

PAPER

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО РУБЦЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: ПОТЕНЦИАЛ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ФУКОКСАНТИНА

Иzzатуллаева Шахлохон Иноятуллохон кизи ^{1,*}

¹ Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан

* izzatullaeva@mail.ru

Abstract

Фиброз печени — это сложный патологический процесс, при котором нормальная ткань органа замещается соединительнотканскими структурами. Это не только снижает функциональную активность печени, но и приводит к прогрессированию заболевания вплоть до цирроза. Современные методы лечения ограничены в эффективности, поэтому актуальным направлением является поиск новых терапевтических стратегий. В данной работе рассматривается использование мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и фукоксантина — природного соединения с выраженными антифибротическими свойствами. Исследование показало, что их комбинированное применение может оказывать защитное действие на печень, замедляя развитие фиброза и способствуя восстановлению гепатоцитов.

Key words: фиброз печени, мезенхимальные стромальные клетки, фукоксантин, звездчатые клетки печени

Введение

Фиброз печени развивается в ответ на хроническое повреждение органа. В норме печень обладает высокой способностью к регенерации, однако при длительном воздействии повреждающих факторов процесс восстановления наруша-

ется, и на месте разрушенных гепатоцитов начинает накапливаться фиброзная ткань. Основными причинами этого состояния являются вирусные гепатиты, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания и токсические поражения.

Ведущую роль в формировании фиброза иг-

Compiled on: November 18, 2025.

Copyright: ©2025 by the authors. Submitted to *Advances in Science and Environment* for possible open access publication under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

рают звездчатые клетки печени (HSC). В нормальном состоянии они пребывают в неактивной форме и выполняют роль депо для ретиноидов. Однако при повреждении печени HSC активируются и начинают вырабатывать коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к уплотнению печеночной ткани, нарушению кровотока и снижению функциональной активности органа.

Современные методы лечения фиброза направлены на снижение воспаления и подавление активации HSC. Однако фармакологические препараты не всегда оказываются эффективными, поэтому исследователи активно ищут новые подходы, включая клеточную терапию и применение природных соединений с антифибротическими свойствами.

Роль мезенхимальных стромальных клеток в терапии фиброза

Мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) — это многофункциональные клетки, способные дифференцироваться в различные типы тканей и регулировать процессы воспаления и регенерации. Их применение при фиброзе печени основано на нескольких механизмах:

- Секреция трофических факторов (HGF, VEGF, IGF-1), которые стимулируют восстановление поврежденных гепатоцитов.
- Подавление воспалительного ответа за счет ингибирования провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6).
- Регуляция внеклеточного матрикса — активирование металлопротеиназ, разрушающих избыточный коллаген.
- Прямое воздействие на звездчатые клетки — снижение их активности и торможение перехода в миофибробластоподобное состояние.

Исследования показывают, что введение ММСК может значительно замедлить процесс фиброобразования и даже способствовать частичной регенерации печени. Однако потенциал клеточной терапии можно усилить, если комбинировать ММСК с веществами, обладающими антифибротическими и антиоксидантными свойствами. Одним из таких соединений является фукоксантин.

Фукоксантин и его влияние на фиброз печени

Фукоксантин — это природный каротиноид, содержащийся в бурых водорослях. В последние

годы он привлекает внимание исследователей благодаря своим выраженным противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим свойствам.

Как фукоксантин защищает печень?

- Снижает воспаление путем подавления активности NF- κ B — ключевого регулятора воспалительного ответа. Это приводит к уменьшению выработки провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и снижению активности звездчатых клеток.
- Стабилизирует мембраны гепатоцитов и снижает уровень перекисного окисления липидов, что предотвращает повреждение клеток печени.
- Активирует аутофагию, способствуя удалению поврежденных органелл и предотвращая гибель гепатоцитов.
- Ингибирует переход звездчатых клеток в активированное состояние, тем самым уменьшая отложение коллагена и снижая выраженность фиброзных изменений.

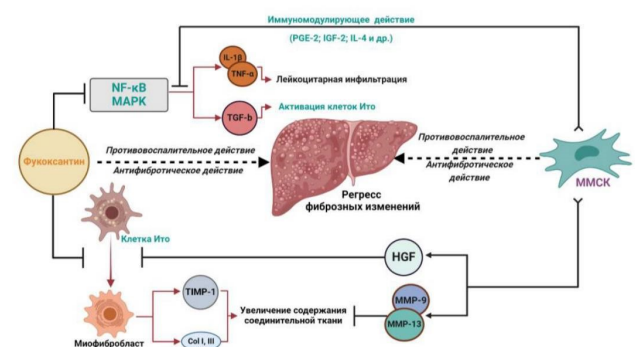


Рис. 1. Влияние фукоксантина и ММСК на регресс фиброза печени

Таким образом, фукоксантин не только защищает печень от повреждения, но и оказывает прямое антифибротическое действие, снижая патологическое накопление соединительной ткани.

Методы исследования

Для изучения терапевтического потенциала ММСК и фукоксантина была создана экспериментальная модель фиброза печени у лабораторных животных.

Экспериментальный дизайн:

- Модель фиброза создавали у крыс путем введения четыреххлористого углерода (CCl₄), кото-

рый вызывает токсическое повреждение печени.

- Животных разделили на четыре группы:

1. Контрольная группа (здоровые крысы).
2. Группа фиброза (животные, получавшие CCl_4).

3. Группа ММСК (животные с фиброзом, которым вводили мезенхимальные стромальные клетки).

4. Группа ММСК + фукоксантин (животные с фиброзом, получавшие комбинированную терапию).

Методы оценки:

- Гистологический анализ для выявления степени фиброза (окрашивание по Masson).

- Иммуногистохимия для определения уровня активации звездчатых клеток (маркер α -SMA).

- Биохимические анализы крови (уровни АЛТ, АСТ, билирубина, $\text{TGF-}\beta$).

- Антиоксидантный статус (уровень малонового диальдегида (MDA), активность супероксиддисмутазы (SOD)).

Результаты исследования

группе, получавшей только CCl_4 , наблюдалось значительное разрастание соединительной ткани и разрушение печеночных долек. Введение ММСК частично снижало фибротические изменения, но наибольший эффект был зафиксирован в группе ММСК + фукоксантин – содержание коллагена в печени снизилось на 48%, а структурная организация ткани частично восстанавливалась.

Молекулярные маркеры

- Уровень α -SMA в ткани печени снизился на 50% в группе комбинированной терапии, что указывает на подавление активации звездчатых клеток.

- Концентрация $\text{TGF-}\beta$ (ключевого про-фибротического фактора) снизилась в 2 раза по сравнению с группой фиброза.

- Активность антиоксидантных ферментов (SOD) увеличилась, что подтверждает снижение окислительного стресса.

Биохимические показатели крови

- Уровни АЛТ и АСТ (маркеры повреждения печени) снизились на 45

- Билирубин снизился на 30%, что свидетельствует о восстановлении желчевыделительной функции печени.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило эффективность комбинированного применения мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и фукоксантина в коррекции фиброзных изменений печени. Полученные результаты продемонстрировали, что данная терапия оказывает выраженное антифибротическое и противовоспалительное действие, способствуя регрессу патологических изменений и улучшению функционального состояния печени. Анализ гистологических данных показал, что использование ММСК и фукоксантина приводит к уменьшению отложения коллагена, снижению активности миофибробластов и подавлению активации клеток Ито, которые играют ключевую роль в формировании фиброза. Биохимические исследования подтвердили снижение уровня маркеров повреждения печени, что свидетельствует о восстановлении ее структуры и функции.

Дополнительно, молекулярно-биологические анализы продемонстрировали снижение экспрессии провоспалительных цитокинов ($\text{IL-1}\beta$, $\text{TGF-}\beta$) и активацию механизмов, способствующих репарации тканей. Фукоксантин, обладая мощными антиоксидантными свойствами, способствовал снижению окислительного стресса, что дополнительно улучшало регенеративный потенциал печени.

Таким образом, комбинированная терапия не только замедляла прогрессирование фиброзных изменений, но и способствовала восстановлению гомеостаза в печени. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения данной стратегии, в том числе на клинических моделях, с целью разработки новых эффективных и безопасных методов лечения хронических заболеваний печени, сопровождающихся фиброзом.

Список литературы

1. Механизмы антифибротического действия плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / Д. Ю. Греб-

- нев, В.Н. Слаутин, И. Ю. Маклакова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 355–364.
2. Антифибротическое действие фукоксантина на модели тетрахлорметан-индуцированного фиброза печени / В. Н. Слаутин, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С.86–93.
3. Влияние фукоксантина на основные механизмы развития CCl₄-индуцированного фиброза печени / В. Н. Слаутин, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т.8, № 2. – С. 8–18.
4. Применение фукоксантина для усиления терапевтического потенциала мезенхимальных стволовых клеток для лечения фиброза печени / В. Н. Слаутин, И. Ю. Маклакова, К. В. Коньшев [и др.] // Клиническая патофизиология : Материалы первого евразийского конгресса по патофизиологии. – 2024. – Т. 30, №2. – С. 107.
5. Влияние трансплантации ММСК и фукоксантина на фиброз печени / В. Н. Слаутин, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, К. Ю. Коньшев // Гены и клетки. – 2022. – Т. XVII, № 3. – С. 213–214.
6. Слаутин, В. Н. Эффективность комбинированной терапии плацентарными ММС и фукоксантином при фиброзе печени / В. Н. Слаутин, Д. М. Коновалова, Д. Ю.Гребнев // Сб. ст. VIII Междунар. науч.-практич. конф. молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2023. С. 1710–1716.
7. Применение фукоксантина приводит к усилению антифибротического и противовоспалительного действия плацентарных ММСК при фиброзе печени / В. Н. Слаутин, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова // Гены и клетки. – 2023. – Т. XVIII. Приложение. – С. 213–214.
8. Fucoxanthin Enhances the Antifibrotic Potential of Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells in a CCl₄-induced Mouse Model of Liver Fibrosis / V. Slautin, K. Konyshev, I. Gavrilo [et al.] // Current Stem Cell Research & Therapy. – 2024. – Vol. 19, Iss. 11. – P. 1484–1496.
9. Fucoxanthin exert dose-dependent antifibrotic and anti-inflammatory effects on CCl₄ induced liver fibrosis / V. N. Slautin, D. Yu. Grebnev, I. Yu. Maklakova, S. V. Sazonov // Journal of Natural Medicines. – 2023. – Vol. 77, Iss. 4. – P. 953–963.