

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092.9

Слаутин В.Н.<sup>1</sup>, Гребнев Д.Ю.<sup>1,2</sup>, Маклакова И.Ю.<sup>1,2</sup>, Базарный В.В.<sup>1</sup>, Валамина И.Е.<sup>1</sup>

## Антифибротическое действие фукоксантина при тетрахлорметан-индуцированном фиброзе печени

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

620028, Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3;

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,

620026, Екатеринбург, Россия, ул. Карла Маркса, д. 22А;

<sup>3</sup>ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора,

620030, Екатеринбург, Россия, ул. Летняя, д. 23

Несмотря на успехи современной медицины, в настоящее время не существует альтернативы хирургическому методу лечения цирроза печени – трансплантации печени, использование которого в массовой практике затруднительно. Наиболее перспективной стратегией подавления развития фиброза печени является ингибирование канонического пути трансформирующего фактора роста- $\beta$ , как основного профиброгенного фактора роста, ответственного за стимулирование процессов активации и дифференцировки перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты. **Цель исследования** – изучение эффективности и механизмов действия фукоксантина при фиброзе печени.

**Методика.** Исследования проведены на 50 белых мышах-самцах (возраст 8-10 нед, масса 20-22 г). В экспериментах использовался фукоксантин (10 мг/кг) ежедневно per os, через зонд. Исследование было разделено на 2 этапа: Первый этап – моделирование тетрахлорметан-индуцированного фиброза печени. Было выделено 3 группы по 10 животных в каждой: группа интактных животных; опытная группа, которая получала 25% раствор тетрахлорметана (2 мкл/г) на персиковом масле внутривентриально; группа контроля, которая получала персиковое масло в эквивалентных дозах. Второй этап – изучение эффективности и механизмов действия фукоксантина при фиброзе печени. Было выделено 2 группы животных с фиброзом печени: группа сравнения ( $n=10$ ), которой не проводилось лечение и основная группа, которой вводили фукоксантин (10 мг/кг,  $n=10$ ) в течение 5 нед. Выраженность фиброза печени оценивалась по шкале METAVIR. Методом ИФА в гомогенате печени исследовали уровень трансформирующего фактора роста- $\beta$ . Иммуногистохимически оценивали количество  $\alpha$ -SMA+ клеток, определяли уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP1), матриксных металлопротеиназ-9 и -13. Для оценки степени замещения паренхимы печени соединительной тканью использовалось окрашивание Sirius Red.

**Результаты.** Было установлено, что фукоксантин в дозе 10 мг/кг обладает антифибротическим действием, которое реализуется через ингибирование основного профиброгенного фактора TGF- $\beta$ . Следствием снижения уровня TGF- $\beta$  было уменьшение количества миофибробластов, TIMP-1 и объема соединительной ткани в печени.

**Заключение.** Фукоксантин можно рассматривать как перспективный препарат для лечения фиброза печени.

**Ключевые слова:** фукоксантин; фиброз печени; трансформирующий фактор роста- $\beta$ ; перисинусоидальные клетки печени Ито; миофибробласты

**Для цитирования:** Слаутин В.Н., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Базарный В.В., Валамина И. Е. Антифибротическое действие фукоксантина при тетрахлорметан-индуцированном фиброзе печени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 86-93.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.86-93

**Участие авторов:** проведение исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка графических элементов и иллюстративного материала – Слаутин В.Н.; проведение исследования, сбор данных, написание текста – Гребнев Д.Ю.; статистическая обработка материала – Маклакова И.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Базарный В.В.; выполнение морфометрических исследований – Валамина И.Е. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Для корреспонденции:** Слаутин Василий Николаевич, e-mail: vas-slautin@yandex.ru; Гребнев Дмитрий Юрьевич, dr-grebnev77@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.11.2022

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Slautin V.N.<sup>1,3</sup>, Grebnev D.Yu.<sup>1,2</sup>, Maklakova I.Yu.<sup>1,2</sup>, Bazarniy V.V.<sup>1</sup>, Valamina I.E.<sup>1</sup>**Antifibrotic effect of fucoxanthin in tetrachloromethane-induced hepatic fibrosis**<sup>1</sup>Ural State Medical University,

Repina St. 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Medical Cell Technologies,

Karl Marx St. 22a, Yekaterinburg, 620026, Russian Federation;

<sup>3</sup>Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" Federal Service for Surveillance on Customer Rights Protection and Human Wellbeing",

Letnyaya str. 23, Yekaterinburg, 620030, Russian Federation

Currently, the most promising strategy for suppressing the development of liver fibrosis is the inhibition of a canonical pathway of transforming growth factor- $\beta$ , the main profibrogenic growth factor stimulating the activation and differentiation of hepatic stellate cells into myofibroblasts.

**The aim** of the study was to evaluate the effectiveness and mechanisms of action of fucoxanthin in liver fibrosis.

**Methods.** The study was conducted on 50 white male mice aged 8-10 weeks, weighing 20-22 g. For the experiments, fucoxanthin was administered at a dose of 10 mg/kg daily, orally, through a probe. The study included two stages. The first stage was modeling carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. Three groups of 10 animals each were used: group of intact animals; test group that received 2  $\mu$ l/g of 25% solution of carbon tetrachloride in peach oil, intraperitoneally; and control group treated with peach oil in equivalent doses. The second stage was focused on studying the fucoxanthin effectiveness and antifibrotic mechanisms. Two groups of animals with liver fibrosis were used at this stage: untreated, comparison group and main group, which was administered fucoxanthin at a dose of 10 mg/kg for 5 weeks. Severity of liver fibrosis was assessed with the METAVIR scale. Concentration of transforming growth factor- $\beta$  was measured in liver homogenates by ELISA. Amount of  $\alpha$ -SMA+ cells and concentrations of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and -13 were assessed immunohistochemically. Sirius Red staining was used to assess severity of fibrosis.

**Results.** Fucoxanthin 10 mg/kg produced an antifibrotic effect mediated by inhibition of the main profibrogenic factor, TGF- $\beta$ . The decrease in TGF- $\beta$  resulted in decreases in the number of myofibroblasts, TIMP-1 and connective tissue in the liver.

**Conclusion.** Fucoxanthin can be considered as a promising therapy for liver fibrosis.

**Keywords:** fucoxanthin; liver fibrosis; transforming growth factor- $\beta$ ; hepatic stellate cells; myofibroblasts

**For citation:** Slautin V.N., Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Bazarniy V.V., Valamina I.E. Antifibrotic effect of fucoxanthin in tetrachloromethane-induced hepatic fibrosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'nyaya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2): 86-93. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.86-93

**Author's contribution:** conducting the study, collecting, analyzing and interpreting data, preparing graphic elements and illustrative material – Slautin V.N.; conducting the study, collecting data, writing text – Grebnev D.Yu.; statistical processing of the material – Maklakova I.Yu.; concept and design of the study, editing of the article – Bazarniy V.V.; performing morphometric studies – Valamina I.E. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**For correspondence:** *Dmitry Y. Grebnev*, MD, Associate Prof., Head of the Department of Pathological Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**Slautin V.N., <https://orcid.org/0000-0002-0071-4042>Grebnev D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>Maklakova I.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>Bazarniy V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>Valamina I.E., <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287>

Received 21.11.2022

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

**Введение**

В последние годы широкое распространение приобретают хронические заболевания печени, способные приводить к развитию фиброза и его терминальной

стадии – цирроза печени. По данным ВОЗ, в настоящее время смертность от цирроза печени занимает 9-е место в мире среди всех причин смерти и 6-е –

среди трудоспособного населения. В связи с дефицитом донорских органов и сроками ожидания операции трансплантации печени, актуальной проблемой является поиск альтернативных нехирургических методов лечения, способных приводить к регрессу фиброзных изменений в органе [1, 2].

Наше внимание привлекла возможность использования фукоксантина для терапии фиброза печени. В ранее проведенных исследованиях *in vitro* была доказана способность фукоксантина ингибировать дифференцировку перисинусоидальных клеток печени Ито, через ингибирование канонического сигнального пути трансформирующего фактора роста- $\beta$  [3].

Фукоксантин – это пигмент, получаемый в основном из бурых и диатомовых водорослей. Благодаря своему уникальному химическому строению (в составе молекулы имеется алленовая связь, эпоксидная, гидроксильная, карбонильная и карбоксильная группы) фукоксантин обладает выраженным противовоспалительным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием [4].

Противовоспалительное действие фукоксантина реализуется за счёт ингибирования выработки модуляторов и медиаторов воспаления (простагландина  $E_2$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 и интерлейкина-6), а также ферментов – циклооксигеназы-2 и индуцируемой NO-синтазой оксида азота (подавление активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [4, 5].

Фукоксантин способен ингибировать образование активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов и обеспечивать антиоксидантную защиту через повышение экспрессии ферментов, участвующих в синтезе глутатиона: глутамат-цистеинлигазы и глутатион-синтазы [4, 6].

**Цель исследования** – изучение эффективности и механизмов действия фукоксантина при фиброзе печени.

В эксперименте использовано 50 самцов мышей в возрасте 8-10 нед, массой 20-22 г. Содержание животных и дизайн исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России. Исследование проводилось в 2 этапа: 1-й этап – моделирование фиброза печени с применением тетрахлорметана, широко используемого для моделирования различных патологических процессов, в том числе фиброза печени [7]. Модель ранее была апробирована нами при изучении антифиброгенных механизмов действия аллогенных плацентарных мультипотентных мезенхимальных клеток при фиброзе печени [8, 9]. На 1-м этапе было

выделено 3 группы по 10 мышей. Животным опытной группы внутривенно вводили тетрахлорметан на персиковом масле (1:4) 2 мкл/г 2 раза в нед в течение 6 нед. Мыши контрольной группы получали эквивалентное количество персикового масла (Галено-Фарм, Россия). Группу сравнения составили 10 интактных животных.

На 2-м этапе животные с тетрахлорметан-индуцированным фиброзом печени были разделены на 2 группы – основную и группу сравнения. Животные основной группы получали ежедневно фукоксантин (Sigma Aldrich, США) в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 5 нед. Группе сравнения препарат не вводили. Выведение животных из эксперимента проводилось методом цервикальной дислокации. Схема эксперимента представлен на **рисунке 1**.

Образцы ткани (10x10x5 мм) левой доли печени фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина («Ретиноиды», Россия). После депарафинизации гистологические срезы 3-5 мкм использовались для гистологического и иммуногистохимического исследования.

**Гистологическое исследование.** Для оценки выраженности фиброза печени использовалась шкала METAVIR. Количественный анализ содержания коллагена в печени проводили с использованием набора Picro Sirius Red Stain Kit (Abcam, Великобритания). В каждом препарате анализировали 15 областей по 0,28 мм<sup>2</sup>. Распространенность фиброза в каждом образце определялась как отношение окрашенной области (соединительная ткань) к общей площади анализируемого препарата. Итоговое значение общей выраженности фиброза и фиброза в паренхиме печени определялось как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение в 15 областях в %. Для анализа микрофотографий использовалась морфометрическая программа SIAMS800 (ООО «Сиамс», Россия).

**Имуногистохимическое исследование.** Депарафинированные срезы инкубировали с первичными кроличьими специфическими к мышам антителами (Abcam, Великобритания) в течение 12 ч при температуре +4 °C: 1) MMP9 (matrix metalloproteinase, MMP, матриксная металлопротеиназа; Recombinant Anti-MMP9 antibody), 1: 5000, (Abcam, Великобритания). 2) TIMP1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; Anti-TIMP1 antibody), 1: 500, (Abcam, Великобритания). 3)  $\alpha$ -SMA (Alpha-smooth muscle actin, альфа гладкомышечный актин; Recombinant Anti-alpha smooth muscle actin antibody), 1: 1000, (Abcam, Великобритания). Срезы инкубировали с вторичными антителами Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP) при ком-

натной температуре в течение 2 ч, 1: 500 (Abcam, Великобритания). При выполнении иммуногистохимических исследований была использована система детекции с субстратом пероксидазы (DAB Substrate Kit, набор для приготовления рабочего раствора диаминобензидина) (Abcam, Великобритания). Для окраски ядер клеток использовали гематоксилин Майера (Avantor, Нидерланды).

Определение TGF-β в гомогенате ткани печени проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора Mouse TGF beta 1 ELISA Kit (Abcam, Великобритания).

Полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных статистическую значимость различий определяли, используя непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Введение тетрахлорметана приводит к развитию окислительного стресса и воспаления [7, 10, 11]. Известно, что провоспалительные цитокины и активные формы кислорода вызывают активацию перисинусоидальных клеток печени Ито с последующей их дифференцировкой в α-SMA+ миофибробласты [12]. После введения в течение 6 нед тетрахлорметана количество α-SMA+ клеток увеличилось в 24 раза по сравнению с интактными животными (рис. 2, рис. 3, а).

Миофибробласты (α-SMA+ клетки) при фиброзе печени ответственны за чрезмерную выработку компонентов соединительной ткани, что приводит к изменению состава и объёма внеклеточного матрикса [12]. При анализе площади области, окрашенной на соединительную ткань, было выявлено значительное увеличение данного показателя по сравнению с группой интактных животных (рис. 2, рис. 3, б).

При оценке гистологической картины (табл.) в группе животных, получавших тетрахлорметан, подтверждено развитие фиброза печени (3-я стадия по шкале METAVIR). У лабораторных животных, получавших персиковое масло, не выявлено значимых изменений количества α-SMA+ клеток и площади соединительной ткани по сравнению с группой интактных животных. При анализе по шкале METAVIR гистологическая картина соответствовала нулевой стадии фиброза печени (табл.).

Известно, что модель тетрахлорметан-индуцированного фиброза печени у мышей обратима при прекращении действия этиологического фактора [14]. По результатам группы сравнения (без введения фукоксантина), было установлено спонтанное снижение числа α-SMA+ клеток (на 30,97%) и снижение площади занимаемой соединительной тканью на 39,52% по сравнению с животными опытной группы (рис. 3 в, г). При оценке гистологической картины по шкале METAVIR количество животных, имеющих 3-ю стадию фиброза печени, снизилось на 20% (табл.).

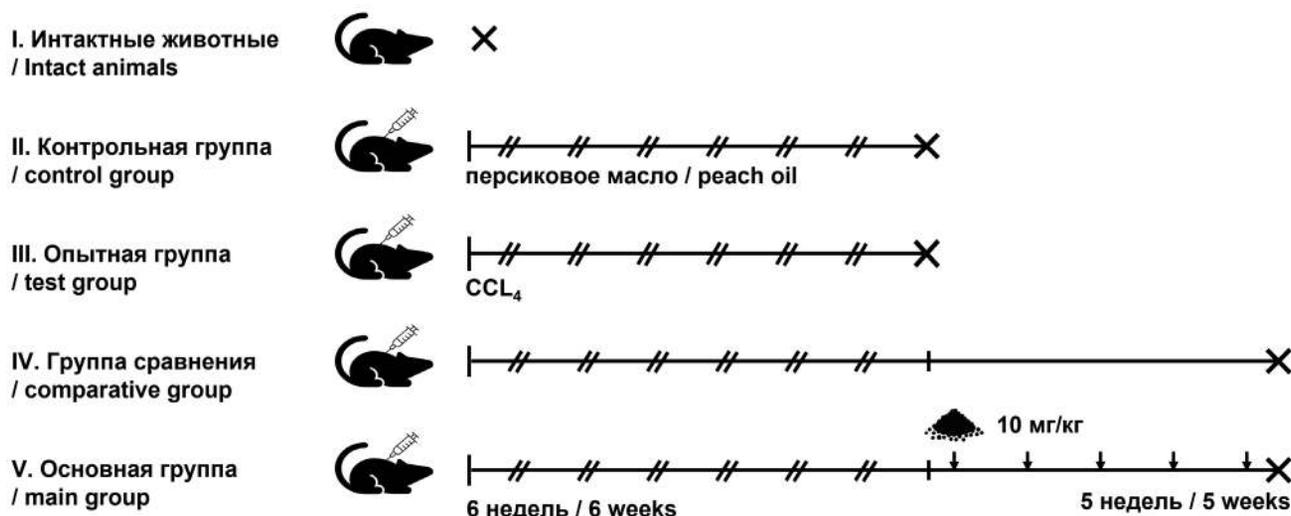


Рис. 1. Дизайн исследования. Распределение лабораторных животных по группам.

Fig. 1. Design of the study. Distribution of laboratory animals into groups.

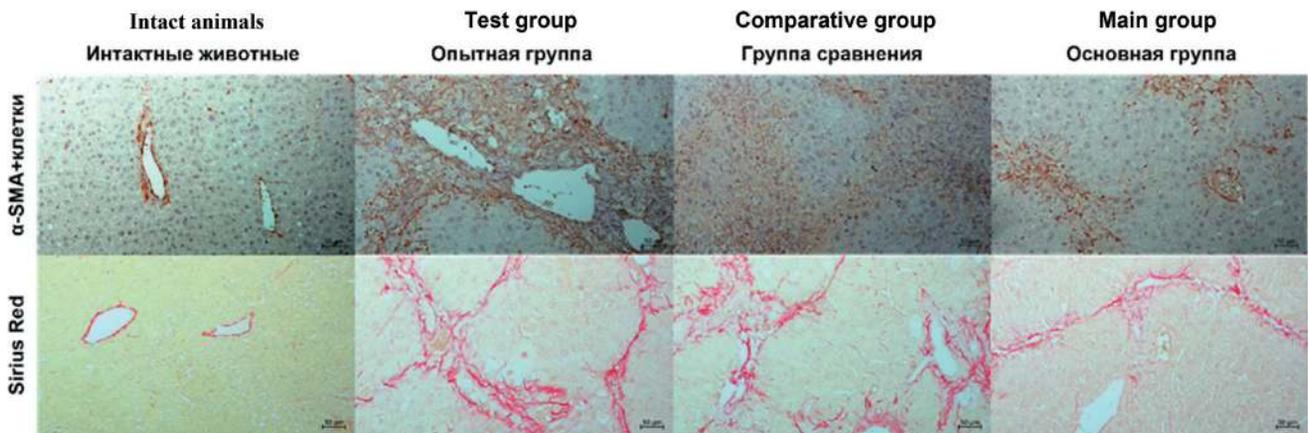
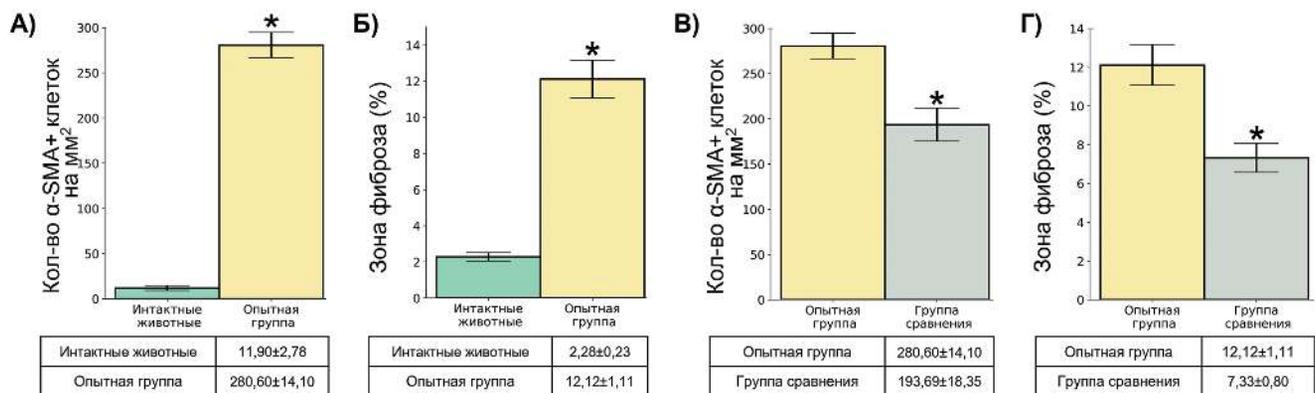


Рис. 2. Окраска гистологических препаратов печени на α-SMA+ клетки и на соединительную ткань (Sirius red).

Fig. 2. Histological staining of hepatic preparations for α-SMA+ cells and connective tissue (Sirius red).



\* - Наличие достоверных различий в сравниваемых группах животных

Рис. 3. Содержание α-SMA положительных клеток и соединительной ткани при CCl<sub>4</sub> моделированом фиброзе печени. \* – статистически значимые различия между сравниваемыми группами.

Fig. 3. Contents of α-SMA positive cells and connective tissue after modeling hepatic fibrosis. \* – statistically significant differences in the compared groups of laboratory animals.

В ранее проведенных исследованиях на культурах клеток печени Ито было установлено, что фукоксантин обладает антифибротическим действием через ингибирование канонического пути трансформирующего фактора роста-β [3].

Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) представляет собой многофункциональный регуляторный фактор роста, участвующий в различных физиологических процессах, в том числе в дифференцировке, пролиферации, миграции клеток и апоптозе. В то же время TGF-β может играть важную роль в развитии различных патологических процессов. Установлена его роль при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, а также при фиброзе различных органов.

Трансформирующий фактор роста-β является ключевым профиброгенным медиатором в развитии фиброза печени, благодаря своей способности активировать перисинусоидальные клетки печени Ито в миофибробласты. Своё действие TGF-β реализует через канонический и неканонические (PI3K/Akt/Nrf2 и MAPK и др.) пути [2, 13, 14].

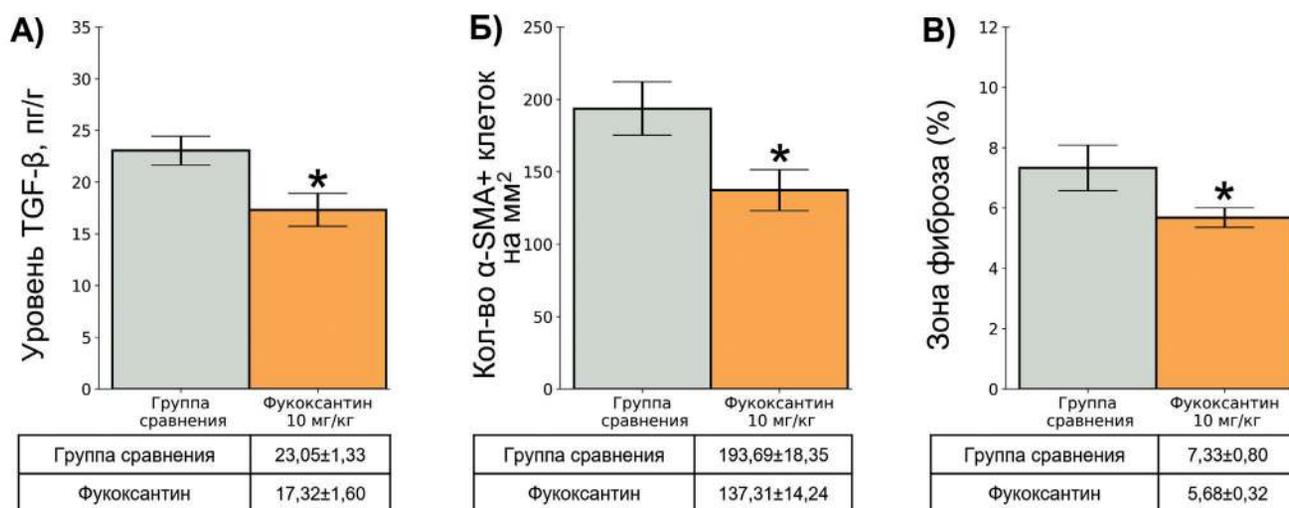
В нашем исследовании через 5 нед после моделирования фиброза печени уровень TGF-β снизился на 24,86% по сравнению с группой, не получавшей лечения (рис. 4, а).

Блокирование канонического пути TGF-β приводит к ингибированию активации перисинусоидальных клеток печени Ито в α-SMA+ миофибробласты

## Оценка выраженности фиброза по шкале METAVIR

## Assessment of fibrosis severity according to the METAVIR scale

Группа / Group	Stage 0	I	II	III	IV
Интактные животные Intact animals	10	0	0	0	0
Группа контроля Control group	10	0	0	0	0
Опытная группа Test group	0	0	0	10	0
Группа сравнения Comparative group	0	0	2	8	0
Основная группа Main group	0	0	6	4	Н\



\* - Наличие достоверных различий в сравниваемых группах животных

**Рис. 4.** Уровень TGF-β, количество α-SMA+ клеток и содержание соединительной ткани после введения фукоксантина на фоне фиброза печени.

**Fig. 4.** TGF-β level, α-SMA+ cell number and connective tissue content after fucoxanthin administration in the background of hepatic fibrosis.

\* -- the presence of significant differences in the compared groups of laboratory animals.

[2]. В проведенных исследованиях количество α-SMA+ клеток снизилось на 29,1% (рис. 4, б).

Ингибирование активации клеток печени Ито приводит к снижению выработки избыточного количества компонентов соединительной ткани [12]. По результатам, полученным в исследовании установлено, что зона фиброза сократилась на 22,58% по сравнению с группой, не получавшей фукоксантин (рис. 4, в).

Выявленное снижение площади соединительной ткани в печени нашло своё отражение в изменении степени выраженности фиброза печени по шкале METAVIR. Количество животных с третьей стадией фиброза после введения фукоксантина уменьшилось на 50% (табл.).

Известно, что равновесное состояние между ферментами – матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами – позволяет поддерживать физиологическое состояние внеклеточного матрикса. Избыточная выработка миофибробластами тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 приводит к ингибированию металлопротеиназ, способных разрушать внеклеточный матрикс и к смещению равновесия между ферментами в сторону фиброгенеза [15–17].

В настоящем исследовании отмечено, что уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 снизился на 17,36% относительно группы сравнения (рис. 5, а). При этом не было установлено изменения

уровня матриксной металлопротеиназы-13 — основного представителя семейства коллагеназ у мышей, способных разрушать фибриллярные коллагены (рис. 5, б).

Интересно, что при исследовании механизмов действия фукоксантина на линиях клеток глиобластомы человека U87 и U251 было обнаружено ингибирующее действие данного препарата на активность матриксных металлопротеиназ из семейства желатиназ (ММР-2 и ММР-9), реализующееся через ингибирование семейства р38-митоген-активируемых протеинкиназ (р38-МАРК) [18]. Однако, в нашем исследовании статистически значимых различий по уровню активности матриксной металлопротеиназы-9 выявлено не было (рис. 5).

### Обсуждение

В настоящем исследовании было впервые выявлено антифибротическое действие фукоксантина в дозе 10 мг/кг при фиброзе печени.

Известно, что в экспериментальной модели тетрахлорметан-индуцированного фиброза печени введение  $CCl_4$  приводит к повреждению гепатоцитов, образованию активных форм кислорода (АФК), выделению провоспалительных цитокинов, факторов роста [7, 10, 11].

Наиболее значимым профиброгенным фактором роста является TGF-β. Обладая широким спектром фи-

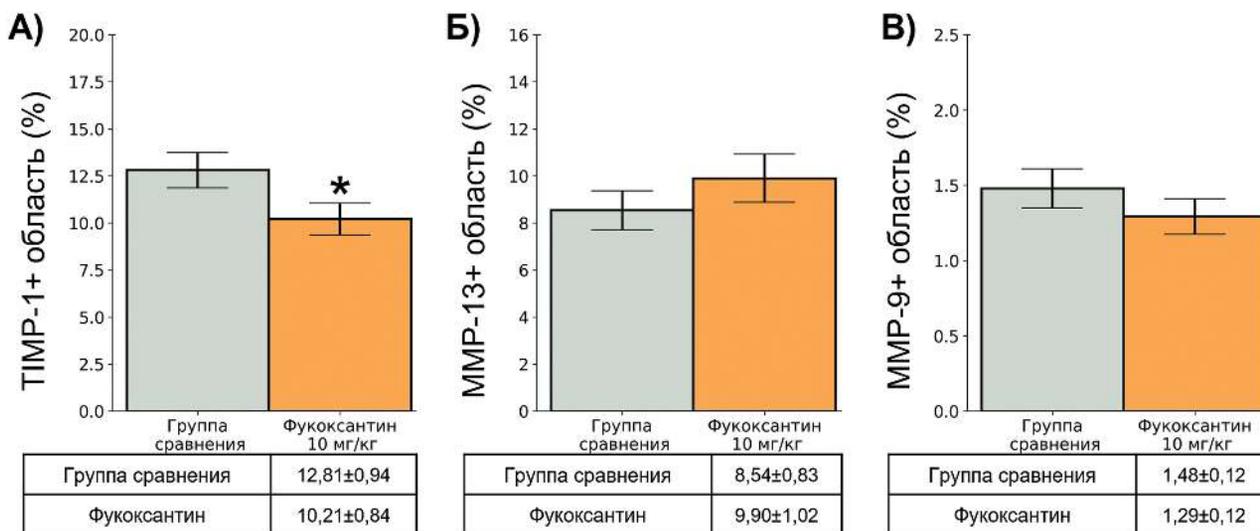
зиологических функций в организме человека, трансформирующий фактор роста-β играет важную роль в развитии различных заболеваний, в том числе фиброза печени [2, 13, 14]. В ранее опубликованном исследовании авторы на культуре клеток печени Ито установили, что фукоксантин способен блокировать канонический сигнальный путь TGF-β [3].

В нашем исследовании установлено, что фукоксантин снижает уровень избыточно выделяемого трансформирующего фактора роста-β.

Повреждение гепатоцитов с последующим выделением факторов роста, провоспалительных цитокинов и АФК приводит к активации и дифференцировке перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты [10, 12].

Наши результаты свидетельствуют о том, что ингибирование TGF-β приводит к снижению количества активированных миофибробластов в печени.

В современной концепции фиброза печени миофибробласты играют основную роль, так, они ответственны за синтез избыточного количества компонентов соединительной ткани, TIMP-1 и TGF-β [12]. В настоящем исследовании установлено снижение уровня этих показателей. Результаты гистологических исследований, в нашем эксперименте, также указывают на эффективность применения фукоксантина.



\* - Наличие достоверных различий в сравниваемых группах животных

Рис. 5. Уровень матриксных металлопротеиназ-9 и -13, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 после введения фукоксантина на фоне фиброза печени.

Fig. 5. The level of matrix metalloproteinases-9 and -13, a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 after administration of fucoxanthin on the background of hepatic fibrosis; \* – the presence of statistically significant differences in the compared groups of laboratory animals.

Несмотря на ранее опубликованные данные, свидетельствующие о том, что применение фукоксантина на линиях клеток глиобластомы человека U87 и U251 приводило к ингибированию MMP-9, в нашем исследовании мы не обнаружили влияния фукоксантина на уровни экспрессии матриксных ферментов.

### Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности использования фукоксантина для лечения фиброза печени, реализующееся через воздействие на основные звенья патогенеза фиброза печени.

### Литература

#### (п.п. 1-7; 10-18 см. References)

8. Гребнев Д.Ю., Слаутин В.Н., Маклакова И.Ю., Береснева О.Ю., Конышев К.Ю. Механизмы антифибротического действия плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Электронный ресурс. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2022; 19(4): 355–64. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-355-364
9. Базарный В.В., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Петрунина Е.М. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2019; 16(3): 357–64. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-357-364

### References

1. Zanetto A., Shalaby S., Gambato M., et al. New indications for liver transplantation. *J. Clin. Med.* 2021; Vol. 10, DOI: 10.3390/jcm10173867
2. Ong C.H., Tham C.L., Harith H.H., Firdaus N., Israf D.A. TGF- $\beta$ -induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 911: 174510. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174510
3. Kim M.B., Bae M., Hu S., et al. Fucoxanthin exerts anti-fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 513: 657–62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.052
4. Bae M., Kim M.B., Park Y.K., Lee J.Y. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* 2020; 1865: 158618. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158618
5. Liu M., Li W., Chen Y., Wan X., Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* 2020; 255. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117850

#### Сведения об авторах:

**Слаутин Василий Николаевич**, аспирант, каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; мл. науч. сотр., ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, e-mail: vas-slautin@yandex.ru;

**Гребнев Дмитрий Юрьевич**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru;

**Маклакова Ирина Юрьевна**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: Makliu@mail.ru;

**Базарный Владимир Викторович**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru;

**Валамина Ирина Евгеньевна**, канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: ivalamina@mail.ru

6. Yang G., Li Q., Peng J., et al. Fucoxanthin regulates Nrf2 signaling to decrease oxidative stress and improves renal fibrosis depending on Sirt1 in HG-induced GMCs and STZ-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 913: 174629. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174629
7. Faccioli L.A.P., Dias M.L., Paranhos B.A., dos Santos Goldenberg R.C. Liver cirrhosis: An overview of experimental models in rodents. *Life Sci.* 2022; 301: 120615. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120615
8. Grebnev D.Ju., Slautin V.N., Maklakova I.Ju., Beresneva O.Y., Konyshev K.Y. Mechanisms of antifibrotic action of placental multipotent mesenchymal stromal cells. [Online]. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2022; 19(4): 355–64. (In Russian). DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-355-364
9. Bazarniy V.V., Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Yusupova V.Ch., Petrunina E.M. About Cellular Regulation of Liver Regeneration. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2019; 16(3): 357–64. (In Russian). DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-357-364
10. Xue L., Li X., Zhu X., et al. Carbon tetrachloride exposure induces ovarian damage through oxidative stress and inflammatory mediated ovarian fibrosis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022; 242: 113859. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113859
11. Scholten D., Trebicka J., Liedtke C., Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab. Anim.* 2015; 49: 4–11. DOI: 10.1177/0023677215571192
12. Baghaei K., Mazhari S., Tokhanbigli S., et al. Therapeutic potential of targeting regulatory mechanisms of hepatic stellate cell activation in liver fibrosis. *Drug Discov.* 2022; 27: 1044–61. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.12.012
13. Gough N.R., Xiang X., Mishra L. TGF- $\beta$  Signaling in Liver, Pancreas, and Gastrointestinal Diseases and Cancer. *Gastroenterology* 2021; 161: 434–52.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.064
14. Hu H.H., Chen D.Q., Wang Y.N., et al. New insights into TGF- $\beta$ /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem. Biol. Interact.* 2018; 292: 76–83. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.07.008
15. Duarte S., Baber J., Fujii T., Coito A.J. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol.* 2015; Vol. 44–46: 147–56. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.004
16. Mott J.D., Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16: 558–64. DOI: 10.1016/j.cob.2004.07.010
17. Rohani M.G., Parks W.C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol.* 2015; Vol. 44–46: 113–21. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.002
18. Liu Y., Zheng J., Zhang Y., et al. Fucoxanthin Activates Apoptosis via Inhibition of PI3K/Akt/mTOR Pathway and Suppresses Invasion and Migration by Restriction of p38-MMP-2/9 Pathway in Human Glioblastoma Cells. *Neurochem. Res.* 2016; 41: 2728–51. DOI: 10.1007/s11064-016-1989-7