нормальної цитоархітектоники печінки.

**Ключові слова:** цироз печінки, збагачена тромбоцитами плазма, цитокіни, ангіогенез.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Cohen-Naftaly M.* Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease / M. Cohen-Naftaly, S. L. Friedman // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 4, N 6. – P. 391–417.
2. *Albanis E.* Treatment of hepatic fibrosis: almost there / E. Albanis, R. Safadi, S. L. Friedman // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2003. – Vol. 5, N 1. – P. 48–56.
3. *Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122, N 5. – P. 1303–1313.
4. *Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B / T. T. Chang, Y. F. Liaw, S. S. Wu [et al.] // Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, N 3. – P. 886–893.
5. *Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate at 240 Weeks in Patients With Chronic Hepatitis B With High Baseline Viral Load / S. C. Gordon, Z. Krastev, A. Horban [et al.] // Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, N 2. – P. 506–513.
6. *Hans-Theo Sch.* Exercise-Induced Release of Pharmacologically Active Substances and Their Relevance for Therapy of Hepatic Injury / Sch. Hans-Theo, R. Weiskirchen // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7, N 283. – P. 1–17.





7. *Pentoxifylline Improves Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial* / C. O. Zein, L. M. Yerin, P. Gogate [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, N 5. – P. 1610–1619.
8. *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis* / V. Ratzl, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J Hepatol*. – 2011. – Vol. 54, N 5. – P. 1011–1019.
9. *Epidermal growth factor released from platelet-rich plasma promotes endothelial cell proliferation in vitro* / M. P. Bertrand-Duchesne, D. Grenier, G. Gagnon, M. P. Bertrand-Duchesne // *J. Periodont. Res.* – 2010. – Vol. 45. – P. 87–93.
10. *Gorchag D. M. Pathogenesis of the hepatic fibrosis and possibilities of its correction* / D. M. Gorchag, O. L. Kholodkova, M. M. Perepeliuk // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – Vol. 6, N 10. – P. 586–600.
11. *Холодкова О. Л. Можливості використання збагаченої тромбоцитами плазми при експериментальній терапії токсичного ураження печінки* / О. Л. Холодкова, Д. М. Горчак // *Український морфологічний альманах*. – 2013. – № 11 (3). – С. 63–65.
12. *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.
13. *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.
14. *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.
15. *Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells* / E. Lucarelli, A. Beccheroni, D. Donati [et al.] // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24, N 18. – P. 3095–3100.
16. *Desmet V. J. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth* / V. J. Desmet, T. Roskams // *Journal of hepatology*. – 2004. – Vol. 40, N 5. – P. 860–867.
17. *Zhou W. C. Pathogenesis of liver cirrhosis* / W. C. Zhou, Q. B. Zhang, L. Qiao // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 23. – P. 7312–7324.
18. *Ray W. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults* / W. Ray, M. D. Kim // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – P. 1130–1138.
19. *Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases* / G. Garcia-Tsao, J. G. Abraldes, A. Berzigotti, J. Bosch // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65, N 1. – P. 310–335.
20. *Walker V. Ammonia Metabolism and Hyperammonemic Disorders* / V. Walker // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2014. – Vol. 67, N 2. – P. 73–150.
21. *The protective effect of portoarterial shunts after experimental hepatic artery embolization in rats with liver cirrhosis* / H. Demachi, O. Matsui, Y. Kawamori [et al.] // *Cardiovascular & Interventional Radiology*. – 1995. – Vol. 18, N 2. – P. 97–101.
22. *Внутрипортальная инфузионная терапия в лечении печеночной недостаточности у больных с портальной гипертензией* / Ш. И. Каримов, С. П. Боровский, С. У. Рахманов, У. И. Маткулиев // *Медицинской журнал Узбекистана*. – 2009. – № 1. – С. 19–23.
23. *Effects of stem cells activation by cytokines in the conditions of toxic affection of reproductive system in mice males* / V. Zaporozhan, E. Kholodkova, A. Shcherbatyuk, N. Perepelyuk // *Tissue engineering*. – 2007. – Vol. 13, N 7. – P. 1683.
24. *Можливості застосування еритропоєтину для корекції фіброзу печінки на різних стадіях його формування* / В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, А. Л. Щербатюк, М. М. Перепелюк // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2008. – № 7 (4). – С. 32–36.
25. *Використання фактора росту гранулоцитів для корекції дистрофічних змін печінки в експерименті* / В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, А. Л. Щербатюк, Д. М. Пихтєєв // *Досягнення біології та медицини*. – 2009. – № 2 (14). – С. 4–7.
26. *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.
27. *Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis* / T. Ueno, T. Nakamura, T. Torimura, M. Sata // *Med Mol Morphol*. – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 16–21.
28. *Експериментальное исследование аутогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в лечении цирроза печени* / Б. А. Агаев, Р. М. Агаев, А. Г. Попандупло, Р. Э. Джафарли // *Гены и клетки*. – 2014. – Т. IX, № 1. – С. 58–63.
29. *Гарбузенко Д. В. Лазерная транспеченочная реваскуляризация у больных циррозом печени с портальной гипертензией* / Д. В. Гарбузенко, В. Н. Бордуновский, Ж. А. Ревель-Муроз // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 279–280.
30. *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.

#### REFERENCES

- Cohen-Naftaly M., Friedman S.L. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4(6): 391-417.
- Albanis E., Safadi R., Friedman S.L. Treatment of hepatic fibrosis: almost there. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003; 5(1): 48-56.
- Poynard T., McHutchison J., Manns M., Trepo C., Lindsay K., Goodman Z., Ling M.H., Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002; 122(5): 1303-1313.
- Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S., Schiff E., Han K.H., Lai C.L., Safadi R., Lee S.S., Halota W., Goodman Z., Chi Y.C., Zhang H., Hindes R., Iloeje U., Beebe S., Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 52(3): 886-93.
- Gordon S.C., Krastev Z., Horban A., Petersen J., Sperl J., Dinh Ph., Martins E.B., Yee L.J., Flaherty J.F., Kitrinos K.M., Rustgi V.K., Marcellin P. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate at 240 Weeks in Patients With Chronic Hepatitis B With High Baseline Viral Load. *Hepatology.* 2013; 58 (2): 506-513.
- Hans-Theo Sch., Weiskirchen R. Exercise-Induced Release of Pharma-



cologically Active Substances and Their Relevance for Therapy of Hepatic Injury. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 283. 1-17.

7. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P., Lopez R., Kirwan J., Feldstein A.E., McCullough A.J. Pentoxifylline Improves Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Hepatology.* 2011; 54(5): 1610-1619.

8. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P., Rivičre M., Spénard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54 (5):1011-1019.

9. Bertrand-Duchesne M.P., Grenier D., Gagnon G., Bertrand-Duchesne M. P. Epidermal growth factor released from platelet-rich plasma promotes endothelial cell proliferation *in vitro*. *J. Periodont. Res.* 2010; 45. 87–93.

10. Gorchag D.M., Kholodkova O.L., Perepeliuk M.M. Pathogenesis of the hepatic fibrosis and possibilities of its correction. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6 (10): 586-600.

11. Kholodkova O.L., Gorchag D.M. Possibilities of platelet-rich plasma usage in toxic affection of the liver experimental treatment. *Ukrainskyi morphologichnyi almanakh.* 2013; 11 (3): 63-65.

12. Beljaars L., Weert B., Geerts A., Meijer D.K., Poelstra K. The preferential homing of platelet-derived growth factor receptor-recognizing macromolecule to fibroblast-like cells in fibrotic tissue. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 66(7): 1307-1317.

13. Pinzani M., Milani S., Herbst H., DeFranco R., Grappone C., Gentilini A., Caligiuri A., Pellegrini G., Ngo D.V., Romanelli R.G., Gentilini P. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in normal human liver and during active hepatic fibrogenesis. *Am. J. Pathol.* 1996; 148(3): 785-800.

14. Lisman T., Porte R.J. The role of platelets in liver inflammation and

regeneration. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36(2): 170-174.

15. Lucarelli E., Beccheroni A., Donati D., Sangiorgi L., Cenacchi A., Del Vento A.M., Meotti C., Bertoja A.Z., Giardino R., Fornasari P.M., Mercuri M., Picci P. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials.* 2003; 24(18): 3095-3100.

16. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of hepatology.* 2004; 40(5): 860-867.

17. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7312-7324.

18. Ray W., Kim M.D. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *The American Journal of Gastroenterology.* 2000; 95: 1130-1138.

19. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 310-335.

20. Walker V. Chapter Three — Ammonia Metabolism and Hyperammonemic Disorders. *Advances in Clinical Chemistry; 67(2) Complication of liver disease. Critical review in pharmaceutical sciences.* 2012; 1(3): 28-43.

21. Demachi H., Matsui O., Kawamori Y., Ueda K., Takashima T. The protective effect of portoarterial shunts after experimental hepatic artery embolization in rats with liver cirrhosis. *Cardiovascular & Interventional Radiology.* 1995; 18(2): 97-101.

22. Karimov Sh.I., Borovskiy S.P., Rakhmanov S.U., Matkuliyeu U.I. Transportal infusion therapy in hepatic unefficiency treatment of the patients with portal hypertension. *Medicinskiy zhurnal Uzbekistana.* 2009; 1: 19-23.

23. Zaporozhan V., Kholodkova E., Shcherbatyuk A., Perepelyuk N. Effects of stem cells activation by cytokines in the conditions of toxic affection of re-

productive system in mice males. *Tissue engineering.* 2007; 13(7): 1683.

24. Zaporozhan V.M., Kholodkova O.L., Shcherbatiuk A.L., Perepeliuk M.M. Possibilities of erythropoietin usage in correction of hepatic fibrosis at different stages of its formation. *Klinichna anatomia ta operativna khirurgiya.* 2008; 7(4): 32-36.

25. Zaporozhan V.M., Kholodkova O.L., Shcherbatiuk A.L., Pykhtyeyev D.M. Granulocyte-colonystimulating factor usage in dystrophic changes of the liver in experiment. *Dosyagnennya biology ta medicyny.* 2009; 2(14): 4-7.

26. Perepelyuk M.M., Chetverikov S.G., Kholodkova E.L., Rosha L.G. Case of hepatic fibrosis regression in young patient. *Suchasna gastroenterologiya.* 2015; 2(82):119-123.

27. Ueno T., Nakamura T., Torimura T., Sata M. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis. *Med Mol Morphol.* 2006; 39(1): 16-21.

28. Agayev B.A., Agayev R.M., Popandopulo A.G., Dzhafarli R.E. Experimental research of autogenic multipotent mesenchymal stromal cells in liver cirrhosis treatment. *Geni i kletki.* 2014; IX(1): 58-63.

29. Garbuzenko D.V., Bordunovskiy V.N., Revel-Muroz Zh.A. Laser transhepatic revascularization in patients with hepatic cirrhosis and portal hypertension. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2002 ; 7 (1): 279-280.

30. Murphy F.R., Issa R., Zhou X., Ratnarajah S., Nagase H., Arthur M.J., Benyon C., Iredale J.P. 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. *J. Biol. Chem.* 2002; 77: 11069-11076.

Надійшла до редакції 29.09.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Т. В. Чабан,

дата рецензії 11.10.2017

